

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2022

PRISE EN CHARGE GLOBALE DES PATIENTS ÉPILEPTIQUES À L'OFFICINE

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

SPÉCIALITÉ : OFFICINE

Par Mme Mélina PARAZ

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 24/10/2022

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Présidente du jury :

Mme le Dr Anne BRIANÇON-MARJOLLET, MCU - UGA, laboratoire HP2, INSERM U1300

Membres :

Mme le Dr Catherine GILLY (directrice de thèse), MCU émérite chimie thérapeutique - UGA

Mme le Dr Béatrice BELLET, MCU associée – UGA, pharmacien adjoint d'officine

Mme le Dr Loretta MINOTTI, unité épilepsie et malaises neurologiques – CHUGA, GIN

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2021 / 2022

Doyen de la Faculté - Pr. Michel SEVE
 Vice-Doyen Pédagogie - Mr Pierre CAVAILLES
 Vice-Doyen Recherche – Pr. Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
CDD	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055	
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042	Oui
MAST	BELLET	BEATRICE	-	
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	LRB /INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC	
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		Oui
MCF	CAVAILLES	PIERRE	IAB	
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	
AHU	CHEVALIER	SIMON	TIMC IMAG	
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	JEROME	-	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	Oui
Professeur Emérite	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	équival.
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR5063	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui

Mise à jour le 06/09/2021 Sana HACHANI

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
PRCE	FITE	ANDREE	-	
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Emérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	équiv.
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042	Oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-	Oui
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS	
CDD	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, TheMAS	
PU	RACHIDI	WALID	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
PU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	Oui
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	Oui
PU-PH	SEVE	MICHEL	TIMC	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
CDD	TRUFFOT	AURELIE		
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF	WARTHER	DAVID	DPM	
Professeur Emérite	WOUESSIDJEWE	DENIS	-	Oui

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche INSERM
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institute for Advanced Biosciences
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel
MCF : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR: Unité Mixte de Recherche
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier les personnes ayant participé à l'élaboration et la validation de ma thèse,

À la présidente de mon jury,

Mme BRIANCON-MARJOLLET Anne, de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse et pour vos enseignements à la faculté de pharmacie.

À ma directrice de thèse,

Mme GILLY Catherine, d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour votre accompagnement durant cette année de rédaction, pour votre disponibilité et vos conseils avisés qui m'ont beaucoup aidé.

Aux membres de mon jury,

Mme BELLET Béatrice, d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci également pour vos enseignements à la faculté de pharmacie, et votre bienveillance.

Mme MINOTTI Lorella, d'avoir accepté de faire partie des membres de mon jury, et pour l'encadrement durant mon stage hospitalo-universitaire dans le service de neurologie troubles du mouvement.

À toutes les personnes ayant répondu à mes questionnaires, qui m'ont été d'une grande aide et sans qui cette thèse n'aurait pas pu être achevée.

Ensuite, je remercie mes proches et amis,

À mes parents,

Valérie et Pascal, ceux qui ont toujours cru en moi et grâce à qui j'ai pu parcourir tout ce chemin. Merci pour tout, de m'avoir permis de faire les études que je souhaitais, de m'avoir soutenu dans les moments difficiles tant pour les études que pour les épreuves de la vie. Merci d'avoir fait en sorte que je ne manque jamais de rien.

À ma sœur,

Anaëlle, la femme la plus forte que je connaisse, celle qui a inspiré cette thèse. Merci pour ton soutien et ta fierté. Merci pour tous les bons moments et ceux à venir.

À mes grands-parents,

De toujours être fiers de moi et d'être là pour nous.

À toute ma famille,

Pour votre soutien et fierté éprouvée.

À mon chéri,

Gautier, d'être à mes côtés et me redonner confiance dans les moments de gros doutes et remise en question.

À mon meilleur ami,

Marcel, de toujours être à mes côtés depuis toutes ces années. Merci pour ton soutien inconditionnel, tant pour les études que pour les aléas de la vie, et surtout pour ta franchise.

À ma meilleure amie,

Helena, ma choup, pour toutes ces années partagées, ces fous rires, ces larmes et ton soutien.

À mes copines et copains de faculté,

Marie et Clémentine, des copines de faculté devenues des copines de voyage et randonnées. Merci pour tous ces moments passés et vivement les prochains.

Anaïs, ma louloute, pour toutes ces années de faculté, ces soirées, ces moments de réflexion sur la vie et pour tout ce qui reste à venir.

Chloé P, ensemble depuis la première année. Merci pour ton soutien.

Chloé G, Louise, Juliette, Léa, Elisa, Noémie, pour toutes ces années partagées.

Bruno, pour ton soutien, surtout durant le stage hospitalier et ces dernières années de pharmacie, qui ont été plus marrantes grâce à toi.

Aux équipes officinales,

De la pharmacie Martin Cocher, devenue la pharmacie de la Libération, de m'avoir permis de faire mes premiers pas derrière le comptoir. Merci pour votre patience et vos conseils avisés.

De la pharmacie des Soldanelles, pour tous les stages officinaux et l'apprentissage.

De la pharmacie de l'hôtel de ville, pour m'avoir appris énormément de choses.

Sommaire

Remerciements	5
Liste des abréviations	11
Table des figures	13
Table des tableaux	15
Définitions.....	16
Introduction	18
Première Partie : Généralités sur l'épilepsie.....	19
1. Définition	19
2. Epidémiologie	19
3. Physiopathologie	20
4. Classification des différents types d'épilepsie [13] [14] [15]	24
4.1 Types de crises.....	24
4.1.1 Crises à début généralisé.....	25
4.1.2 Crises à début focal	26
4.1.3 Crises à début inconnu	27
4.2 Quatre catégories d'épilepsies	28
4.3 Syndromes épileptiques	28
5. Etiologie [2] [14]	28
6. Signes cliniques [18] [19]	30
6.1. Crises épileptiques généralisées.....	30
6.2 Crises épileptiques focales	30
6.3 Etat de Mal Epileptique	31
Deuxième partie : Prise en charge de l'épilepsie	32
1. Traitements médicamenteux	32
1.1 Classification	32
1.1.1 Classification par génération [22] [23] [25] [26]	32
1.1.2 Classification par indications [24] [28]	34
1.2 Mécanisme d'action [22] [23] [24] [26].....	35
1.3 Interactions médicamenteuses (IM)	39
1.3.1 Interactions médicamenteuses entre MAE	40
1.3.2 Interactions médicamenteuses avec les autres médicaments	40
1.4 Effets indésirables (EI)	43

1.4.1 Effets indésirables communs [23]	43
1.4.2 Effets indésirables par MAE.....	43
1.5 Nouveautés et recherches en cours	46
1.5.1 Cannabidiol	46
1.5.2 Cénobamate	46
1.5.3 Sultiame	47
1.5.4 Fenfluramine.....	47
2. Traitements non médicamenteux	48
2.1 Chirurgie	48
2.2 Stimulation du nerf vague (SNV ou VNS)	49
2.3 Régime cétogène	50
Troisième partie : Rôle du pharmacien d'officine	53
1. Acte de dispensation	53
1.1 Première dispensation [73]	53
1.2 Renouvellement d'ordonnance [73]	54
1.3 Médicaments pro-convulsivants	55
1.3.1 Médicaments psychotropes	55
1.3.2 Anti-infectieux	56
1.3.3 Antalgiques	57
1.3.4 Théophylline	57
1.4 Automédication	58
1.5 Gestion des effets indésirables (EI)	61
2. Gestion des crises	61
2.1 Facteurs déclenchants	61
2.2 Conduite à tenir [115].....	62
2.3 AE d'urgence	62
3. Vie quotidienne [120]	64
3.1 Permis de conduire.....	64
3.1 Ecole.....	64
3.3 Travail	65
3.5 Sport et loisirs	65
3.5 Grossesse [22]	66
3.6 Aidants et associations	67

Quatrième partie : Enquête.....	68
1. Auprès des patients épileptiques	68
1.1 Matériels et méthodes	68
1.2 Résultats	69
1.3 Discussion	78
2. Auprès de l'équipe officinale	79
2.1 Matériels et méthodes	79
2.2 Résultats	80
2.3 Discussion	84
Conclusion.....	85
Annexes	86
Annexe 1. Aperçu du calendrier des crises établi par la LFCE [75]	86
Annexe 2. Conduite à tenir en cas de crise d'épilepsie d'après FFRE [114]	87
Annexe 3. Administration de Buccolam® [115]	88
Annexe 4. Schéma d'administration du Valium en intra-rectal [118] [119].....	89
Annexe 5. Questionnaire adressé aux patients épileptiques	90
Annexe 6. Questionnaire adressé à l'équipe officinale	93
Bibliographie	95
Sitographie.....	96

Liste des abréviations

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AE : Antiépileptique(s)

AMPA : α -alpha -amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazol-4-propionate

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

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

ATUc : Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte

AV : Acide Valproïque

BHE : Barrière Hémato Encéphalique

BZD : Benzodiazépine(s)

Ca²⁺ : ion calcium

CBZ : Carbamazépine

Cl⁻ : ion chlorure

CNEP : Crises Non Epileptiques Psychogènes

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

DIU : Dispositif Intra Utérin

EEG : Electroencéphalogramme

EMA : *European Medicines Agency* ou Agence Européenne des Médicaments

EME : Etat de Mal Epileptique

ETX : Ethosuximide

FFRE : Fédération Française pour la Recherche sur l'Epilepsie

GABA : l'acide gamma-aminobutyrique

GABA-T : GABA transaminase

GAD : glutamate décarboxylase ou acide glutamique décarboxylase

γ GT : gammaglutamyl-transférases

GAT1 : *gamma-aminobutyric acid (GABA) transporter* = transporteur du GABA de type 1

HAS : Haute Autorité de Santé

HE : Huile(s) Essentielle(s)

ILAE : *International Ligue Against Epilepsy*

IM : Interaction(s) Médicamenteuse(s)

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IRSNa : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

IS : Immunosuppresseur(s)

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

K⁺ : ion potassium

LFCE : Ligue Française Contre l'Épilepsie

MAE : Médicament(s) Antiépileptique(s)

MMTE : Médicament à Marge Thérapeutique Étroite

Na⁺ : ion sodium

NET : Nécrolyse Epidermique Toxique

NFS : Numération de Formule Sanguine

NMDA : N-méthyl-D-Aspartate

PLS : Position Latérale de Sécurité

PPSE : Potentiel PostSynaptique Excitateur

PPSI : Potentiel PostSynaptique Inhibiteur

SAMU : Service d'Aide Médicale Urgente

SEEG : stéréo-électroencéphalographie

SNC : Système Nerveux Central

SNV ou VNS : Stimulation du Nerf Vague ou *Vagus Nerve Stimulation*

SSA : *Semi Succinate Aldéhyde* = aldéhyde semi succinique

SSADH : succinate-semi-aldéhyde déshydrogénase

SV2A : *Synaptic vesicle glycoprotein 2A* = glycoprotéine synaptique des vésicules 2A

TEP : Tomographie d'Émissions de Positons

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Table des figures

Figure 1 : Incidence de l'épilepsie en fonction de l'âge [6].....	20
Figure 2 : Schéma d'un neurone [7]	20
Figure 3 : Potentiel d'action et flux d'ions [10]	21
Figure 4 : Schéma modifié d'une synapse [11]	22
Figure 5 : Activation des neurones en conditions normales VS épilepsie [12]	23
Figure 6 : Classification des épilepsies selon l'ILAE [14]	24
Figure 7. Schéma de classification des crises à début généralisé d'après l'ILAE [15]	25
Figure 8. Schéma de classification des crises à début focal d'après l'ILAE [15].....	26
Figure 9 : Schéma du cerveau [16]	27
Figure 10. Schéma de classification des crises à début inconnu d'après l'ILAE [15]	27
Figure 11 : Mécanisme d'action des MAE au niveau de la synapse excitatrice [28].	35
Figure 12 : Mécanisme d'action des MAE au niveau de la synapse inhibitrice [28]......	36
Figure 13 : Métabolisme du GABA [26] [124]	37
Figure 14 : position du VNS et l'électrode [67]	50
Figure 15 : Répartition pour chaque type de régime cétogène versus une alimentation normale [70]	51
Figure 16. Retrait du capuchon du Buccolam® [116].....	63
Figure 17 : Risque de malformations pour les MAE – ANSM [122]	66
Figure 18. Genre des patients ayant répondu au questionnaire	69
Figure 19. Age des patients ayant répondu au questionnaire	69
Figure 20. Âge des patients au moment du diagnostic de l'épilepsie	70
Figure 21. Types d'épilepsie	71
Figure 22. Les MAE les plus retrouvés chez les patients suite au questionnaire	72
Figure 23. Perception d'EI avec les MAE	73
Figure 24. Les différents EI ressentis avec des MAE	73
Figure 25. Oubli du traitement médicamenteux	74
Figure 26. Place du pharmacien dans le parcours de soins perçue par les patients	75
Figure 27. Evaluation par le patient de l'accompagnement et l'écoute fournie par l'équipe officinale.....	76
Figure 28. Evaluation par le patient de la compétence de l'équipe officinale	77
Figure 29. Implication bonifiée du pharmacien	77
Figure 30. Proposition d'un entretien pharmaceutique	78

Figure 31. Place occupée dans l'officine	80
Figure 32. Localisation de l'officine.....	80
Figure 33. Pourcentage de patients épileptiques	81
Figure 34. MAE fréquemment dispensés en officine.....	81
Figure 35. Connaissance par les professionnels des prises en charge non médicamenteuses	82
Figure 36. Auto-évaluation des connaissances	82
Figure 37. Souhait d'une formation	83
Figure 38. Avis envers l'entretien pharmaceutique.....	83

Table des tableaux

Tableau 1 : Classement des MAE par génération et leurs caractéristiques [23]	33
Tableau 2 : Classification des MAE par indication [23] [27]	34
Tableau 3 : Récapitulatif des mécanismes d'action des MAE [24]	38
Tableau 4 : MAE et enzymes hépatiques [23] [29]	39
Tableau 5 : Principales IM des MAE avec d'autres médicaments [29] [31].	43
Tableau 6 : Les principaux effets indésirables des MAE [23] [32- 55]	45
Tableau 7 : Tableau récapitulatif des médicaments pro-convulsivants [23] [79-93]	58
Tableau 8 : dosage de Midazolam à administrer selon l'âge [34].	63

Définitions

ATUc : les médicaments ne disposant pas encore d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), mais étant destinés à traiter des maladies rares ou graves, et en l'absence de traitement adapté seront mis à disposition grâce à une ATU délivrée par l'ANSM. L'ATU est dite de cohorte lorsque le laboratoire en fait la demande, avec les documents d'efficacité et de sécurité, durant le délai entre la demande et l'approbation de l'AMM.

BHE : barrière entre les vaisseaux sanguins du cerveau et les tissus cérébraux, ayant un rôle de filtre et de protection du cerveau.

DRESS syndrome : *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, est une réaction dermatologique d'origine médicamenteuse. Les symptômes sont un érythème étendu, des lésions et œdèmes du visage et des extrémités, voire un prurit, de la fièvre et des atteintes viscérales.

Exocytose : c'est lorsqu'une vésicule contenant des solutés fusionne avec la membrane plasmique et libère son contenu dans l'espace extracellulaire.

Gaine de myéline : couverture des neurones permettant la protection des fibres nerveuses et la conduction des messages nerveux.

Mitochondrie : élément du cytoplasme de la cellule, ayant pour rôle d'assurer l'oxydation, la respiration cellulaire, la mise en réserve de l'énergie et le stockage de substances.

Syndrome de Dravet : également appelé épilepsie myoclonique sévère du nourrisson, c'est une épilepsie rare caractérisée par des crises convulsives fébriles, débutant dans la première année de vie et associée à des troubles du développement.

Syndrome de Lennox-Gastaut : c'est un syndrome épileptique infantile progressif qui cause des absences toniques et atypiques, ou des crises généralisées tonico-cloniques. Il survient entre 2 et 6 ans et conduit à une déficience intellectuelle.

Syndrome de Lyell : aussi appelé nécrolyse épidermique toxique (NET), c'est une dermatose bulleuse d'origine médicamenteuse, provoquant une nécrose de l'épiderme, une desquamation cutanée, des lésions ulcéreuses des muqueuses et une atteinte multiviscérale. Ce syndrome entraîne une desquamation étendue, supérieure à 30% de la surface corporelle.

Syndrome du Stevens-Johnson : c'est la même affection cutanée que le syndrome de Lyell, mais la desquamation touche moins de 10% de la surface corporelle.

Syndrome de West : également appelé spasmes infantiles ou encéphalopathie épileptique, c'est un ensemble de spasmes associés à un EEG typique et conduisant à une détérioration psychomotrice par régression du développement. Il survient entre le 3^e et le 12^e mois de vie.

Introduction

L'épilepsie est la seconde pathologie neurologique chronique, en termes de fréquence, touchant ainsi près de 600.000 français et 50 millions de personnes dans le monde. Elle survient à tout âge, mais dans un cas sur deux elle débute dans l'enfance, et sa cause n'est pas toujours identifiée [4]. Son impact sur la vie quotidienne des patients est à multiples facettes, tant au niveau scolaire que professionnel et social, pouvant entraîner stigmatisation et discrimination. Parfois elle s'accompagne de comorbidités, telles que l'anxiété et la dépression. Cela implique qu'au-delà de la prise en charge médicamenteuse et thérapeutique, les comorbidités et les conséquences sont à prendre en compte dans le processus de soins, d'autant plus que qu'une personne épileptique sur trois est pharmacorésistante [2].

Le parcours de soins, complexe, repose sur une pluriprofessionnalité. À l'heure où les déserts médicaux sont de plus en plus nombreux, le pharmacien d'officine est un acteur de proximité central, tant pour la dispensation du traitement médicamenteux, que pour le dialogue avec le neurologue et la réorientation vers le professionnel habilité en cas de nécessité.

Cette thèse a pour objectif de balayer les traitements médicamenteux mais également les non médicamenteux, et tout ce qui fait intervenir le pharmacien d'officine dans le parcours de soins du patient épileptique, dans le but d'améliorer son rôle et d'évaluer les nouvelles missions ou celles qui pourraient être mises en place.

Nous verrons d'abord les généralités sur l'épilepsie, sa physiopathologie puis les différentes approches thérapeutiques existantes ou en cours de recherche.

Ensuite, les conséquences des traitements et les aspects de la vie quotidienne seront abordés.

Enfin, elle sera clôturée par les réponses aux questionnaires menées auprès des patients et des professionnels officinaux.

Première Partie : Généralités sur l'épilepsie

1. Définition

L'épilepsie est définie comme un dysfonctionnement temporaire du cerveau [1], c'est un trouble neurologique chronique conduisant à des crises épileptiques qui se répètent. On parle d'épilepsie lorsqu'il y a au moins 1 crise associée à un facteur de prédisposition cérébrale, ce dernier étant détecté à l'IRM cérébrale ou sur l'EEG, ou lorsque 2 crises se succèdent en moins de 24 heures [2].

Une crise d'épilepsie est définie par l'*ILAE* comme « une manifestation transitoire de signes et / ou de symptômes dus à une activité neuronale anormale excessive ou synchrone dans le cerveau » [3].

Le diagnostic de l'épilepsie repose tout d'abord sur les signes cliniques pour éliminer tout diagnostic différentiel. Parmi ceux-ci, on retrouve les CNEP qui sont définies comme des changements de comportements, des sensations, voire une perte de contrôle, mais qui, à l'inverse des crises d'épilepsies, ne sont pas provoqués par une décharge neuronale [2] [17].

Si une épilepsie est soupçonnée, un EEG sera réalisé, qui mesure l'activité électrique cérébrale et rend un tracé, ce dernier étant modifié lors des crises.

Enfin, les examens pourront s'accompagner de l'imagerie cérébrale et d'analyses de laboratoire (mutation génétique, anticorps anti-neuronaux) [2].

2. Epidémiologie

L'épilepsie est la maladie neurologique la plus fréquente après la migraine. Dans le monde, 50 millions de personnes sont touchés par l'épilepsie. En France, on compte environ 600.000 personnes épileptiques, ce qui correspond à 1% de la population française [4]. Environ 6% de la population feront au moins une crise d'épilepsie dans leur vie.

Histoire naturelle des épilepsie

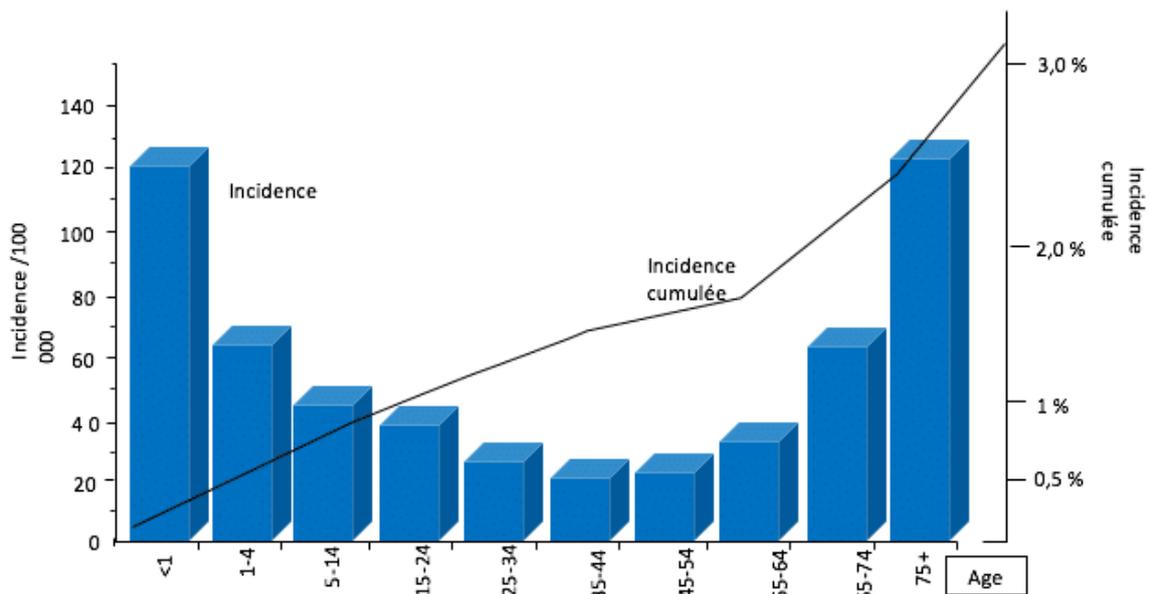


Figure 1 : Incidence de l'épilepsie en fonction de l'âge [6]

L'incidence est définie par le Larousse comme le « nombre de nouveaux cas d'une maladie dans une population donnée à un temps donné » [5]. La figure 1 nous montre que l'épilepsie survient à tout âge mais son incidence est plus élevée aux âges extrêmes de la vie, avant 1 an et après 75 ans. De plus 50% des épilepsies se manifestent avant l'âge de 10 ans [6].

Le type d'épilepsie est également différent suivant l'âge [2].

3. Physiopathologie

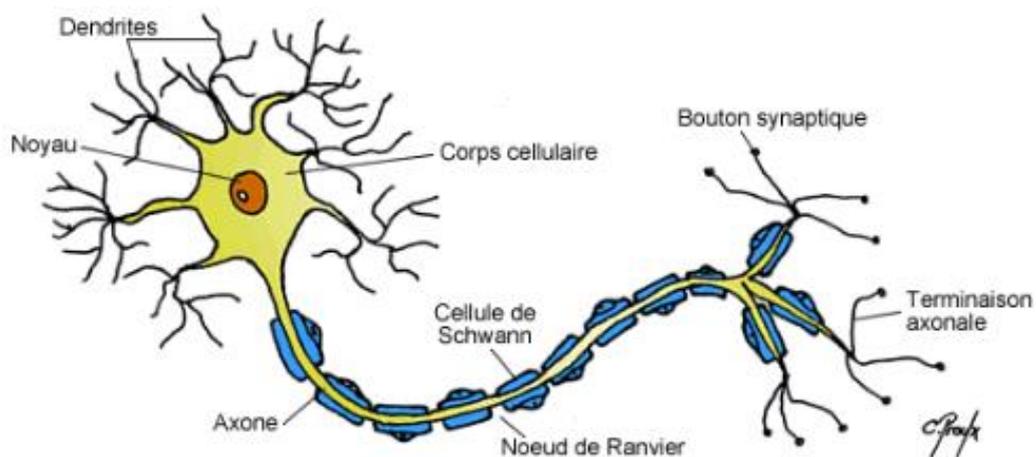


Figure 2 : Schéma d'un neurone [7]

Un neurone est constitué d'un corps cellulaire, de dendrites et d'un axone se terminant par des terminaisons axonales [7].

Les neurones reçoivent des informations induites par un stimulus externe au niveau des dendrites. La réception de ce stimulus va conduire à la transmission d'impulsions électriques (que l'on appelle potentiel d'action ou courant électrique ou influx nerveux) le long de l'axone, grâce à la gaine de myéline, en direction d'autres neurones ou de fibres musculaires [7].

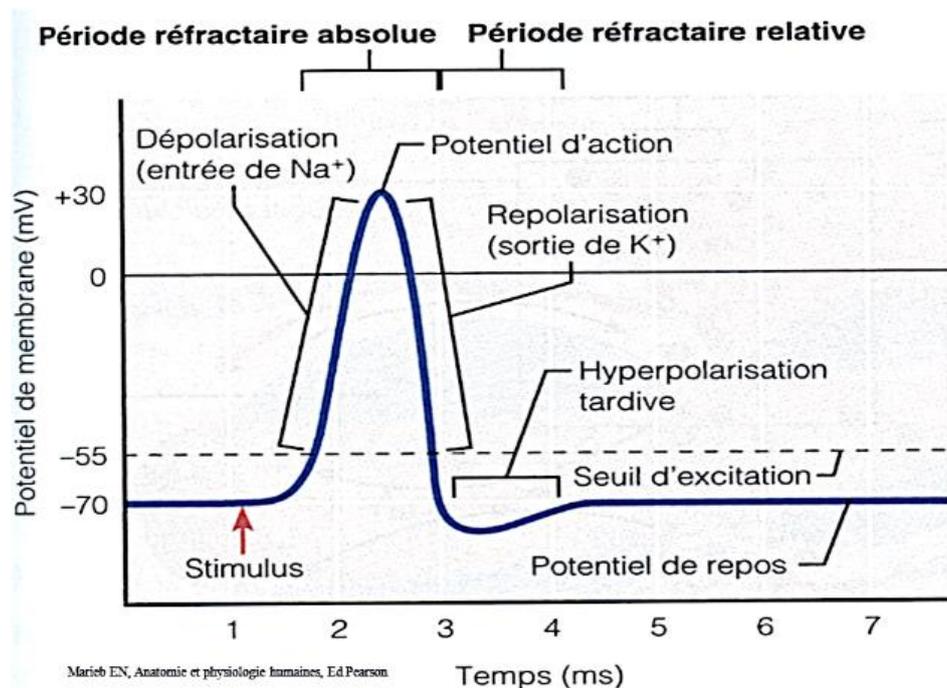


Figure 3 : Potentiel d'action et flux d'ions [10]

L'influx nerveux est une dépolarisation provoquée par une ouverture des canaux sodiques induisant une entrée de sodium. Elle est suivie d'une repolarisation provoquée par la fermeture des canaux sodiques accompagnée d'une sortie de potassium de la cellule conduisant à une hyperpolarisation. La dépolarisation d'un point de la membrane va provoquer celle du point voisin et ainsi l'influx nerveux va pouvoir se propager [8] [9].

Une fois que le neurone a transmis le message au neurone suivant, il retourne à son potentiel de repos [10].

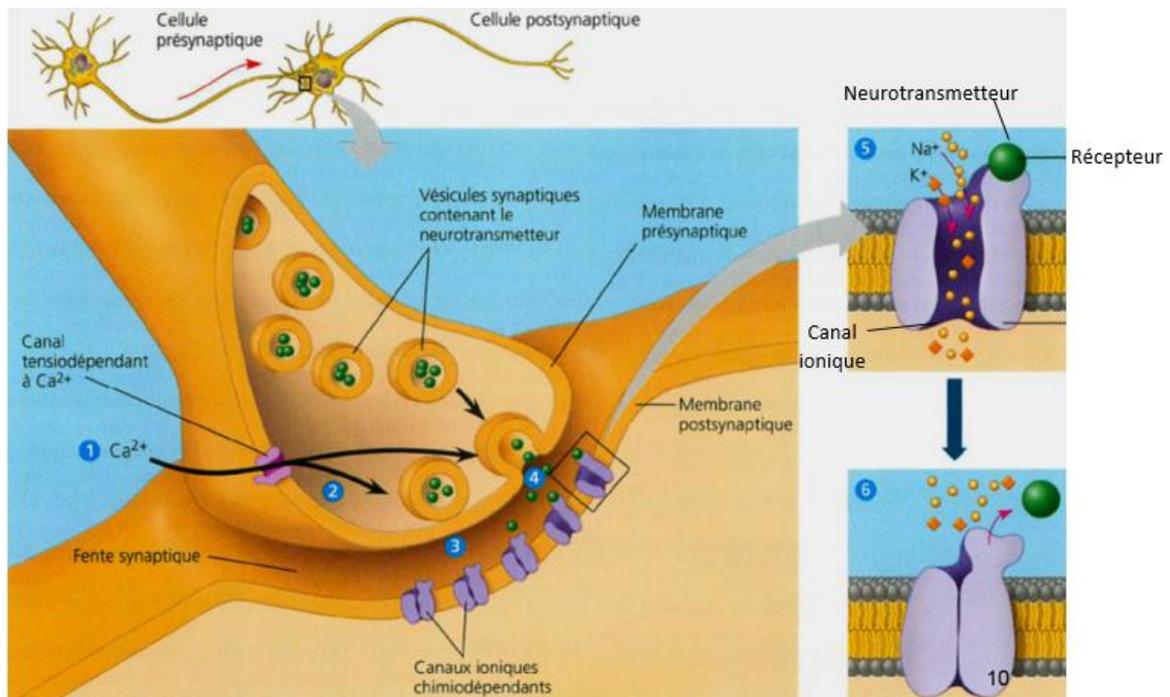


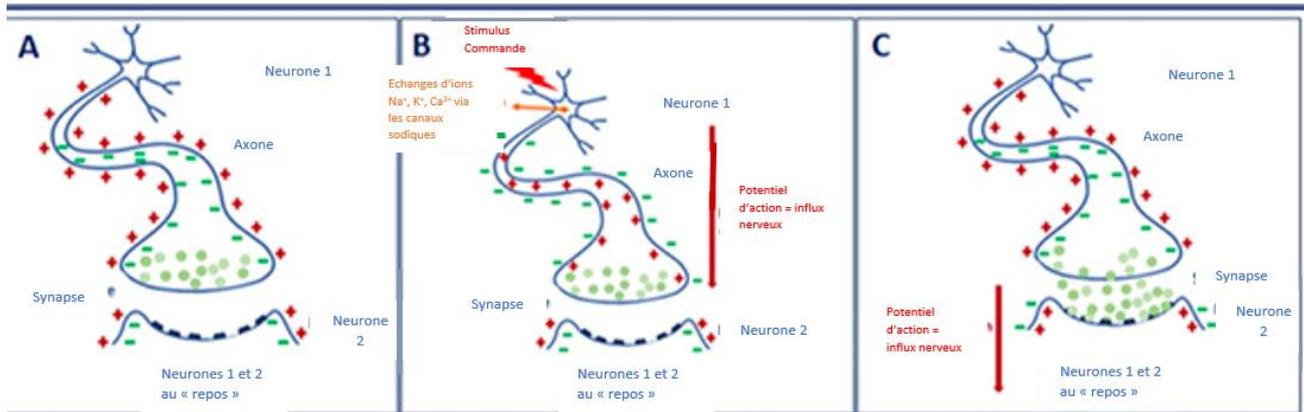
Figure 4 : Schéma modifié d'une synapse [11]

Le point de connexion entre deux neurones ou entre un neurone et une cellule musculaire ou entre un neurone et une cellule glandulaire s'appelle la synapse. Elle est constituée de la partie pré-synaptique, avec les vésicules de neurotransmetteurs et la membrane pré-synaptique, puis la partie post-synaptique sur laquelle se situent les canaux ioniques où vont se fixer les neurotransmetteurs. Ces deux parties sont divisées par la fente synaptique.

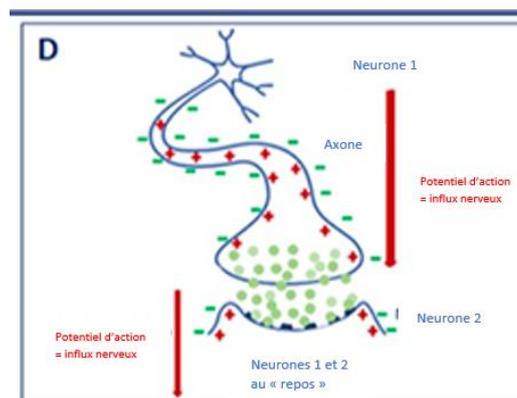
Lorsque le potentiel d'action arrive à l'extrémité de l'axone c'est-à-dire au niveau de la synapse, il y a ouverture des canaux calciques. L'augmentation intracellulaire du calcium permet la libération dans la fente synaptique des neurotransmetteurs par exocytose. Ces derniers vont se fixer sur leur récepteur au niveau post-synaptique ce qui va provoquer l'ouverture des canaux ioniques [11].

On retrouve deux types de neurotransmetteurs :

- Soit **excitateurs**, comme le glutamate qui agit sur les canaux sodiques avec une entrée d'ions et qui entraîne une dépolarisation ou *PPSE*
- Soit **inhibiteurs**, comme l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) qui a une action sur les canaux potassiques avec une sortie d'ions ou les canaux chloriques avec une entrée d'ions et qui entraîne une hyperpolarisation ou *PPSI* [8] [11].



Conditions normales



Conditions pathologiques Epilepsie

Figure 5 : Activation des neurones en conditions normales VS épilepsie [12]

Une crise d'épilepsie est déclenchée par une activité synchrone et anormale de plusieurs neurones simultanément, c'est-à-dire une hyperexcitabilité neuronale, avec plusieurs potentiels d'action simultanés sans période de repos (figure 5. Image D) [12].

L'activité glutamatergique, excitatrice, est augmentée alors que l'activité GABAergique, inhibitrice, est diminuée.

On retrouve en plus une suractivité des canaux sodiques, ce qui conduit à une dépolarisation de la membrane neuronale *in fine* une activation neuronale [2].

4. Classification des différents types d'épilepsie [13] [14] [15]

Selon l'ILAE, la classification de l'épilepsie comporte trois niveaux :

- Le type de crise en premier lieu
- Le type d'épilepsie
- La détermination du syndrome épileptique.

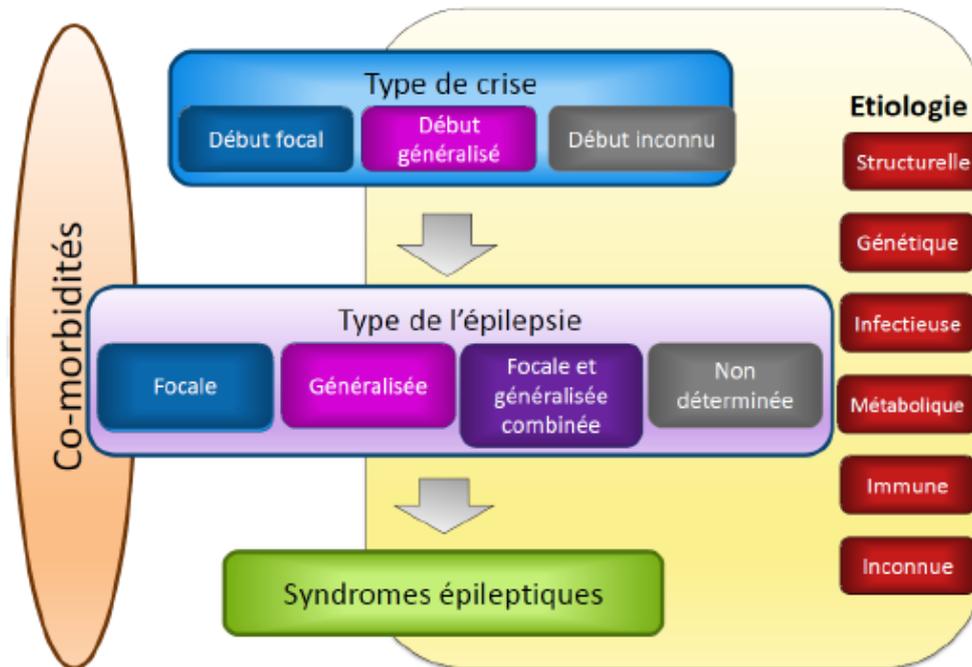


Figure 6 : Classification des épilepsies selon l'ILAE [14]

4.1 Types de crises

Elles sont classées en trois grandes catégories, selon le premier signe ou le signe majeur de la crise.

4.1.1 Crises à début généralisé

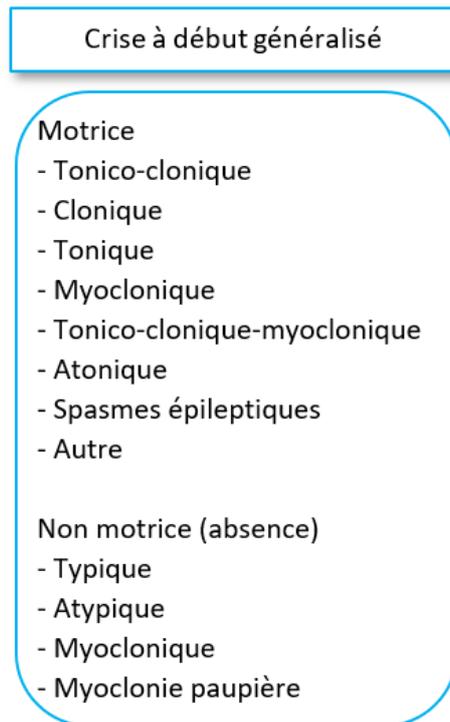


Figure 7. Schéma de classification des crises à début généralisé d'après l'ILAE [15]

Les crises généralisées sont des crises qui touchent les deux hémisphères cérébraux simultanément.

Elles sont sous-classées selon les symptômes : en crise généralisées motrices et en non motrices. Les crises généralisées non motrices correspondent aux crises d'absences qui sont rencontrées chez l'enfant et disparaissent spontanément en 4 à 5 ans.

4.1.2 Crises à début focal

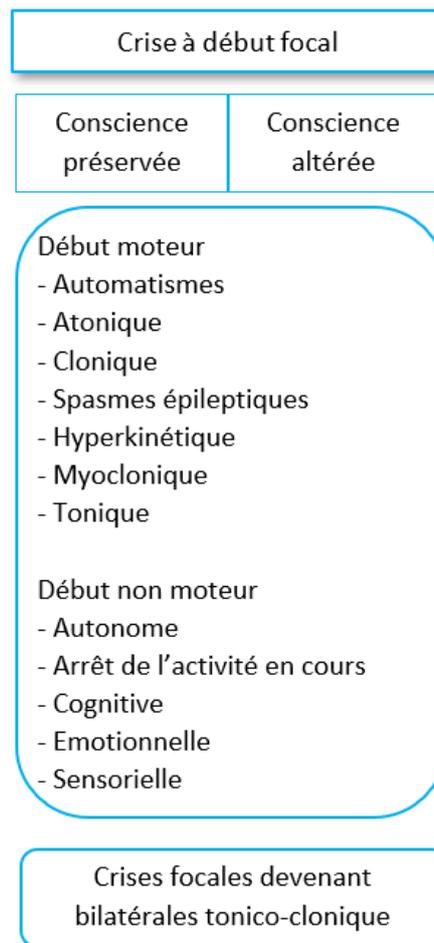


Figure 8. Schéma de classification des crises à début focal d'après l'ILAE [15]

Les crises d'épilepsie focales, anciennement appelées partielles ou localisées, vont toucher une zone plus ou moins localisée du cerveau dans un seul hémisphère.

Ces crises focales sont divisées en plusieurs sous-types de crises [2] [14] [15] :

- **Crise focale sans altération de la conscience**, anciennement appelée crise focale simple, durant laquelle la personne reste consciente d'elle-même et de son environnement.
- **Crise focale avec altération de la conscience**, anciennement appelée crise focale complexe, durant laquelle il y aura une rupture de contact voire une perte de connaissance.
- **Crise focale motrice** durant laquelle l'activité musculaire sera modifiée
- **Crise focale non motrice** durant laquelle l'activité musculaire ne sera pas modifiée.

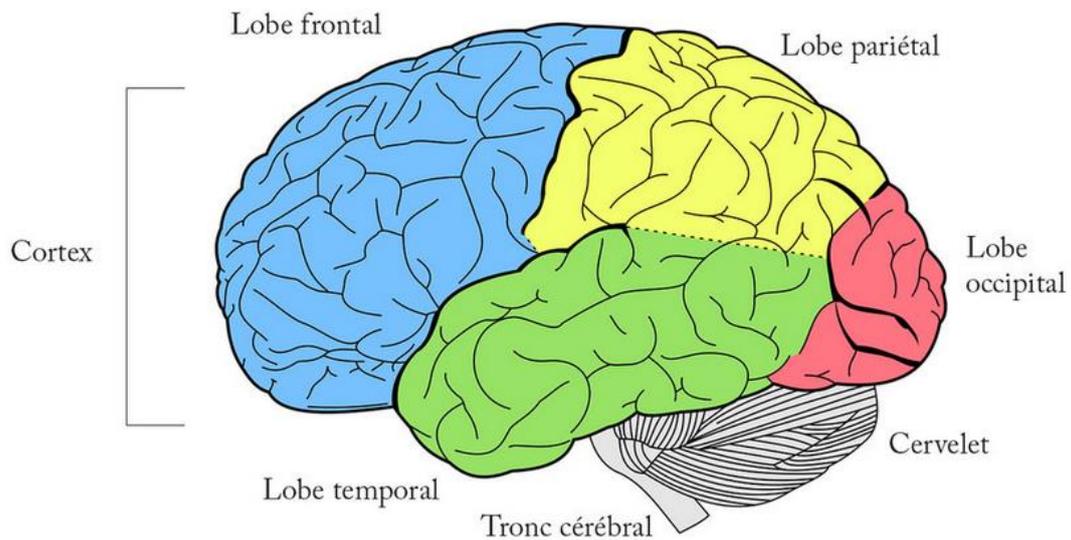


Figure 9 : Schéma du cerveau [16]

Les crises focales peuvent être classées selon leur localisation : temporelle, occipitale, frontale, pariétale ou centrale. Chaque zone aura des signes cliniques différents.

Les crises focales peuvent débuter localement et se terminer en crises généralisées, on parle alors de crises bilatérales anciennement appelées crises secondairement généralisées.

4.1.3 Crises à début inconnu

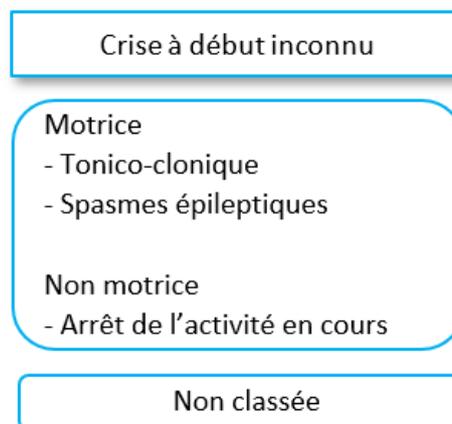


Figure 10. Schéma de classification des crises à début inconnu d'après l'ILAE [15]

Les crises à début inconnu sont des crises pour lesquelles l'origine de la crise n'est pas clairement définie. Même si le point de départ est inconnu, les signes cliniques peuvent

permettre de classer le type d'épilepsie en motrice ou non motrice et l'origine pourra être déterminée plus tard.

Dans certains cas, le type d'épilepsie est inclassable, lorsque les données sont insuffisantes pour conclure.

4.2 Quatre catégories d'épilepsies

- Epilepsie généralisée
- Epilepsie focale
- Epilepsie généralisée et focale combinée
- Epilepsie de type inconnu : le patient a une épilepsie mais on ne sait pas si elle est focale ou généralisée par manque d'informations.

4.3 Syndromes épileptiques

Ils résultent de l'association constante de signes cliniques et paracliniques. Ils sont souvent « âge dépendant ».

On retrouve par exemple le syndrome de West qui est une encéphalopathie épileptique survenant à l'âge de 6 mois. Autre exemple, le syndrome de Dravet qui est une épilepsie rare, myoclonique et sévère du nourrisson avec la répétition de crises qui durent [17] [18].

5. Etiologie [2] [14]

D'après l'ILAE il y a six étiologies possibles pour l'épilepsie, qui peuvent faire partie intégrante de la classification des épilepsies.

Structurelle

Aussi appelée symptomatique, c'est une épilepsie qui résulte d'une anomalie structurelle visible sur l'imagerie cérébrale. Cette anomalie doit être connue comme étant associée à l'épilepsie. Parmi ces anomalies, on trouve celles acquises, telles qu'une lésion cérébrale, un traumatisme ou une infection et les anomalies génétiques comme les malformations cérébrales liées à une mutation génétique.

Génétique

Également appelée idiopathique, c'est une épilepsie « qui résulte d'une mutation génétique connue ou présumée entraînant une maladie où les crises sont un symptôme central. » C'est une épilepsie pour laquelle on ne retrouve aucune lésion à l'imagerie cérébrale mais des facteurs familiaux (antécédents) ou génétiques qui seront identifiés par génétique moléculaire.

Métabolique

Un désordre métabolique peut être à l'origine d'une épilepsie. Parmi ceux connus pour être associés à l'épilepsie, on retrouve la porphyrie, l'urémie, les amino-acidopathies, les crises dépendantes de la pyridoxine ou un déficit en folate.

Immune

L'épilepsie va résulter d'un trouble immunitaire, une inflammation auto-immune du SNC. Pour exemple on peut citer l'encéphalite à anticorps anti-récepteur N-méthyl-D-Aspartate (NMDA).

Infectieuse

Des pathologies infectieuses sont associées à la survenue d'épilepsie, c'est d'ailleurs l'étiologie la plus fréquente dans le monde. On retrouve par exemple la tuberculose, le VIH, le paludisme cérébral, la toxoplasmose cérébrale, la panencéphalite subaiguë sclérosante, des infections materno-fœtales (cytomégalovirus et Zika).

Inconnue

Lorsqu'aucune cause n'a été identifiée, par manque d'informations.

Chez le sujet jeune, la cause sera plus souvent génétique alors que chez le sujet âgé ce sera une cause structurelle comme par exemple un AVC, une tumeur ou encore un traumatisme crânien.

6. Signes cliniques [18] [19]

Les signes cliniques vont dépendre du type de crises.

6.1. Crises épileptiques généralisées

Dans les crises généralisées, la personne aura une conscience altérée ou une perte totale de conscience.

Les crises myocloniques se manifestent par des secousses musculaires brèves bilatérales.

Durant les crises atoniques, il y aura une perte de tonus musculaire et à l'inverse durant les crises toniques, les muscles se raidissent à cause de contractions musculaires soutenues.

Enfin, durant les crises tonico-cloniques il y a deux phases ; la phase tonique, correspondant à une raideur musculaire, qui est suivie par la phase clonique avec des spasmes musculaires et des mouvements saccadés. On peut parler d'une troisième phase qui se nomme résolutive, durant laquelle la personne va reprendre sa respiration et sera confuse.

Dans les crises généralisées de type absence, il y aura une rupture de contact, avec le regard dans le vide qui dure quelques secondes.

6.2 Crises épileptiques focales

Les crises focales auront des symptômes dépendants de la zone touchée. On retrouve des symptômes sensitifs olfactifs ou visuels par exemple, des signes autonomiques comme des vomissements ou une dilatation pupillaire, des signes émotionnels avec une peur ou de la joie et des signes cognitifs tels qu'une difficulté de langage transitoire, des hallucinations ou une impression de déjà-vu [2].

Lorsque les crises focales sont motrices, on parle de crise focale myoclonique qui se manifeste, entre autres, par des contractions musculaires ou spasmes épileptiques lorsque ce sont des secousses.

Selon la zone du cerveau atteinte (*figure 9*), les signes cliniques seront différents.

Dans les crises focales temporales, on retrouvera une sensation de déjà vu ou de rêve éveillé, une rupture de contact, un mâchonnement, des troubles du langage et une désorientation.

Les crises focales occipitales seront associées à des phénomènes visuels colorés et des secousses oculaires.

Les crises focales pariétales sont liées à des phénomènes sensitifs alors que les crises focales centrales sont liées à des phénomènes toniques d'un membre et une paresthésie localisée.

Enfin dans les crises focales frontales, on retrouvera une raideur ou des mouvements [21].

Des signes cliniques peuvent perdurer après la crise d'épilepsie, surtout si celle-ci est focale complexe ou généralisée, comme une désorientation, de l'asthénie, des nausées, etc.

6.3 Etat de Mal Epileptique

L'EME est défini comme étant une crise d'épilepsie durant plus de 5 minutes ou comme une succession de plus de 2 crises sans retour à la normale entre ces crises [2] [20]. C'est une urgence médicale pouvant causer des dommages cérébraux.

L'EME peut être :

- **Convulsif**, avec une perte de contact, des mouvements toniques et / ou cloniques et une incontinence.
- **Non convulsif**, dans lequel on observe une modification du comportement.

Deuxième partie : Prise en charge de l'épilepsie

La prise en charge médicamenteuse de l'épilepsie est complexe, car le traitement instauré ne sera pas le même selon le type d'épilepsie et la réponse à celui-ci. De plus, les MAE provoquent fréquemment des EI, souvent sans gravité, mais pouvant aller jusqu'à engager le pronostic vital.

Pour 30% des patients, il sera inefficace, on dit alors que l'épilepsie est pharmacorésistante. Dans d'autres cas, le traitement sera efficace mais le patient ne pourra pas l'arrêter, l'épilepsie est, dans ce cas, pharmacodépendante. Enfin, l'épilepsie sera dite pharmacosensible, lorsque le patient ne fait plus de crises même après arrêt du traitement.

Du fait de ces 30% pharmacorésistants, la recherche de nouveaux traitements est constante. D'autres recours non médicamenteux existent, curatifs ou palliatifs, évalués au cas par cas.

1. Traitements médicamenteux

1.1 Classification

1.1.1 Classification par génération [22] [23] [25] [26]

On distingue plusieurs générations de MAE, cependant on les classe souvent en deux générations ; les premières générations ou MAE traditionnels ont été découverts avant 1990. Les deuxièmes générations ou nouveaux antiépileptiques après 1990, qui sont les plus prescrits.

MAE de 1 ^e génération	MAE de 2 ^e génération
MAE	
<ul style="list-style-type: none"> - Acide valproïque (AV) ou Valproate : DEPAKINE[®], MICROPAKINE[®] - Carbamazépine (CBZ) : TEGRETOL[®] - Benzodiazépines (BZD) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diazépam : VALIUM[®] ▪ Clonazépam : RIVOTRIL[®] ▪ Clobazam : URBANYL[®], LIKOZAM[®] ▪ Midazolam : BUCCOLAM[®] - Barbituriques <ul style="list-style-type: none"> ▪ Phénobarbital : GARDENAL[®], ALEPSAL[®] ▪ Primidone : MYSOLINE[®] - Hydantoïnes <ul style="list-style-type: none"> ▪ Phénytoïne : DI-HYDAN[®], DILANTIN[®] ▪ Fosphénytoïne : PRO-DILANTIN[®] - Ethosuximide (ETX) : ZARONTIN[®] 	<ul style="list-style-type: none"> - Lamotrigine : LAMICTAL[®] - Topiramate : EPITOMAX[®] - Lévétiracétam : KEPPRA[®] - Brivaracétam : BRIVIACT[®] - Oxcarbazépine : TRILEPTAL[®] - Eslicarbazépine : ZEBINIX[®] - Zonisamide : ZONEGRAN[®] - Gabapentine : NEURONTIN[®] - Prégabaline : LYRICA[®] - Tiagabine : GABITRIL[®] - Vigabatrine : SABRIL[®] - Stiripentol : DIACOMIT[®] - Felbamate : TALOXA[®] - Pérampanel : FYCOMPA[®] - Lacosamide : VIMPAT[®] - Rufinamide : INOVELON[®]
Propriétés pharmacocinétiques et diverses	
<p>Beaucoup d'IM car ce sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Des <u>inducteurs enzymatiques</u> : CBZ, Felbamate, Phénytoïne, Phénobarbital - Ou des <u>inhibiteurs enzymatiques</u> : AV <p>Forte liaison aux protéines plasmatiques Médicaments à Marge Thérapeutique Etroite (MMTE)</p>	<p>Peu d'IM</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Inhibiteurs enzymatiques</u> : Felbamate et Topiramate <p>Faible liaison aux protéines plasmatiques Pas de MMTE</p>

Tableau 1 : Classement des MAE par génération et leurs caractéristiques [23]

1.1.2 Classification par indications [24] [28]

MAE pour tous les types de crises	MAE pour les EME
Carbamazépine Acide valproïque (AV) Lamotrigine Topiramate Lévétiracétam BZD (Clonazépam et Clobazam)	BZD (Diazépam, Clonazépam, Midazolam) Barbituriques Hydantoïnes
MAE pour les crises généralisées	MAE pour les crises focales
Barbituriques Hydantoïnes Oxcarbazépine	Barbituriques Hydantoïnes Brivaracétam
MAE pour les crises généralisées type absences	Oxcarbazépine Eslicarbazépine
Ethosuximide	Zonisamide Gabapentine
MAE pour les autres épilepsies	Prégabaline
Stiripentol : syndrome de Dravet Felbamate et Rufinamide : syndrome de Lennox-Gastaut	Tiagabine Vigabatrine Pérampanel Lacosamide

Tableau 2 : Classification des MAE par indication [23] [27]

Au-delà de la prise en charge de l'épilepsie, certains MAE ont d'autres indications comme par exemple [23] :

- Les troubles anxieux généralisés et les douleurs neuropathiques pour la Gabapentine et la Prégabaline
- Les troubles dépressifs pour la Lamotrigine
- Les troubles bipolaires pour la Lamotrigine et l'Acide Valproïque
- La névralgie de la face pour la Carbamazépine et les Hydantoïnes

1.2 Mécanisme d'action [22] [23] [24] [26]

Il existe trois principaux mécanismes d'action des médicaments antiépileptiques :

- **Augmentation de l'activité du GABA**, qui est un neurotransmetteur inhibiteur au niveau synaptique. Cette activité GABA est favorisée soit par inhibition de la dégradation et / ou de la recapture du GABA soit par activation du récepteur GABA.
- **Blocage de l'activité glutamatergique**, qui est excitatrice, soit par antagonisme ou modulation des récepteurs au glutamate, soit par diminution de sa libération.
- **Modulation des canaux ioniques** pour augmenter le seuil de dépolarisation et ainsi diminuer la transmission nerveuse, avec blocage des canaux calciques ou sodiques.

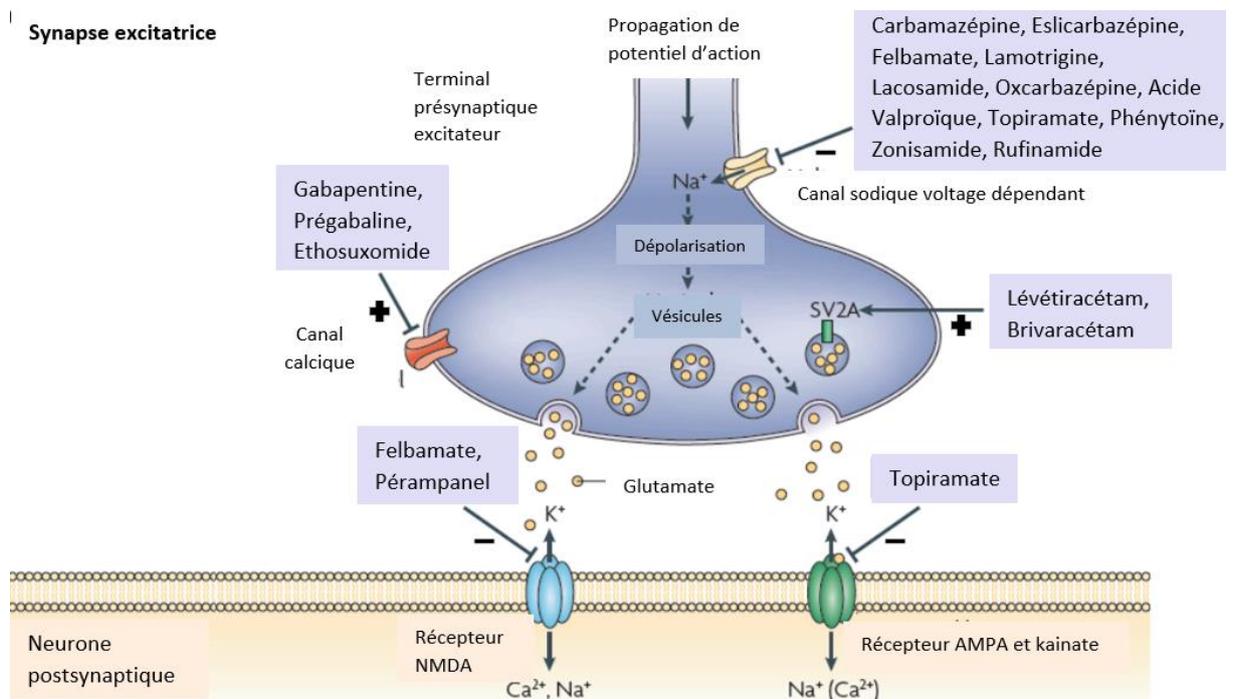


Figure 11 : Mécanisme d'action des MAE au niveau de la synapse excitatrice [28].

Au niveau de la **synapse excitatrice** on retrouve :

- Le blocage des canaux sodiques (Na^{+}) donc une diminution de l'entrée de Na^{+} dans les neurones excitateurs, ce qui signifie une diminution de la dépolarisation et de la propagation de l'influx nerveux.
- Le blocage des canaux calciques, c'est-à-dire une diminution de la dépolarisation, donc une diminution de l'excitabilité neuronale par inhibition de la libération du glutamate.

- L'antagonisme des récepteurs NMDA, α -amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazol-4-propionate (AMPA) et kainate, qui sont les récepteurs au glutamate, ce qui diminue son activité excitatrice.
- L'inhibition de la glycoprotéine SV2A, conduisant à une diminution de la libération du glutamate par ces vésicules.

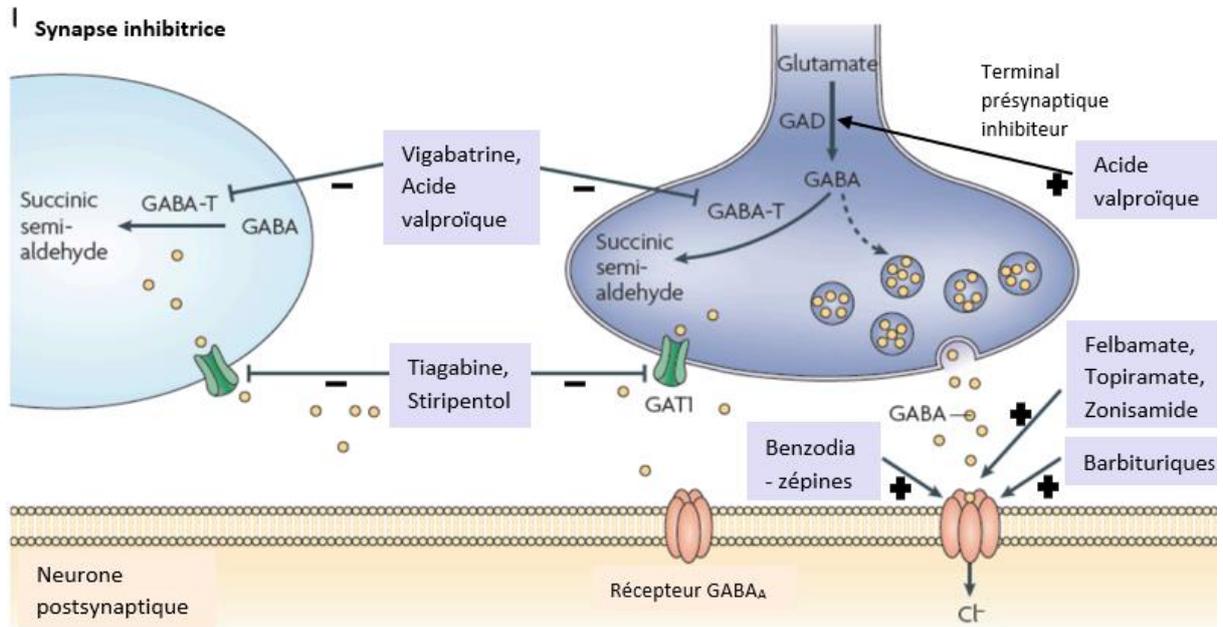


Figure 12 : Mécanisme d'action des MAE au niveau de la synapse inhibitrice [28].

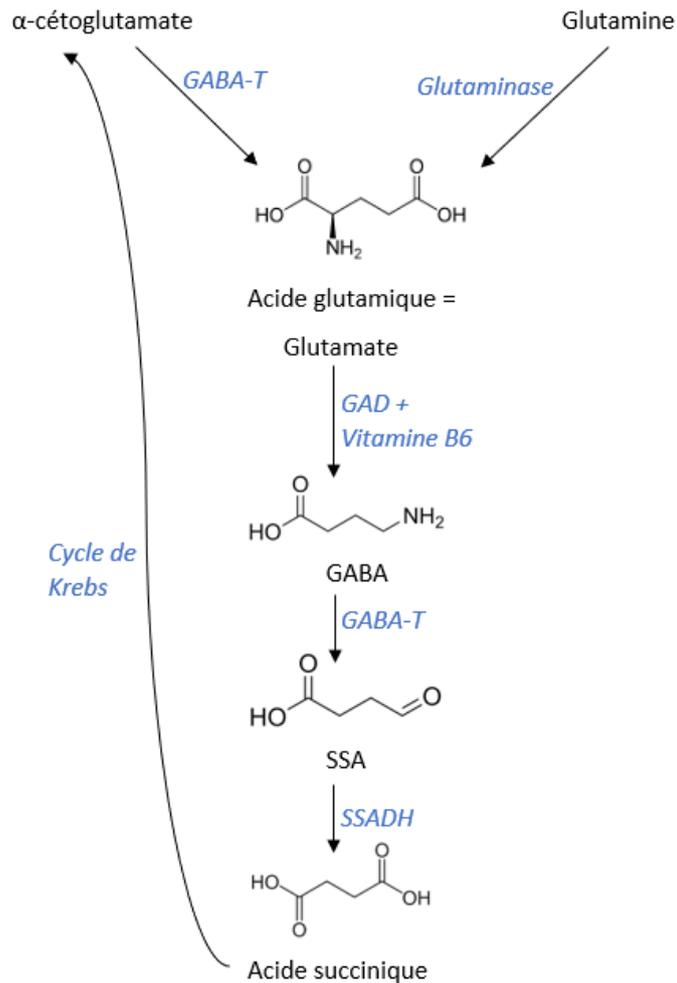


Figure 13 : Métabolisme du GABA [26] [124]

Au niveau de la **synapse inhibitrice**, il y a 4 mécanismes d'action :

- L'inhibition de la GABA-T, qui est responsable de la métabolisation du GABA en SSA, ce qui amène à une augmentation de la concentration du GABA par antagonisme de sa dégradation.
- L'inhibition de la recapture du GABA par blocage des transporteurs de type 1 du GABA (GAT1).
- Une stimulation de l'acide glutamique décarboxylase (GAD), enzyme responsable de la métabolisation du glutamate en GABA, ce qui *in fine* augmente la production de GABA.
- Une action directe sur les récepteurs au GABA pour augmenter son effet inhibiteur.

MAE	Blocage canaux Na ⁺	Blocage canaux Ca ²⁺	Diminution transmission glutamate	Augmentation transmission GABA	Autre
Acide Valproïque	X			X	
Carbamazépine	X				
Benzodiazépines				X	
Barbituriques				X	
Hydantoïnes	X			X	
Ethosuximide		X			
Lamotrigine	X				
Topiramate	X		X	X	
Lévétiracétam					X
Brivaracétam					X
Oxcarbazépine	X				
Eslicarbazépine	X				
Zonisamide	X			X	
Gabapentine		X			
Prégabaline		X			
Tiagabine				X	
Vigabatrine				X	
Stiripentol				X	
Felbamate	X		X	X	
Pérampanel			X		
Lacosamide	X				
Rufinamide	X				

Tableau 3 : Récapitulatif des mécanismes d'action des MAE [24]

1.3 Interactions médicamenteuses (IM)

Certains MAE sont substrats des cytochromes, d'autres sont inducteurs ou inhibiteurs, parfois ils sont des substrats des cytochromes et ont en même temps une action sur ceux-ci. Ce rapport avec les cytochromes est à l'origine d'IM soit entre MAE soit avec d'autres médicaments.

MAE inducteurs enzymatiques	MAE inhibiteurs enzymatiques
<ul style="list-style-type: none"> - Hydantoïnes - Barbituriques - Carbamazépine et auto inductrice - Topiramate - Oxcarbazépine - Eslicarbazépine - Rufinamide 	<ul style="list-style-type: none"> - Acide valproïque - Felbamate - Stiripentol - Topiramate - Oxcarbazépine - Eslicarbazépine - Cannabidiol
MAE substrats – métabolisation hépatique	
<ul style="list-style-type: none"> - Carbamazépine - Acide valproïque - Ethosuximide - Hydantoïnes - Barbituriques - Cannabidiol - BZD : Clobazam, Clonazépam, Midazolam 	<ul style="list-style-type: none"> - Lamotrigine - Topiramate - Zonisamide - Felbamate - Tiagabine - Brivaracétam - Oxcarbazépine - Eslicarbazépine - Stiripentol - Pérampanel

Tableau 4 : MAE et enzymes hépatiques [23] [29]

En partant du principe que la métabolisation permet d'éliminer le principe actif :

- **L'inhibition enzymatique** va induire une diminution de la métabolisation, une accumulation du principe actif, ce qui conduit la plupart du temps à une augmentation des effets indésirables.
- **L'induction enzymatique** augmente la métabolisation, diminue la concentration du principe actif, et conduit à une diminution de l'efficacité.

1.3.1 Interactions médicamenteuses entre MAE

L'association de plusieurs MAE nécessite souvent une adaptation posologique compte tenu du nombre de MAE ayant une action enzymatique. Par exemple, la Carbamazépine étant inductrice enzymatique, diminuera l'efficacité du Pérampnel qui est métabolisé au niveau hépatique [23].

L'association de MAE inducteurs enzymatiques forts avec le Cannabidiol est déconseillée, ce dernier étant métabolisé au niveau hépatique, rendant son action inefficace [31].

L'interaction la plus connue concernant les MAE, est celle entre l'Acide valproïque qui est inhibiteur enzymatique et la Lamotrigine qui est fortement métabolisée au niveau hépatique. L'inhibition enzymatique va conduire à une accumulation de Lamotrigine. Ce MAE ayant pour EI des atteintes cutanées graves, la posologie de Lamotrigine devra être augmentée très progressivement si l'acide valproïque est co-prescrit [29] [30].

Certains MAE étant des MMTE, leur dosage permet de déceler la dose toxique. C'est envisageable par exemple pour la CBZ et l'acide valproïque.

1.3.2 Interactions médicamenteuses avec les autres médicaments

Le tableau ci-dessous présente les principales IM entre les MAE et les autres classes médicamenteuses. J'ai choisi de ne citer que les IM de type Contre-Indication (CI) et Association Déconseillée (AD). Dans ce tableau figurent uniquement les IM avec les médicaments que l'on retrouve en officine.

MAE	Autre(s) médicament(s)	IM	Mécanisme
Inducteurs enzymatiques puissants CBZ Hydantoïnes Barbituriques	Anticoagulants oraux	AD	Diminution des taux plasmatiques du principe actif par augmentation de sa métabolisation
	Cobicistat	CI	
	Dronedarone	AD	
	Fentanyl	AD	
	Inhibiteurs 5 alpha réductase	AD	
	Inhibiteur de protéase	AD	
	Inhibiteur tyrosine kinase	AD	
	Lédipasvir	CI	
	Praziquantel	AD	
	Quétiapine	AD	
	Sofosbuvir	CI	
	Ticagrélor	AD	
	Ulipristal	AD	
	Velpatasvir	CI	
Voriconazole	CI		
Inducteurs enzymatiques	Contraceptifs oestroprogestatifs, progestatifs, contraception d'urgence	AD	Diminution des taux plasmatiques, diminution de l'efficacité contraceptive
Métabolisés au niveau hépatique	Millepertuis	CI	Diminue la concentration des MAE par son effet inducteur
Carbamazépine	Clozapine	AD	Diminution des taux plasmatiques de clozapine
	Erythromycine	AD	Augmentation des taux plasmatiques de CBZ
	Isoniazide	AD	
	Lithium	AD	Augmentation de la neurotoxicité du lithium
	Pamplemousse	AD	Inhibiteur enzymatique, augmente les taux de CBZ

	Simvastatine	AD	Diminution des taux plasmatiques de simvastatine
Lamotrigine	Contraceptifs estroprogestatifs (diénogest, estradiol, éthinylestradiol)	AD	Diminution des concentrations de lamotrigine
	Inhibiteurs protéase	AD	
Pérampanel	Cyprotérone	AD	Diminution de l'efficacité de cyprotérone et de la contraception pour des doses journalières de pérampanel supérieure ou égale à 12 mg.
	Progestatifs	AD	
Hydantoïnes	Amiodarone	AD	Augmentation des troubles du rythme et augmentation des taux plasmatique d'hydantoïnes
	Cimétidine	AD	Augmentation des taux plasmatiques des hydantoïnes si dose de cimétidine supérieur ou égale à 800mg/jour.
	Cytotoxiques	AD	Diminution de l'absorption digestive des hydantoïnes et perte d'efficacité des cytotoxiques par augmentation du métabolisme.
	Disulfirame	AD	Augmentation des taux plasmatiques des hydantoïnes
	Sulfamethoxazole	AD	
Acide valproïque	Pénems	AD	Diminution des taux plasmatiques d'AV
Stiripentol	Atorvastatine, simvastatine	CI	Augmentation des taux plasmatiques de statines et risque de rhabdomyolyse
	Pimozide	CI	Augmente les troubles du rythme

	Dérivés de l'ergot	CI	Diminution de l'élimination de l'alcaloïde ergot de seigle ce qui conduit à l'ergotisme
	Immunosuppresseurs (IS)	CI	Augmentation des taux plasmatiques d'IS

Tableau 5 : Principales IM des MAE avec d'autres médicaments [29] [31].

Il existe également une interaction des MAE sédatifs (BZD, barbituriques, prégabaline) avec l'alcool qui va majorer la sédation et diminuer la vigilance [31].

1.4 Effets indésirables (EI)

1.4.1 Effets indésirables communs [23]

Pour beaucoup de MAE, on retrouve des similitudes dans les EI, on parle alors d'EI communs.

- Les troubles **digestifs** : nausées, vomissements et diarrhées
- Les troubles **neuropsychiatriques** : sédation, somnolence, vertiges, ataxie, asthénie, confusion, troubles de la mémoire, diplopie, céphalées, agressivité, irritabilité, agitation, dépression, insomnie et troubles du sommeil.

Ces deux premiers troubles sont retrouvés pour la totalité des MAE, seule la fréquence de rapport de ces EI varie selon le MAE. Les suivants sont communs à plusieurs MAE mais pas à tous.

- La toxicité **cutanée** : syndrome de Lyell et syndrome de Stevens-Johnson
- La toxicité **hématologique** : anémie, thrombopénie, neutropénie, aplasie médullaire.
- La toxicité **hépatique** : hépatite aigue, hépatite cholestatique, augmentation des gammas glutamyl-transférases.

1.4.2 Effets indésirables par MAE

Chaque MAE a ses EI spécifiques, nous allons voir uniquement les fréquents voire très fréquents et les EI graves, avec le suivi qui en découle.

Les troubles digestifs et neurologiques étant retrouvés dans tous les cas, ils ne figureront pas dans ce tableau.

MAE	Principaux EI	Suivi
Acide valproïque [33]	Hépatotoxicité Hématotoxicité : anémie, thrombopénie Prise de poids, alopecie Tremblements	Bilan hépatique les 6 premiers mois NFS + bilan d'hémostase MMTE : dépakinémie
Benzodiazépines [34,35]	Sédation, amnésie, asthénie Dépression respiratoire Dépendance et tolérance	
Barbituriques [36]	Troubles ostéoarticulaires (carence en vitamine D) Toxicité cardiaque Hépatotoxicité Anémie (carence en folates) Toxicité cutanée	MMTE : dosage taux plasmatiques à 15 jours après l'instauration
Carbamazépine [37]	Hématotoxicité : leucopénie Toxicité cutanée Hépatite cholestatique Toxicité cardiaque Hyponatrémie, hypothyroïdie	NFS + ionogramme Bilan hépatique MMTE : taux plasmatiques de CBZ
Ethosuximide [38]	Toxicité cutanée Hématotoxicité	NFS Bilan hépatique MMTE : taux plasmatiques d'ETX
Hydantoïnes [39,40]	Hypertrophie gingivale irréversible Toxicité cutanée Hématotoxicité	NFS Surveillance des gencives MMTE : phénytoïnémie
Lamotrigine [41]	Toxicité cutanée sévère Prise de poids	Surveillance de la peau
Topiramate	Lithiase urinaire et acidose métabolique	Bilan rénal

[42]	Perte de poids	Hydratation
Felbamate [43]	Aplasia médullaire Hépatite aiguë Perte de poids	NFS Bilan hépatique
Eslicarbazépine Oxcarbazépine [44,45]	Hyponatrémie Hypothyroïdie Toxicité cutanée	Ionogramme
Lacosamide [46]	Toxicité cardiaque Toxicité cutanée	
Rufinamide [47]	EME Toxicité cutanée	
Stiripentol [48]	Neutropénie Perte de poids Augmentation des γ GT	NFS Dosage γ GT
Tiagabine [49]	Hépatotoxicité	Bilan hépatique
Vigabatrine [50]	Toxicité oculaire irréversible Arthralgie	Suivi ophtalmique
Zonisamide [51]	Perte de poids Hématotoxicité Toxicité cutanée	

Tableau 6 : Les principaux effets indésirables des MAE [23] [32- 55]

Lévétiracétam, Brivaracétam, Gabapentine, Prégabaline et Pérampantel ne figurent pas dans ce tableau car les effets indésirables les plus rapportés sont d'ordres digestifs ou neuropsychiatriques [51-55].

1.5 Nouveautés et recherches en cours

La recherche de nouveaux MAE est toujours d'actualité devant les 30% de patients pharmaco-résistants. Les traitements les plus récents, développés dans cette partie ne sont disponibles qu'à l'hôpital pour le moment, et pour la majorité, en ATU.

1.5.1 Cannabidiol

Le cannabidiol ou EPIDYOLEX®, ou encore cannabis thérapeutique, a été autorisé par l'agence européenne des médicaments (EMA) en 2019. Ce médicament est indiqué en association au clobazam dans les syndromes de Lennox-Gastaut ou de Dravet, à partir de 2 ans [56].

Son mécanisme d'action n'est pas totalement connu, mais il semblerait agir par diminution de l'hyperexcitabilité neuronale en modulant le calcium intracellulaire.

Il est contre-indiqué en cas de transaminases supérieures à 3 fois la limite supérieure normale et de bilirubine supérieure à 2 fois la limite supérieure normale. Les transaminases et la bilirubine doivent être surveillées à 1, 3 et 6 mois après l'instauration puis régulièrement durant le traitement.

Ses principaux effets indésirables sont une baisse de l'appétit avec perte de poids, des troubles digestifs, des troubles neuropsychiatriques et l'élévation des transaminases [57].

1.5.2 Cénobamate

Le Cénobamate (ONTOZRY®) a une ATUc depuis mai 2021. C'est un MAE indiqué dans le traitement adjuvant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire, chez les adultes épileptiques en échec thérapeutique [58].

Le Cénobamate a une action sur les récepteurs au GABA et inhibe les canaux sodiques.

Du fait de son effet sédatif, le Cénobamate aura une interaction avec l'alcool et les autres médicaments sédatifs (BZD, barbituriques). Le Cénobamate est inducteur enzymatique, qui réduit donc la concentration plasmatique des substrats des cytochromes.

Ses principaux effets indésirables sont neuropsychiatriques, digestifs et l'augmentation des enzymes hépatiques. Le Cénobamate peut aussi provoquer des éruptions cutanées et un DRESS syndrome.

1.5.3 Sultiame

Le Sultiame ou OSPOLOT® possède une ATU depuis 2015 pour le traitement des épilepsies réfractaires, les absences et les troubles de l'acquisition du langage, chez l'enfant de plus de 6 ans.

Le Sultiame est un dérivé des sulfamides dont le mécanisme d'action passe par l'homéostasie des neurotransmetteurs et les canaux sodiques, mais n'est pas complètement élucidé.

Ce traitement est contre-indiqué en cas d'antécédents de troubles psychiatriques, de troubles de la fonction rénale, de porphyrie, d'hyperthyroïdie et d'hypertension artérielle.

C'est un inhibiteur enzymatique. Ses effets indésirables comprennent des troubles neuropsychiatriques, douleurs gastriques et troubles digestifs, troubles cardiovasculaires, insuffisance rénale, élévation des enzymes hépatiques et troubles cutanés [59].

1.5.4 Fenfluramine

Le Fenfluramine ou FINTEPLA® possède une AMM depuis décembre 2020 et existe sous forme buvable [60]. Cet antiépileptique est indiqué comme traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet, en association à d'autres MAE, à partir de l'âge de 2 ans [61].

La fenfluramine induit la libération de sérotonine mais son mécanisme d'action précis dans le syndrome de Dravet n'est pas connu. Du fait de cette action sérotoninergique, des IM avec les autres médicaments sérotoninergiques, comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa), en découlent.

La fenfluramine a un métabolisme hépatique, ce qui induit des IM avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques.

Ses effets indésirables sont neuropsychiatriques, digestifs et des anomalies à l'échocardiogramme, qui amènent à faire un échocardiogramme à l'instauration puis un tous les 6 mois.

Ce MAE sera contre-indiqué en cas de cardiopathie valvulaire ou d'hypertension artérielle pulmonaire [62].

2. Traitements non médicamenteux

Lorsque les traitements médicamenteux ne suffisent pas à stabiliser l'épilepsie, des solutions non médicamenteuses existent. Ces techniques peuvent être curatives ou simplement palliatives.

2.1 Chirurgie

La chirurgie sera envisagée chez les patients pharmacorésistants. Avant de procéder à une neurochirurgie, des examens doivent être effectués pour localiser le point de départ des crises et les zones fonctionnelles. Certaines zones cérébrales ne sont pas opérables, la balance bénéfice / risque étant défavorable.

Le bilan préopératoire, en hospitalisation, comprend une vidéo-EEG pour l'enregistrement des crises, une IRM cérébrale, une Tomographie à Emission de Positons (TEP ou PET scan) et un bilan neuropsychologique.

Si l'ensemble de ces examens n'est pas suffisant pour définir exactement le foyer de départ, ou que ce dernier se situe près d'une zone fonctionnelle, un examen invasif par implantation cérébrale d'électrodes sera pratiqué, qu'on appelle stéréo-électroencéphalographie (SEEG). L'implantation des électrodes se fait sous anesthésie générale.

Le SEEG enregistre l'activité cérébrale et permet ainsi de déterminer avec précision la zone à opérer, tout en réalisant une cartographie fonctionnelle des zones de la motricité, du langage et de la sensibilité. En clair, le SEEG permet de localiser la zone à opérer tout en évaluant les risques de séquelles post-opératoires [63] [64].

On distingue trois types de chirurgie :

- La **cortectomie**, qui est la résection de la zone du cerveau où a été localisé le foyer épileptogène. Cela n'est possible que pour certaines zones cervicales, notamment temporale et corticale. Lors de cette résection le patient pourra être éveillé, une partie de l'opération, pour vérifier que les pertes fonctionnelles (par exemple du langage) ne sont pas trop importantes.
- La **callosotomie** consiste en une résection partielle ou totale d'une structure cérébrale, que l'on appelle le corps calleux, situé entre les deux hémisphères cérébraux, ce qui aura pour effet de les déconnecter l'un de l'autre. La callosotomie est indiquée dans les épilepsies multifocales ou généralisées, et doit être pratiquée avant l'âge de 10 ans pour éviter des répercussions, sinon elle ne sera réalisée que partiellement [65].
- **L'hémisphérotomie**, est une ablation de la communication d'un hémisphère entier, tout en conservant la vascularisation et le tissu. Elle reste exceptionnelle, envisagée uniquement dans les épilepsies touchant un hémisphère entier [66].

2.2 Stimulation du nerf vague (SNV ou VNS)

La stimulation du nerf vague, est une chirurgie palliative, c'est-à-dire qu'elle ne va pas guérir l'épilepsie mais diminuer la fréquence et la gravité des crises d'épilepsie. Par conséquent, le traitement médicamenteux devra être poursuivi.

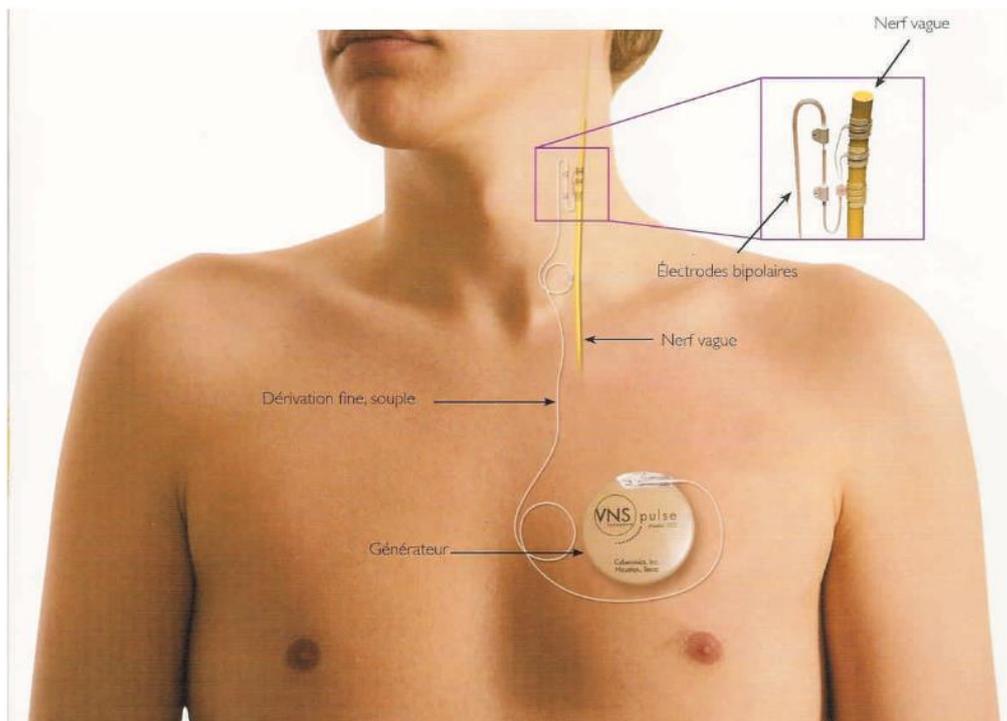


Figure 14 : position du VNS et l'électrode [67]

Un boîtier, générateur d'impulsions, sera inséré sous la clavicule ou sous l'aisselle. Ce dernier est relié à une électrode bipolaire qui stimule le nerf vague, ce qui permet de modifier les signaux envoyés au cerveau. Cette modification déstabilise l'activité synchrone des neurones, diminuant ainsi le nombre de crises épileptiques.

De plus, lorsqu'une crise d'épilepsie se produit, le patient dispose d'un aimant qu'il peut passer devant le boîtier pour provoquer une stimulation instantanée.

L'intensité des stimulations émises par les électrodes sont modifiables selon l'efficacité et la tolérance, par augmentation progressive [67].

Les effets indésirables de la VNS, surtout ressentis lors des stimulations, sont la toux, une irritation de la gorge et enrouement, un essoufflement. Ces derniers peuvent s'atténuer avec le temps ou inversement [68].

2.3 Régime cétogène

Le régime cétogène est un régime riche en lipides, adéquat en protéines et faible en glucides [69].

Il existe différents régimes cétoènes :

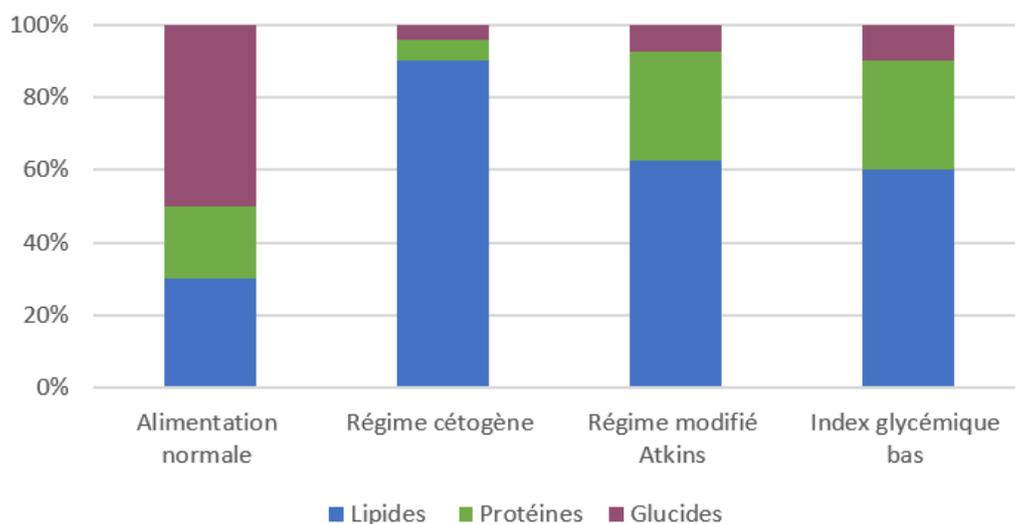


Figure 15 : Répartition pour chaque type de régime cétoène versus une alimentation normale [70]

- **Classique** où la proportion entre lipides et non lipides est fixe à chaque repas (souvent 4 : 1, soit 4g de lipides pour 1g de glucides + protides)
- **Régime modifié d'Atkins et régime à index glycémique bas** où la proportion de lipides reste la plus importante, celle de glucides la plus basse, mais les protéines prennent une place plus importante que dans le régime cétoène classique.

D'après les études, le régime cétoène permet de diminuer les crises de 50% chez un patient sur deux. En revanche, l'absence de crises est constatée chez 0 à 50% des patients suivant les études [71].

Ce régime va imiter l'état de jeûne, provoquant une production de corps cétoniques, acétone, acétoacétate et β -hydroxybutyrate, par oxydation des acides gras dans les mitochondries. Ces corps cétoniques seront utilisés comme source d'énergie par le cerveau, à la place du glucose. Les mécanismes antiépileptiques du régime cétoène ne sont pas clairs, il pourrait s'agir de propriétés anticonvulsivantes des cétones associées à une diminution de l'excitabilité des canaux ioniques. Grâce au régime cétoène, le cerveau deviendrait plus résistant au stress métabolique, une modulation de la neurotransmission se met en place avec augmentation de

la quantité de GABA et diminution de la quantité du glutamate, *in fine* le seuil épiléptogène serait augmenté.

Ce régime a également une action sur le microbiote intestinal, qui semblerait impliqué dans l'épilepsie, mais dont le mécanisme n'est pas clairement défini. [71] [72].

Les principaux effets indésirables sont gastro-intestinaux, et une hypercholestérolémie. Des effets indésirables plus graves peuvent survenir, tels qu'une déshydratation, une acidose ou encore une pancréatite [71].

Le régime cétogène a donc une indication limitée, son adhésion est faible du fait de la complexité du régime et des effets indésirables provoqués. De plus, les études, surtout réalisées chez les enfants, ont un faible niveau de preuve et les mécanismes ne sont pas clairement identifiés. D'autres études devraient être effectuées pour définir le rôle du microbiote intestinal dans l'épilepsie.

Troisième partie : Rôle du pharmacien d'officine

Le pharmacien d'officine est un pionnier dans la prise en charge des patients épileptiques. Il est formé sur la pharmacologie, les EI, mais aussi la physiopathologie. Cette formation complète permet une vision globale, une connaissance des traitements et de leurs aléas, mais aussi la gestion de la vie quotidienne. Au-delà des MAE, le pharmacien doit aussi être en mesure de stopper tout risque d'IM et d'une diminution du seuil épileptogène au comptoir, notamment avec l'automédication et les ordonnances émanant de plusieurs prescripteurs.

1. Acte de dispensation

1.1 Première dispensation [73]

La première dispensation d'un traitement antiépileptique fait souvent face à de nombreux questionnements. Le pharmacien aura pour mission de rassurer le patient, en répondant à ses questions et en expliquant le traitement.

Au comptoir, les effets indésirables pouvant survenir pourront être abordés. Le patient devra en parler à son neurologue en cas d'apparition, en revanche il ne doit pas arrêter son traitement brutalement et sans avis médical.

L'épilepsie grave fait partie de la liste des ALD, ce qui amène à une exonération des frais de santé [74].

Pour favoriser et simplifier le suivi de la pathologie, le patient peut tenir un calendrier de suivi des crises où il note leur survenue, leur durée, et les symptômes. La Ligue Française Contre l'Épilepsie (LFCE) propose un calendrier pré-fait à compléter (Annexe N°1) [75].

Un plan de prises, si le patient en ressent le besoin, pourra être élaboré en collaboration avec le pharmacien. Ce dernier doit également expliquer la conduite à tenir en cas d'oubli de prises médicamenteuses ou de vomissements suivant la prise.

Les médicaments antiépileptiques étant tératogènes, les patientes doivent avoir une contraception efficace. Certains MAE sont inducteurs enzymatiques (*partie II, 1.3, tableau 4*) la contraception de choix est le Dispositif Intra Utérin (DIU) au cuivre.

Se pose aussi la question de substitution par un générique, les MAE étant des MMTE pour la plupart.

Le pharmacien doit substituer, en se référant au répertoire des médicaments génériques autorisés par l'ANSM, suite à des études de bioéquivalence qui permettent de garantir la même efficacité, la même sécurité et qualité que le princeps.

Cependant, l'épilepsie étant complexe à stabiliser, certains MAE font partie des princeps où la mention MTE peut être apposée. Si le prescripteur n'a pas appliqué « non substituable MTE », le pharmacien est en droit, pour les médicaments faisant partie d'une liste fixée, d'inscrire lui-même « MTE-PH » et de délivrer le princeps [76]. Cette liste est disponible sur Ameli.fr. En font partie ; lamotrigine, lévétiracétam, prégabaline, topiramate, valproate de sodium, zonisamide [77]. En juillet 2022, deux autres MAE viennent compléter cette liste, le lacosamide et l'oxcarbazépine [125].

La notion de ne pas permuter en cours de traitement de princeps vers générique est valable pour l'inverse, de générique vers princeps. En conclusion, il faut rester le plus stable possible tout au long de la prise en charge.

Concernant la délivrance de l'acide valproïque, la patiente doit présenter un formulaire d'accord de soins, qu'elle a signé (ou son représentant), ainsi que le spécialiste et qui est à renouveler à minima annuellement. Une carte patiente contenue dans la boîte du médicament doit être remise, de même qu'une brochure explicative tirée de l'ANSM peut être transmise [78].

1.2 Renouvellement d'ordonnance [73]

Les renouvellements permettent de questionner le patient sur l'évolution de sa pathologie, la fréquence des crises, leur évolution, et l'impact sur la vie quotidienne, pour soulever toute situation à risque de rupture de parcours de vie. Le calendrier des crises peut donner un indice sur cette évolution.

L'évaluation de la prise du traitement médicamenteux repose sur le questionnement des oublis et sur la régularité ou non dans les prises. En cas de difficultés, un pilulier et un remodelage du plan de prise peuvent être proposés.

Un suivi biologique est réalisé sous MAE, avec le dosage des enzymes plasmatiques et la NFS. Le pharmacien d'officine, sur accord du patient, peut vérifier ses analyses avec lui. En revanche, le dosage des concentrations plasmatiques des MMTE ne se fera qu'en présence de signes cliniques.

La tolérance doit être évaluée, de même que les comorbidités. On retrouve souvent une dépression, un risque suicidaire et des troubles anxieux, associés à l'épilepsie. Ces comorbidités peuvent être liés aux MAE et / ou à la qualité de vie. Dès l'apparition de signes indiquant une comorbidité, le patient, ou le pharmacien avec accord du patient, devra en faire part au neurologue qui évaluera la sévérité.

1.3 Médicaments pro-convulsivants

Les crises convulsives provoquée par des médicaments, Huiles Essentielles (HE), plantes ou toxiques sont reliées au fait que certaines substances abaissent le seuil épiléptogène. Plusieurs mécanismes sont mis en cause, parfois encore inconnus. Le pharmacien doit intercepter toute situation à risque pour le patient épiléptique, car de nombreux médicaments peuvent avoir une action sur la fréquence et la gravité des crises. Voici une liste non exhaustive des médicaments contre-indiqués ou déconseillés chez le patient épiléptique.

1.3.1 Médicaments psychotropes

Ce sont les plus impliqués dans l'épilepsie iatrogène. On retrouve dans cette catégorie les **antidépresseurs**, ISRS, IRSNa et tricycliques [23], qui abaissent le seuil épiléptogène. Peu d'études à fort niveau de preuve scientifique ont été réalisées, cependant il a été montré que malgré une possibilité d'augmentation des crises par les ISRS chez quelques patients, ils ont un effet positif sur les symptômes dépressifs et sont la 1^e intention dans le traitement de la dépression chez le patient épiléptique [79] [80]. En revanche les antidépresseurs tricycliques abaissant le seuil épiléptogène et provoquant des convulsions, ne seront prescrits qu'en ultime recours chez le patient épiléptique [81].

Dans cette catégorie, les **neuroleptiques** classiques occupent une grosse place. À cause de leur effet anti-GABAergique, ils abaissent leur seuil épileptogène et sont contre-indiqués chez le patient épileptique. Les neuroleptiques atypiques n'ont pas cet effet et peuvent être prescrits chez l'épileptique [23].

Le **bupropion** est un antidépresseur, inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline, indiqué dans le sevrage tabagique. Les mécanismes conduisant aux convulsions ne sont pas connus, mais il est contre-indiqué chez le patient épileptique [82] [83].

1.3.2 Anti-infectieux

La deuxième classe la plus représentée est celle des anti-infectieux avec des antibiotiques et des anti-malariques.

L'**isoniazide** est un antibiotique antituberculeux qui va se combiner à la pyridoxine (vitamine B6) créant un complexe qui inhibe la pyridoxine kinase impliquée dans la biosynthèse du GABA. Ce qui conduit à un abaissement du seuil épileptogène et des convulsions. Ce traitement ne sera pas contre-indiqué chez le patient épileptique mais un suivi rapproché est nécessaire [84]. En cas de convulsions ou d'état de mal épileptique, la pyridoxine peut être administrée par voie intraveineuse [83].

Les **fluoroquinolones**, vont abaisser le seuil épileptogène en inhibant la liaison du GABA à ses récepteurs [83] [85]. L'ofloxacine et la lévofloxacine sont contre-indiquées en cas d'antécédents de convulsions et chez le patient épileptique [86] [87]. Pour les autres quinolones une surveillance rapprochée pendant le traitement sera effectuée [88].

La **méfloquine** est un antiparasitaire antipaludique, utilisé en traitement curatif et préventif du paludisme. Son utilisation préventive est contre-indiquée chez le patient épileptique, en revanche le traitement curatif pourra être débuté si nécessité absolue. Son association avec l'acide valproïque est contre-indiquée [89].

D'autres **anti-malariques**, chloroquine et hydroxychloroquine, sont à utiliser avec précaution chez le patient épileptique car ils abaissent le seuil épileptogène [90].

1.3.3 Antalgiques

Le **tramadol**, antalgique opioïde de palier 2, est l'un des antalgiques les plus prescrits [91]. C'est un agoniste partiel et sélectif des récepteurs morphiniques. Son mécanisme d'action passe également par l'inhibition de la recapture de la noradrénaline et l'augmentation de la libération de sérotonine. Son action sur les monoamines expliquerait l'apparition de convulsions, par abaissement du seuil épiléptogène. Ces convulsions ont été observées à doses thérapeutiques et toxiques. Le tramadol est contre-indiqué chez le patient épiléptique dont l'épilepsie n'est pas contrôlée [83] [92].

1.3.4 Théophylline

La **théophylline**, est une xanthine à action bronchodilatatrice utilisée dans l'asthme persistant. Cependant, à forte dose elle a une action pro-convulsivante et abaisse le seuil épiléptogène. Son utilisation n'est pas contre-indiquée chez le patient épiléptique mais devra faire l'objet d'une surveillance rapprochée [23] [93].

Médicaments	Mécanisme d'action	Conduite à tenir
Antidépresseurs : ISRS, IRSNa, tricycliques	Action sur les monoamines	En cas de dépression, les ISRS sont la première intention
Neuroleptiques	Effet anti GABAergique	Contre-indication des NL classiques
Bupropion	Inconnu	Contre-indiqué
Isoniazide	Inhibe la synthèse de GABA	Suivi rapproché + / - pyridoxine
Fluoroquinolones	Inhibent la liaison du GABA à son récepteur	Ofloxacine et lévofloxacine sont contre-indiquées
Méfloquine	Inconnu	Contre-indiqué en préventif
Chloroquine et méfloquine	Inconnu	Suivi rapproché
Tramadol	Action sur les monoamines	Contre-indiqué
Théophylline	Inconnu	Suivi rapproché

Tableau 7 : Tableau récapitulatif des médicaments pro-convulsivants [23] [79-93]

1.4 Automédication

L'automédication a une place importante dans la prise en charge des patients, notamment pour les maux bénins. Souvent pour des douleurs ou symptômes ORL, le pharmacien d'officine sera sollicité et est la seule barrière sécuritaire. L'automédication ne veut pas dire qu'il n'y a pas de risques pour le patient. Nous allons voir une liste non exhaustive des contre-indications ou points de vigilance au comptoir.

Les types chimiques impliqués sont les **dérivés terpéniques**, qui comprennent les cétones et les lactones [96].

Ces dérivés terpéniques, contenus dans les HE et certaines spécialités médicamenteuses, sont la bornéone ou le camphre, le cinéol, le cryptone, la fenchone, l'isomenthone, le menthol, le niaouli, le pinocarvone, la pipéritone, le pulégone, le terpinol, la thuyone et la verbénone. Les cétones passent la BHE et détruisent les lipides. La gaine de myéline étant composée

principalement de lipides, elle sera dégradée, ce qui va induire une perturbation de la conduction des messages nerveux.

Ces dérivés terpéniques sont donc pourvoyeurs de convulsions et ainsi contre-indiqués chez le patient épileptique.

Voici une liste, non exhaustive, des HE **contre-indiqués** chez le patient épileptique [94] [95] [96] :

- *Eucalyptus globulus* (Eucalyptus globuleux)
- *Eucalyptus radiata* (E. radié)
- *Eucalyptus dives* (E. mentholé)
- *Lavandula latifolia* (Lavande aspic)
- *Mentha piperita* (Menthe poivrée)
- *Melaleuca quinquenervia* (Niaouli)
- *Origanum vulgare* (Origan)
- *Pinus sylvestris* (Pin)
- *Cinnamomum camphora* (Ravinstara)
- *Salvia officinalis* (Sauge officinale)
- *Thymus vulgaris thujanoliferum* (Thym à thymol)
- *Thuja occidentalis* (Thuya occidental)
- *Achillea millefolium* (Achillée millefeuille)
- *Cinnamomum camphora* (Camphrier)
- *Curcuma longes* (Curcuma)
- *Pogestemon cablin* (Patchouli).

D'autres HE bien connues sont **déconseillées**, car elles contiennent des cétones à faible pouvoir toxique. Ce sont *l'Helicrysum italicum* (Hélichryse italienne) et le *Rosmarinus officinalis camphoriferum* (Romarin camphré) [96].

En dehors des HE, ces dérivés terpéniques sont retrouvés dans des spécialités médicamenteuses utilisées en automédication, citées dans la liste ci-dessous, non exhaustive :

- **Gels et crèmes antalgiques** tels que le Synthol® et le Cliptol® qui contiennent du lévomenthol, la Lumbalgine®, le Baume Saint Bernard® et le Baume du tigre® blanc dans lesquels on retrouve du camphre et du lévomenthol [97-100].
- **Médicaments pour inhalation**, tels que Balsolène®, Perubore®, Calyptol® et bien d'autres encore. Ils contiennent tous des dérivés terpéniques, souvent du lévomenthol, de l'eucalyptus ou de l'HE de Romarin [101-103].
- **Médicaments à visée ORL**, comme par exemple Vicks Vaporub® pommade qui contient du camphre, du lévomenthol et de l'eucalyptus. La pommade et les suppositoires Bronchodermine® contiennent du cinéole et de l'essence de pin. Les suppositoires Pholcones bismuth® adultes contiennent du cinéole. Ceux indiqués chez les enfants ont d'ailleurs été retirés du marché en 2018.
L'antitussif Biocalyptol® contient lui aussi du cinéole [104-107].

Outre les spécialités contenant ces dérivés terpéniques, une autre substance utilisée en automédication dans la prise en charge du rhume est contre-indiquée chez le patient épileptique : la **pseudoéphédrine**. C'est un vasoconstricteur puissant qui augmente la libération de noradrénaline activant ainsi les récepteurs alpha-adrénergiques. Elle est contenue dans de nombreuses spécialités comme par exemple Actifed rhume®, Dolirhume®, Humex rhume®, Rhinadvil rhume®. [108] [109].

En ce qui concerne la phytothérapie, souvent vue sans risque par les patients, il existe des interactions avec le traitement antiépileptique et des conséquences sur les crises. Certaines plantes sont pro ou anticonvulsivantes, par une interaction avec les récepteurs GABA, ou avec les canaux ioniques. Les plantes pro-convulsivantes contiennent des dérivés terpéniques, comme vu précédemment.

Les plantes stimulantes, peuvent provoquer des convulsions :

- Par blocage des récepteurs à l'adénosine pour celles contenant de la caféine
- Par diminution du seuil épiléptogène pour celles contenant de l'acide gamma linoléique comme la primevère et la bourrache.

Elles peuvent aussi, à cause de leur effet sur les cytochromes hépatiques, entraîner une interaction avec les MAE (*partie II, 1.3, tableau 4*). Le pamplemousse est un puissant inhibiteur enzymatique, le millepertuis, à l'inverse, est un puissant inducteur enzymatique.

Ces différents mécanismes peuvent conduire à un déséquilibre de l'épilepsie [110] [111].

Le *Gingko biloba* (Gingko) est connu pour provoquer des convulsions, à cause de son actif, la ginkgo-toxine, qui diminue la synthèse du GABA. Il est aussi inducteur enzymatique, et peut diminuer la concentration de certains MAE, favorisant ainsi la survenue de crises [110] [112].

1.5 Gestion des effets indésirables (EI)

Les effets indésirables de MAE sont nombreux (*partie II, 1.4*). Au comptoir, le pharmacien doit questionner le patient sur sa tolérance au traitement. Tout effet indésirable devra être déclaré au CRPV. Il devra également être transmis au neurologue, avec accord du patient.

Les EI les plus fréquents sont digestifs, dans ce cas il faudra s'assurer de l'impact sur l'alimentation et l'hydratation [23].

En ce qui concerne la somnolence et la baisse de vigilance, c'est l'impact sur les activités quotidiennes et le travail qui est évalué. Un avertissement en ce qui concerne la conduite sera prononcé lors de la délivrance.

2. Gestion des crises

2.1 Facteurs déclenchants

Le, ou les, facteurs déclenchants de crise seront différents suivant les patients.

- Les facteurs psychologiques ont un rôle important, des émotions fortes et un stress chronique peuvent déclencher une crise. Des substances produites lors d'un stress, les glucocorticoïdes et les neurostéroïdes sulfatés, sont pro-convulsivantes [113] [114].
- Le manque de sommeil, associé à une fatigue, est un facteur favorisant connu de déclenchement de crise d'épilepsie.

- Certaines personnes sont dites photosensibles, lorsqu'une stimulation lumineuse, une exposition prolongée aux écrans, leur déclenche des crises.
- L'alcool a un effet pro-convulsivant, lors de sevrages répétés. Il induit une hyperexcitabilité membranaire et un sevrage en GABA. L'alcool n'est pas interdit chez un patient épileptique, en petite quantité et occasionnellement uniquement [111].

Pour réduire la fréquence des crises, ces facteurs déclenchants devront être apprivoisés. Le stress et l'anxiété peuvent être pris en charge lorsqu'ils deviennent trop gênants, en commençant par une thérapie cognitivo-comportementale. Les règles hygiéno-diététiques pour avoir un bon sommeil seront données au patient et l'exposition aux écrans limitée.

2.2 Conduite à tenir [115]

Une crise d'épilepsie peut être impressionnante. La priorité est de mettre la personne épileptique en sécurité, tout en dégagant son espace, en protégeant la tête, et en desserrant ses vêtements (*Annexe 2*). Il ne faut pas la bouger, sauf en cas de danger immédiat. Il ne faut rien mettre dans la bouche de la personne, la langue ne sera pas avalée.

Dès lors que la crise est terminée, la personne doit être mise en PLS, durant le temps de récupération, qui est variable. La personne est encore confuse, il faut lui parler et la rassurer mais ne lui donner ni à boire ni ses médicaments.

Si possible, il faut noter l'heure de début de la crise. Une crise durant plus de 5 minutes sera source d'un appel au SAMU.

Le SAMU sera contacté également si deux crises se succèdent sans retour à la conscience, si la personne ne revient pas à la conscience au bout d'une dizaine de minutes post-crise, ou si la personne s'est blessée.

2.3 AE d'urgence

Dans le cas d'EME, les parents ou accompagnants d'enfants peuvent administrer sur avis médical des AE d'urgence avant l'arrivée des secours. Ils sont prescrits chez des patients ayant

des antécédents d'EME. Ce sont des BZD, le Midazolam (BUCCOLAM®) à administrer par voie buccale et le Diazépam (VALIUM®) par voie rectale.

La voie buccale est plus simple car elle ne nécessite pas de déshabiller l'enfant, et la seringue est prête à l'emploi, cependant elle sera délicate en cas de mâchonnements et d'hypersalivation au cours de la crise.

Si les BZD ne sont pas suffisantes, des MAE pourront être administrés à l'hôpital, par voie intraveineuse. Ce sont la fosphénytoïne (PRODILANTIN®) et le phénobarbital (GARDENAL®) [39].

Le **BUCCOLAM®** est indiqué chez le nourrisson à partir de 3 mois jusqu'à l'adolescent de 18 ans. Entre 3 et 6 mois l'administration ne se fera qu'à l'hôpital sous surveillance.

Il existe 4 dosages différents, chacun associé à une couleur, pour permettre la différenciation des boîtes.

Tranche d'âge	Dose	Couleur
3 mois – 1 an	2,5mg	Jaune
1 an – 5 ans	5 mg	Bleu
5 ans – 10 ans	7,5 mg	Mauve
10 – 18 ans	10 mg	Orange

Tableau 8 : dosage de Midazolam à administrer selon l'âge [34].

Avant administration, le capuchon rouge doit être retiré, l'embout blanc doit s'être détaché du bout de la seringue.

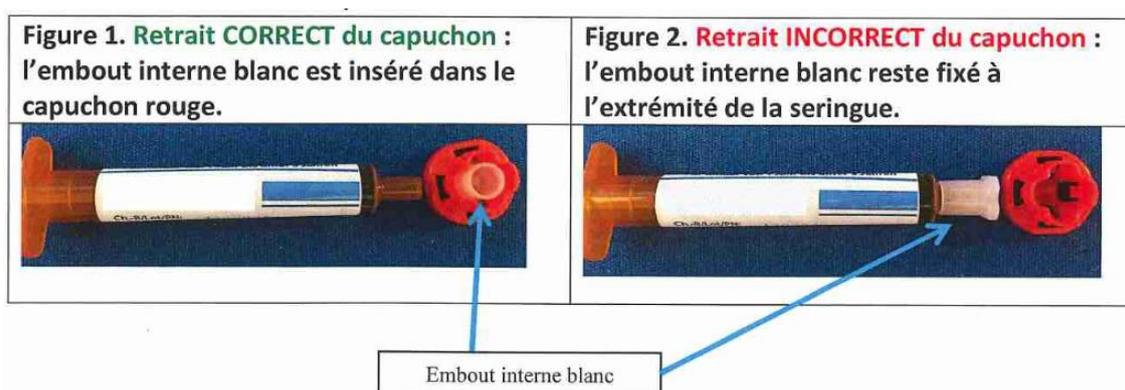


Figure 16. Retrait du capuchon du Buccolam® [116]

L'annexe 3, montre les étapes à suivre pour l'administration de Buccolam, d'après Neuraxpharm, disponible sur l'ANSM [116].

La personne pince légèrement la joue de l'enfant, et administre le médicament après avoir placé l'embout de la seringue entre la gencive inférieure et la joue. La totalité de la dose doit être administrée, lentement, d'un seul ou des deux côtés de la bouche.

La **VALIUM**[®] est utilisé par voie rectale chez l'enfant, à une posologie de 0,5 mg/kg. Chez l'adulte, ce sera par voie intramusculaire ou intraveineuse, à la dose de 0,1-0,2 mg/kg.

Pour l'administration par voie rectale (*Annexe 4*), il faut d'abord casser l'ampoule puis prélever avec la seringue la quantité nécessaire, par exemple 1 ml pour un enfant de 10 kg. Insérer la canule au niveau rectal puis administrer le produit. Il faut serrer les fesses de l'enfant pendant la minute qui suit l'administration, pour éviter que le produit ne ressorte [117] [118].

3. Vie quotidienne [120]

3.1 Permis de conduire

La conduite devient un danger pour une personne épileptique et pour autrui, une crise pouvant survenir au volant. Le permis de conduire ne sera délivré qu'après avis d'une commission médicale ou d'un médecin agréé. Celui-ci sera temporaire, après un an sans crises, avec réévaluation annuelle. Il ne sera définitif qu'au bout de 5 ans sans crises.

Le traitement peut être poursuivi, mais il faudra faire attention aux médicaments altérant la vigilance. À l'arrêt du traitement, la conduite sera suspendue pendant 6 mois [121].

3.1 Ecole

L'épilepsie peut perturber la scolarité et l'apprentissage. Pour pouvoir la faciliter, plusieurs démarches sont possibles. Par exemple, un Plan d'Aide Individualisé (PAI) peut être mis en place à la rentrée, il précise les aménagements d'horaires scolaires et dispense de certaines activités.

Des aides humaines, un accompagnant d'élève en situation de handicap (AESH) ou des auxiliaires de vie scolaire (AVS), sont possibles.

Il existe aussi des centres spécialisés, médico-sociaux, pour les patients épileptiques.

3.3 Travail

Tous les emplois ne sont pas adaptés pour les personnes épileptiques, comme les travaux en hauteur ou la conduite de machines dangereuses. Le médecin du travail a pour rôle la déclaration de l'aptitude ou non pour le poste.

Une personne épileptique ayant plus de 16 ans, peut obtenir une reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH) lui accordant des aides spécifiques pour l'insertion professionnelles et le maintien dans l'emploi [126].

De nombreux emplois exigent un permis B, limitant ainsi les possibilités pour les patients faisant des crises.

L'accès est réglementé pour des corps de métiers, comme dans l'éducation nationale ou la police par exemple.

Les horaires du poste de travail peuvent être contraignants, du fait de l'anxiété et de la fatigue qui sont des facteurs favorisant des crises.

3.5 Sport et loisirs

La pratique du sport est recommandée, mais tous ne sont pas praticables. Les sports en hauteur, de plongée, l'équitation, entre autres, présentent un risque pour le patient épileptique.

L'activité sportive pratiquée sera en fonction de la stabilité de la pathologie et des conditions de sécurité mises en place.

En ce qui concerne les voyages, le pharmacien d'officine doit rappeler au patient qu'il est nécessaire de partir avec son stock de médicaments et ses ordonnances en cours, en cas de contrôle ou d'hospitalisation. Pour les voyages avec un gros décalage horaire, le traitement sera pris au départ à l'heure habituelle puis à l'arrivée à l'heure locale.

3.5 Grossesse [22]

La grossesse n'est pas contre-indiquée avec l'épilepsie, cependant les MAE sont tératogènes. Elle doit être programmée pour pouvoir modifier le traitement, évaluer sa nécessité. En cas de poursuite de traitement, ce sera le minimum de spécialités prescrites et à la posologie la plus faible possible, la lamotrigine étant le traitement de choix et l'acide valproïque le dernier choix.

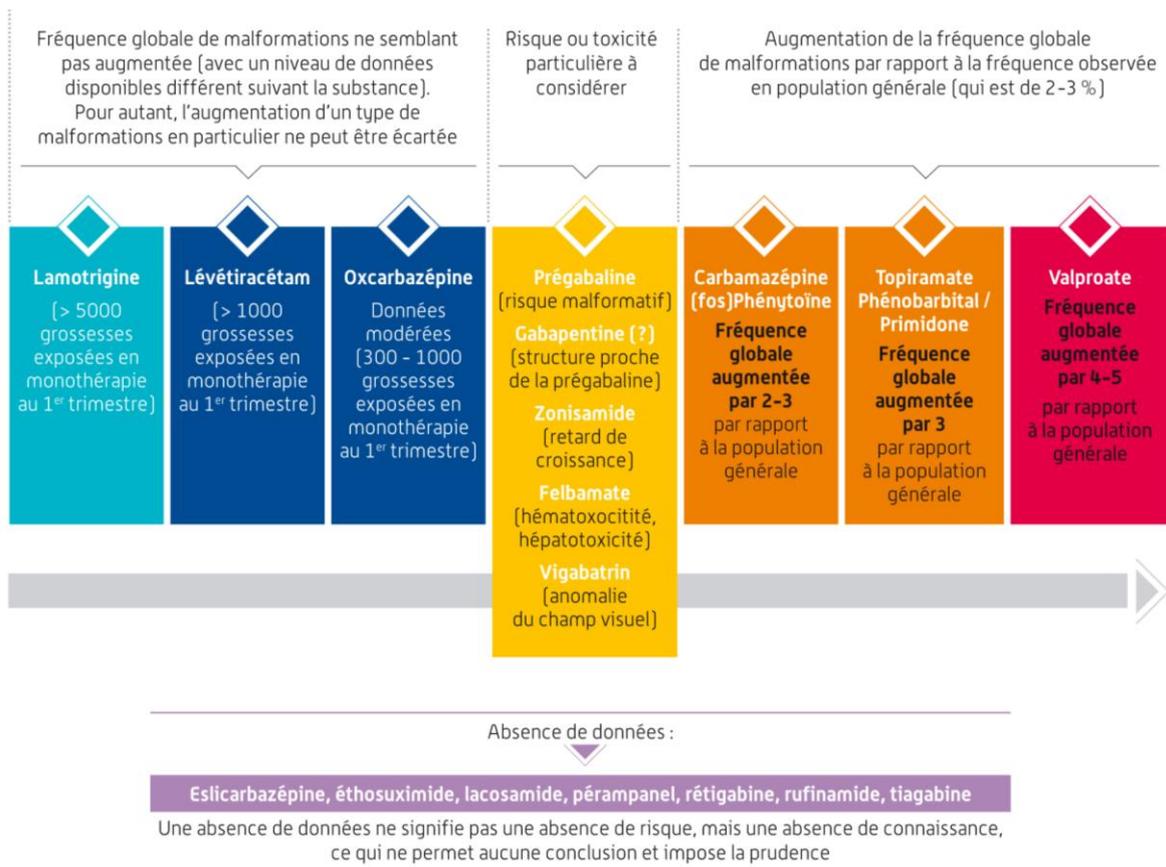


Figure 17 : Risque de malformations pour les MAE – ANSM [122]

Une supplémentation en acide folique dès deux mois avant la conception et un suivi rapproché pour éviter et diagnostiquer les malformations seront mis en place.

Si la grossesse est découverte fortuitement, le traitement ne sera pas interrompu brutalement pour autant.

3.6 Aidants et associations

L'épilepsie touchant beaucoup d'enfants et pouvant être plus ou moins handicapante, ce sont souvent les aidants et les proches que le pharmacien d'officine verra au comptoir. Il est important d'identifier l'aidant et de s'intéresser à son vécu.

Le pharmacien peut leur transmettre les coordonnées d'associations. On peut en citer certaines comme par exemple Epilepsie France, LFCE, Fédération Française pour la Recherche sur l'Epilepsie (FFRE), et bien d'autres encore.

De nombreuses pages internet, sites de forum et groupes sur les réseaux sociaux sont également accessibles, notamment pour les personnes loin des centres et voulant partager leur quotidien ou simplement s'informer et lire les récits des autres.

Quatrième partie : Enquête

Pour compléter la partie bibliographique de cette thèse, j'ai réalisé une enquête auprès des patients épileptiques, et auprès des pharmaciens, étudiants en 6e année et préparateurs d'officine.

Le but étant d'évaluer la relation patients et équipe officinale, l'aptitude de cette dernière à gérer un patient épileptique au comptoir et d'améliorer le parcours de soin en adaptant les missions du pharmacien.

1. Auprès des patients épileptiques

1.1 Matériels et méthodes

Un questionnaire anonyme adressé aux patients épileptiques a été diffusé sur un site de forum d'échange, et sur un groupe Facebook. La période d'ouverture était du 11 octobre 2021 au 24 octobre 2021.

L'objectif étant de recueillir des informations sur leur pathologie, leur prise en charge et leur relation avec l'équipe officinale.

C'est une étude quantitative, avec des questions fermées. Une dernière question est ouverte et permet la libre expression. Les premières questions portent sur le patient, son épilepsie puis une seconde partie sur sa prise en charge et le vécu. Enfin, la dernière partie du questionnaire cible la relation avec l'équipe officinale et l'évaluation de ses compétences.

Ce questionnaire a obtenu en totalité 102 réponses.

1.2 Résultats

Les premières questions concernent les patients et leur épilepsie.

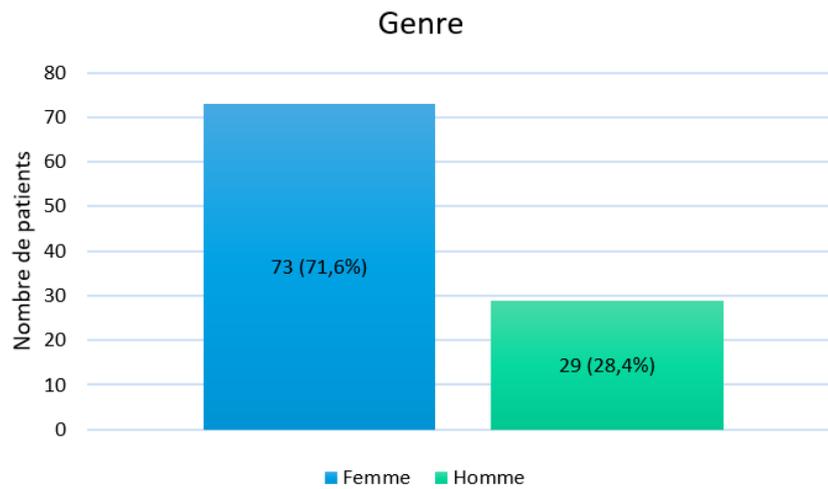


Figure 18. Genre des patients ayant répondu au questionnaire

Presque 72% de femmes contre 28% d'hommes ont répondu à ce questionnaire.

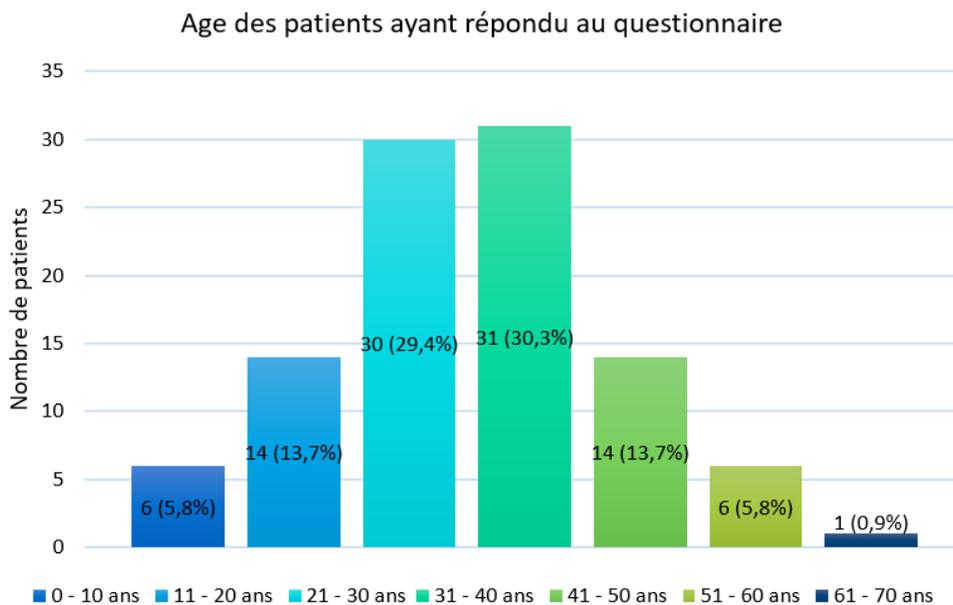


Figure 19. Age des patients ayant répondu au questionnaire

J'ai décidé de classer les âges par tranches de 10 années à chaque fois. On peut observer sur la figure 18, que quasiment 60 % des patients ayant répondu ont entre 20 et 40 ans. Près de 20% ont moins de 20 ans, et 20% au-delà de 40 ans.

L'âge est un biais dans cette étude, car le questionnaire a été diffusé sur les réseaux sociaux, largement utilisés entre 18 et 40 ans.

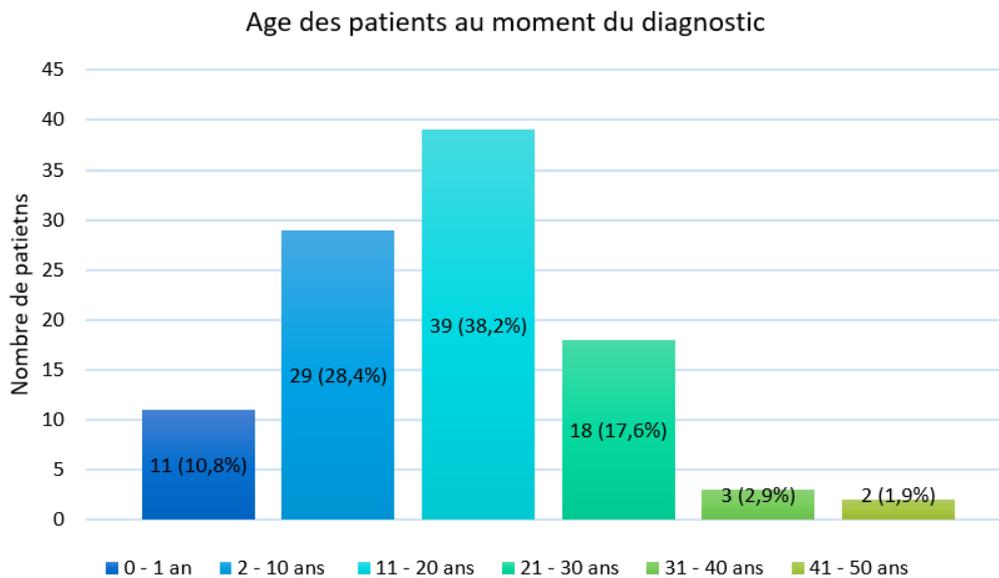


Figure 20. Âge des patients au moment du diagnostic de l'épilepsie

Pour ce graphique j'ai gardé les tranches de 10 années, sauf la première année, qui est séparée.

L'âge de diagnostic de l'épilepsie, est pour 78% des patients avant 20 ans. D'après la courbe d'incidence (*partie I, 1, figure 1*) l'épilepsie est diagnostiquée aux âges extrêmes de la vie. On peut voir qu'avant 2 ans, 11% des patients sont épileptiques et après 30 ans, seulement 5% des personnes sont diagnostiqués.

Le biais lié à l'âge ne permet pas de confirmer la courbe d'incidence par manque de données, cependant on s'attend à un nombre plus important de diagnostics après 75 ans.

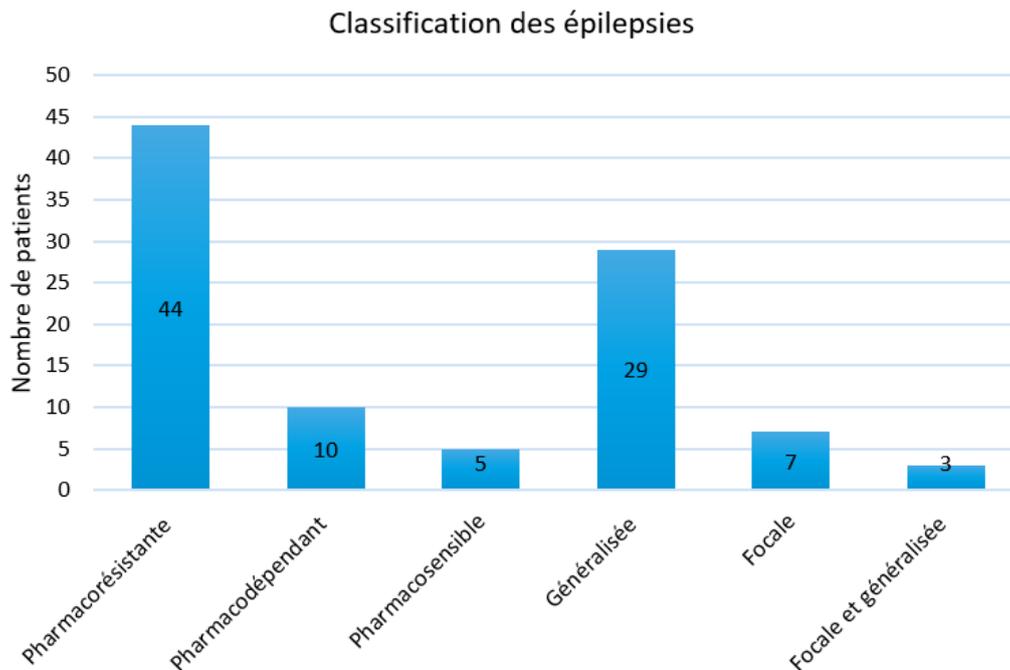


Figure 21. Types d'épilepsie

En lisant les réponses à cette question, je constate qu'elle était mal formulée. En effet le type d'épilepsie correspondrait plus à la classification, or j'avais mis entre parenthèse pharmacorésistante ou pharmacosensible comme exemple, ce qui aurait dû faire l'objet d'une autre question.

On peut voir qu'il y a près de 4 fois plus d'épilepsies généralisées que de focales, et quelques patients ayant la combinaison des deux.

En ramenant les réponses par catégorie, une consacrée à la réponse aux traitements et une à la classification, on constate que la grande majorité des patients, soit 74%, sont pharmacorésistants contre 16% pharmacodépendants et seulement 8% pharmacosensibles. Les chiffres connus sont plutôt d'environ 30% pour chaque catégorie.

La deuxième partie du questionnaire portait sur la prise en charge de leur épilepsie, avec les MAE et leurs EI mais aussi les traitements non médicamenteux.

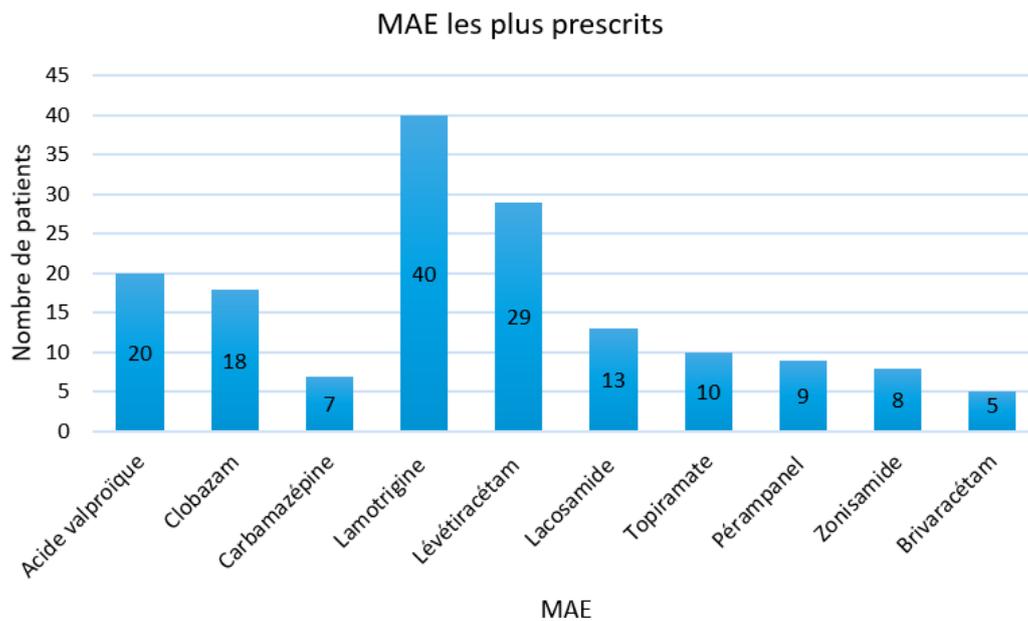


Figure 22. Les MAE les plus retrouvés chez les patients suite au questionnaire

En ce qui concerne les MAE prescrits, on retrouve en majorité ceux de deuxième génération, avec la Lamotrigine, chez 40 patients, et le Lévétracétam chez 29 patients.

Le Lacosamide est retrouvé chez 13 patients, le Topiramate chez 10 patients, le Pérampanel chez 9, le Zonisamide chez 8, la Carbamazépine chez 7, le Brivaracétam chez 5.

Les MAE de première génération restent fréquents, avec les benzodiazépines qui sont co-prescrites, notamment le Clobazam chez 18 patients, soit en prise quotidienne soit en prise spontanée au moment d'une crise. On retrouve également le Clonazépam chez 5 patients et le Diazépam chez 3 patients.

L'acide valproïque est prescrit chez 20 patients, surtout des hommes, et des enfants pour la forme sachets, Micropakine®.

L'Epidiolex est prescrit chez 5 patients. Le Fenfluramide, également en ATUc, est prescrit chez 1 patient.

Les barbituriques et les hydantoïnes sont rarement prescrits, pour 4 patients en tout.

Pour ce qui est des antécédents médicamenteux ou non médicamenteux, 16 patients ont changé de MAE, soit pour inefficacité soit à cause d'EI.

20 patients ont eu une opération chirurgicale, dont 10 déposes de SNV, 2 stimulations profondes cérébrales et 10 opérations du cerveau.

Perception d'effets indésirables avec les MAE

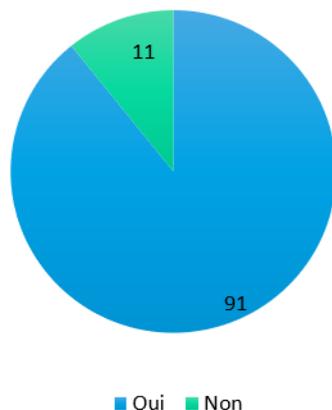


Figure 23. Perception d'EI avec les MAE

91 personnes ayant répondu au questionnaire sur les 102 ont déjà ressenti des EI avec les MAE.

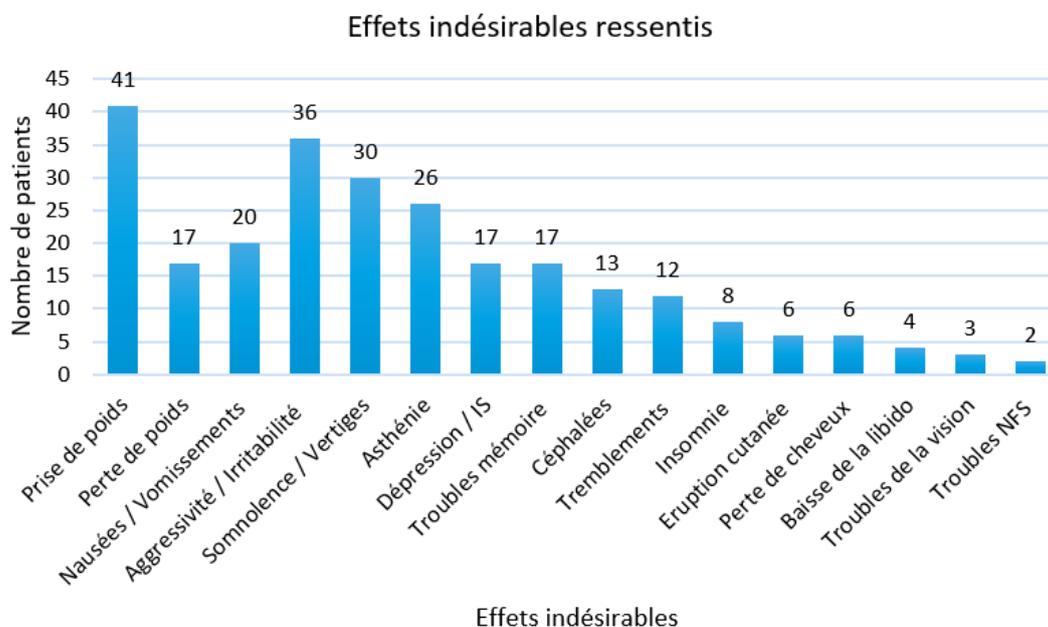


Figure 24. Les différents EI ressentis avec des MAE

Les patients ayant eu des EI en ont souvent eu plusieurs cumulés.

Les EI sur le poids sont fréquents, notamment une prise de poids avec la Dépakine, ou à l'inverse une perte de poids, pouvant être associée à une diminution de l'appétit.

Les troubles digestifs, nausées et vomissements sont retrouvés chez 20 personnes.

Les troubles neurologiques sont courants, tels qu'une somnolence, des céphalées, des troubles de la mémoire, des troubles du comportement avec agressivité pour plus d'une personne sur 3, une dépression pouvant aller jusqu'aux idées suicidaires.

L'asthénie revient chez 26 patients.

Quelques patients ont eu des EI graves, au niveau dermatologique comme par exemple un *DRESS syndrome* ou au niveau hématologique, comme par exemple une thrombopénie.

Ce sont des EI que le pharmacien d'officine doit détecter lors de la délivrance pour améliorer la vie quotidienne et éviter les situations à risque.

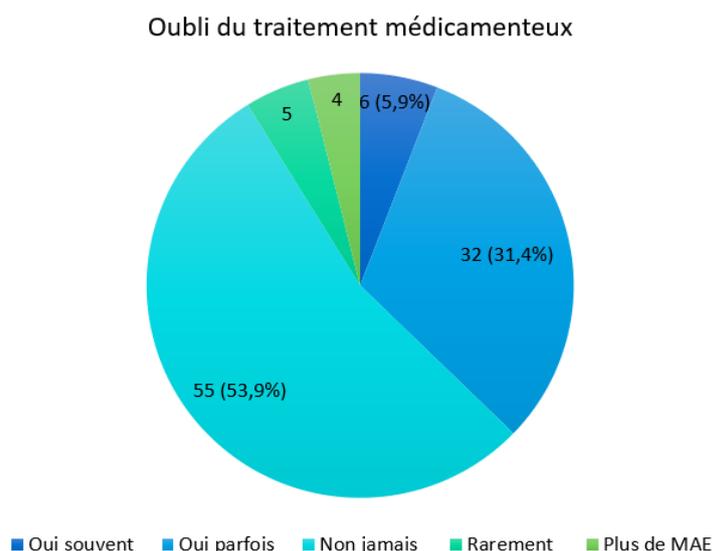


Figure 25. Oubli du traitement médicamenteux

En enlevant les 4 personnes ne prenant plus de MAE, on constate que 6% des patients oublient souvent leur traitement, 32% l'oublent parfois et 5% l'oublent rarement.

La majorité, soit 56% des patients n'oublent jamais leur traitement. On peut conclure que près d'un patient sur deux oublie son traitement, plus ou moins fréquemment.

La troisième partie du questionnaire portait sur la relation et le ressenti entretenus par le patient avec l'équipe officinale.

Place du pharmacien dans le parcours de soins perçue par les patients

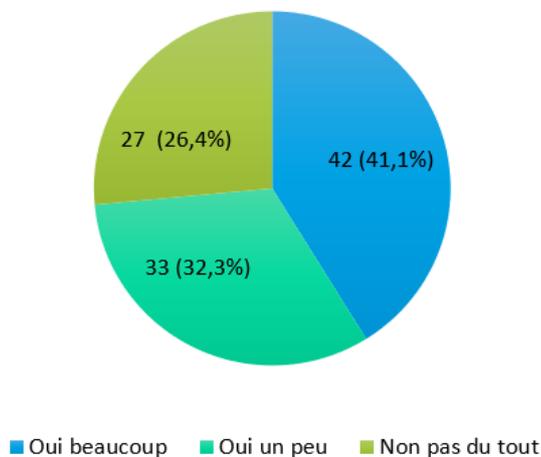


Figure 26. Place du pharmacien dans le parcours de soins perçue par les patients

41% des patients considèrent que le pharmacien a une place importante dans leur parcours de soins, 32% lui trouvent un rôle, en revanche 26% des patients trouvent qu'il n'a aucun rôle à jouer dans leur prise en charge.

Les deux questions suivantes comportent une échelle d'évaluation allant de 1 qui signifie pas du tout à 6 qui est le maximum, que tout est parfait.

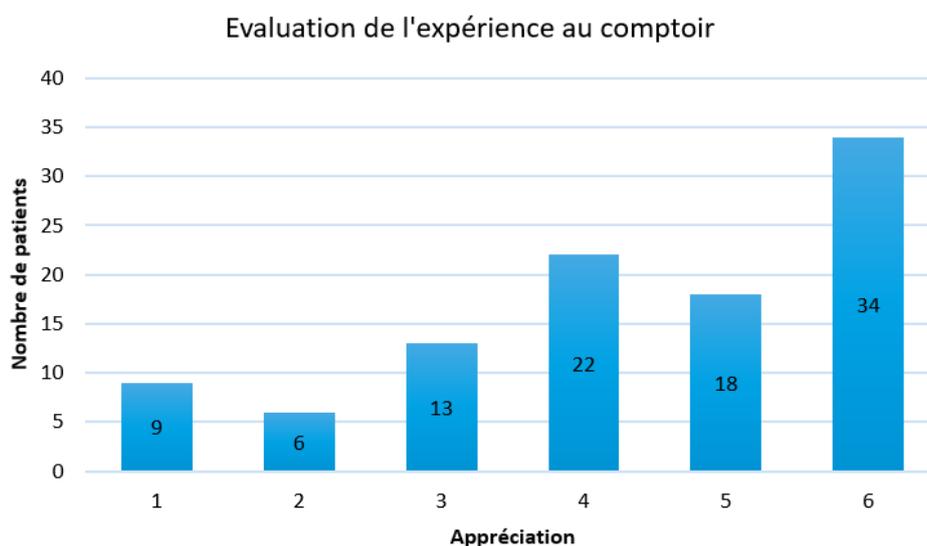


Figure 27. Evaluation par le patient de l'accompagnement et l'écoute fournie par l'équipe officinale

Si on considère qu'à partir de 4, la prise en charge est bonne, la majorité des patients (73%) se sent à l'écoute et bien accompagnée par l'équipe officinale et 33% évaluent leur relation avec l'équipe officinale comme parfaite.

Cependant il reste près de 27% des patients qui considèrent ne pas avoir une bonne prise en charge en officine, et 9% qui en sont mécontents.

Cette mauvaise prise en charge officinale peut être une cause de rupture avec le traitement médicamenteux, le pharmacien se doit de s'intéresser au vécu du patient, ce qu'il ne semble pas faire pour chaque patient.

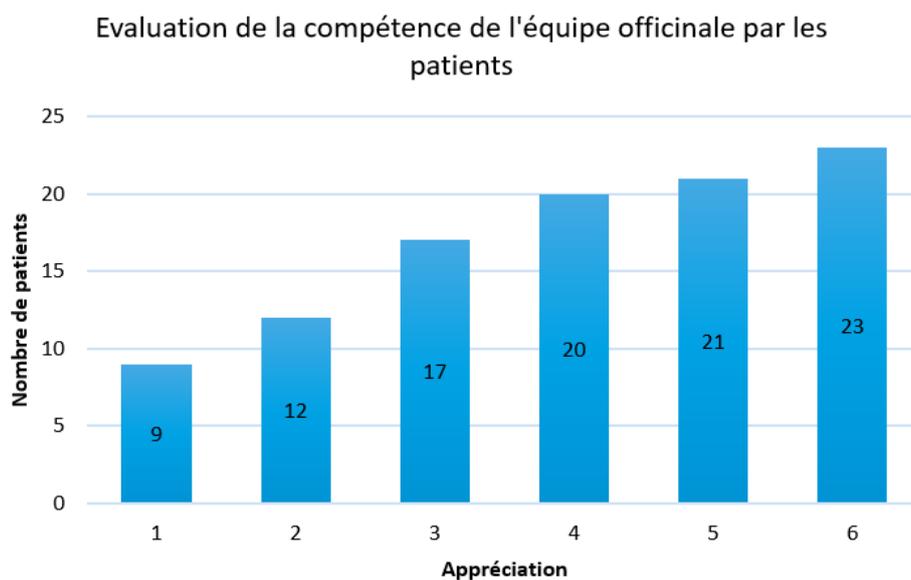


Figure 28. Evaluation par le patient de la compétence de l'équipe officinale

En considérant que les appréciations 1 et 2 reflètent un faible niveau de connaissances de la part de l'équipe officinale, 20% des patients ressentent cette incompétence. 36% trouvent que l'équipe s'en sort plutôt bien et 43% trouvent qu'elle est compétente.

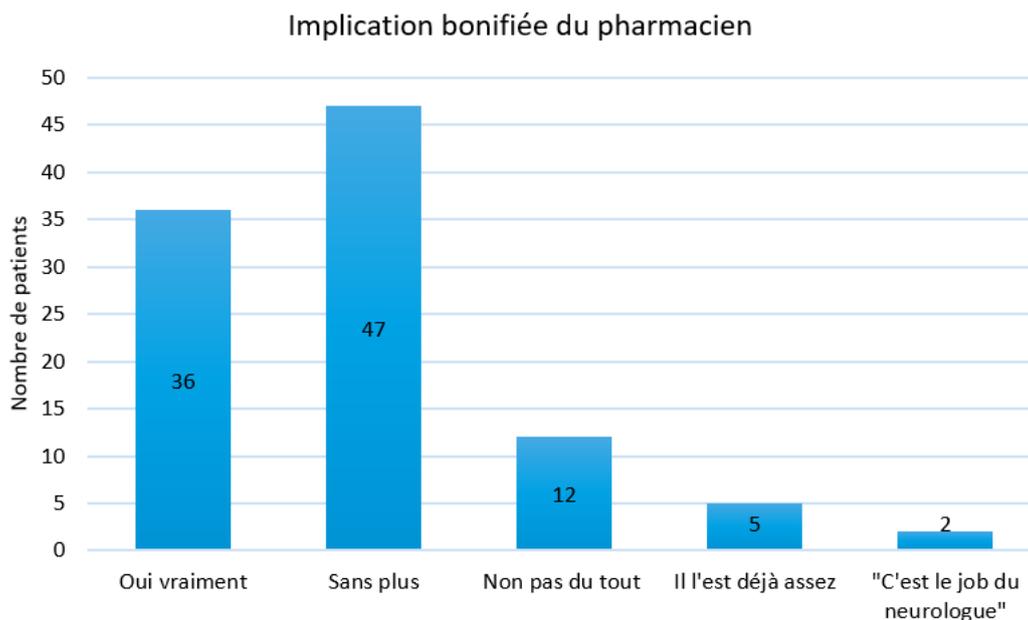


Figure 29. Implication bonifiée du pharmacien

Seulement 36 personnes souhaitent voir leur pharmacien s'impliquer davantage dans leur parcours de soins. La majorité des patients considèrent que c'est le rôle de leur neurologue ou que le pharmacien est déjà suffisamment impliqué.

Motivation des patients à la réalisation d'un entretien pharmaceutique

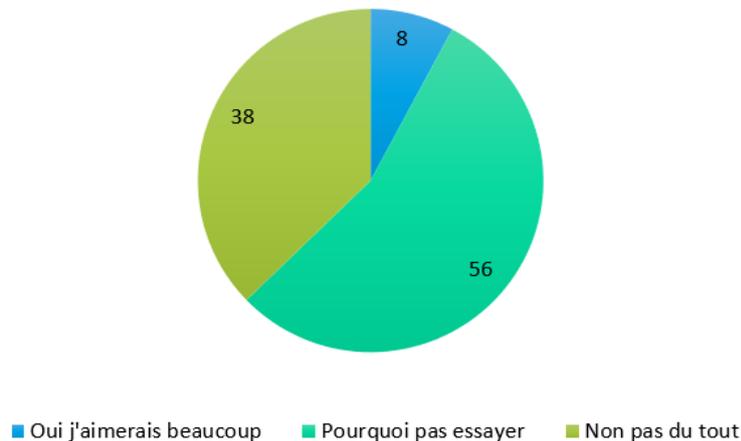


Figure 30. Proposition d'un entretien pharmaceutique

Seulement 8 personnes souhaitent réaliser un entretien pharmaceutique contre 56 hésitantes et 38 qui ne sont pas du tout intéressées.

L'objectif de l'entretien peut être expliqué aux patients lors de la dispensation et ainsi les laisser décider. Les bénéfices seraient surtout pour les patients prenant beaucoup de MAE, ceux ayant des problèmes de gestion de leur traitement, des EI, un besoin de soutien.

Le dernier item du questionnaire était libre, j'ai relevé quelques points intéressants, je cite :

- Attente du pharmacien pour les IM, le calcul des posologies, la commande anticipée des MAE
- Suivi psychologique et gestion des parents car cela se répercute sur eux
- « Le pharmacien donne les boites c'est tout »

1.3 Discussion

Dans cette étude l'âge représente un biais, par son mode de diffusion sur les réseaux sociaux. On s'attend à une progression de l'incidence après 75 ans. En revanche le pic d'incidence avant l'âge de 1 an est confirmé par ce questionnaire, avec 1 personne sur 10 diagnostiquée.

On remarque que les EI sont nombreux et touchent 9 patients sur 10, ce qui implique que le pharmacien interroge au comptoir, détecte les EI, évalue leur impact sur la vie quotidienne et

leur gravité. Lorsqu'il le juge nécessaire il peut, avec accord du patient, en faire part au neurologue.

En ce qui concerne les oublis de traitement (*partie 3, 1.1 et 1.2*) le pharmacien doit évaluer cette adhésion au moment de la délivrance et déceler un échec thérapeutique.

Il peut, en conséquence, proposer des solutions adaptées, sans faire culpabiliser le patient.

À propos de l'évaluation du relationnel, il reste un trop grand nombre de patients mécontents de leur passage en officine, certains considèrent que le pharmacien ne joue qu'un rôle commercial. Or, il peut se montrer utile dans le parcours de soins à l'heure où les déserts médicaux sont d'actualité, étant un acteur accessible. Le pharmacien peut conseiller sur la gestion des MAE et doit réorienter vers les professionnels aguerris, notamment les psychologues et associations pour le patient et pour les proches.

Les entretiens pharmaceutiques ne sont pas à l'ordre du jour pour les patients épileptiques, cependant on constate que 5 patients sur 10 sont intéressés par un essai.

2. Au près de l'équipe officinale

2.1 Matériels et méthodes

L'objectif est d'évaluer l'état de connaissance de l'équipe officinale et son point de vue sur sa place dans le parcours de soins du patient épileptique. C'est une étude quantitative, d'évaluation des connaissances et compétences. La première partie du questionnaire porte sur les généralités et les médicaments dispensés. La deuxième partie s'intéresse aux connaissances de l'équipe officinale.

La période de réponse était ouverte du 04 décembre 2021 au 31 mars 2022.

Seulement 42 personnes ont participé à ce questionnaire, ce qui rend cette étude non représentative.

2.2 Résultats

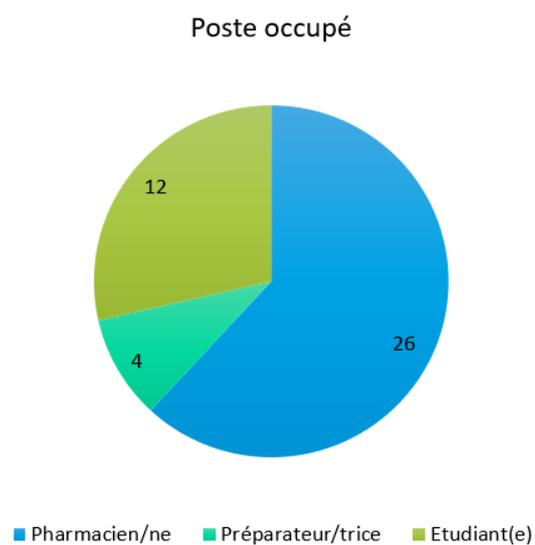


Figure 31. Place occupée dans l'officine

Sur les 42 personnes ayant répondu, 26 sont pharmaciens, 4 préparateurs et 12 étudiants.

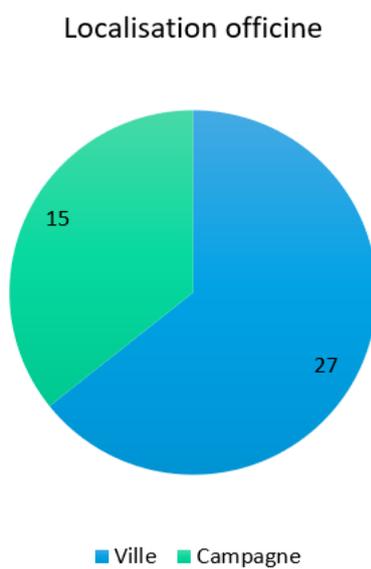


Figure 32. Localisation de l'officine

Près de deux personnes sur 3 ayant répondu exercent en pharmacie de ville.

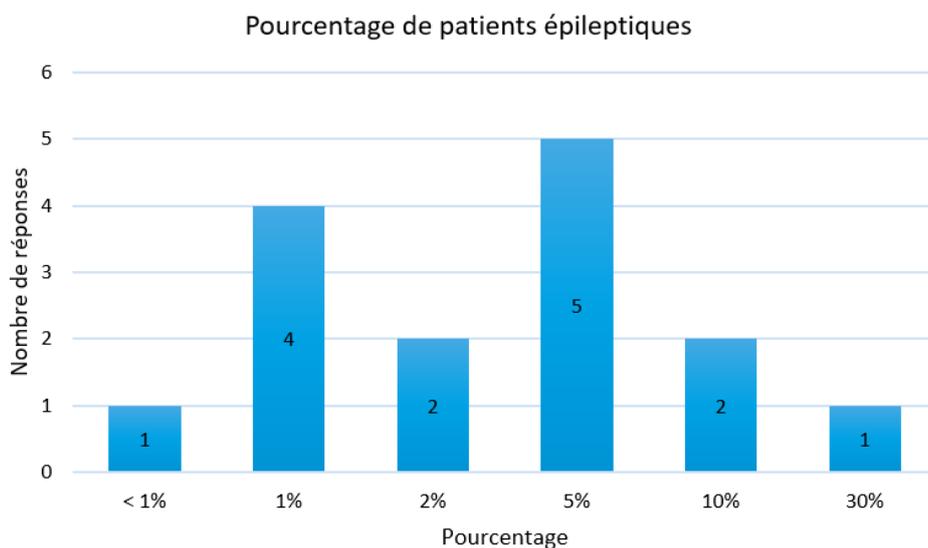


Figure 33. Pourcentage de patients épileptiques

Sur les 15 personnes ayant donné un pourcentage de patients épileptiques dans leur patientèle, 7 le juge inférieur à 5%, et 5 le considère égal à 5%. Seulement 3 personnes le juge supérieur à ce seuil.

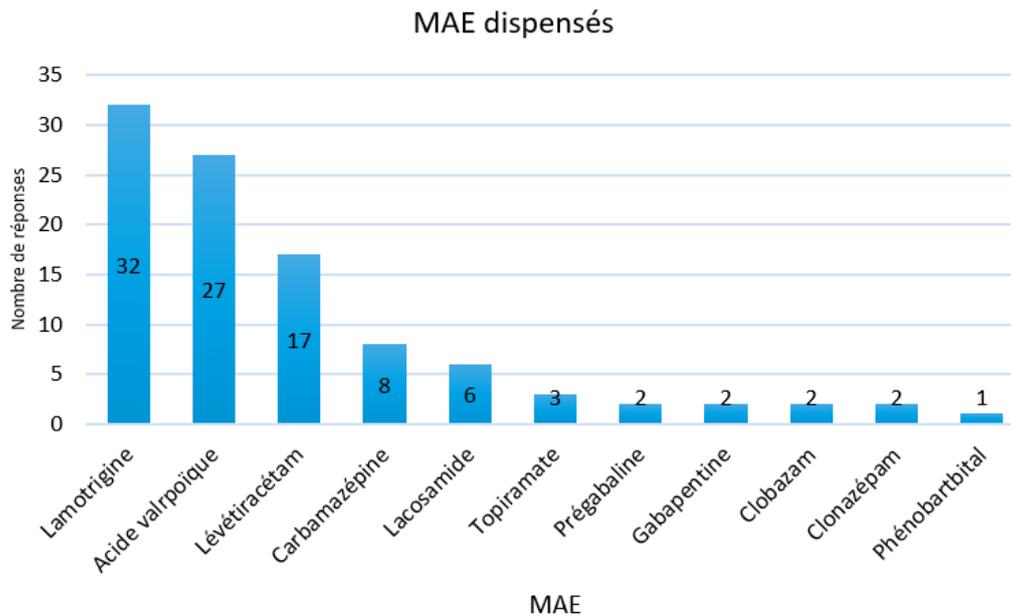


Figure 34. MAE fréquemment dispensés en officine

Les deux MAE majoritairement dispensés sont la Lamotrigine et l'Acide valproïque. Ensuite, on retrouve la Lévétracétam, puis la Carbamazépine et le Lacosamide.

Ces résultats corroborent ceux obtenus avec les patients.

En revanche 3 professionnels ont cité Dépakote®, qui est de l'acide valproïque sous une autre forme, le divalproate de sodium. Il est prescrit dans les épisodes maniaques des troubles bipolaires, mais pas dans l'épilepsie [123].

Connaissances des prises en charge non médicamenteuses

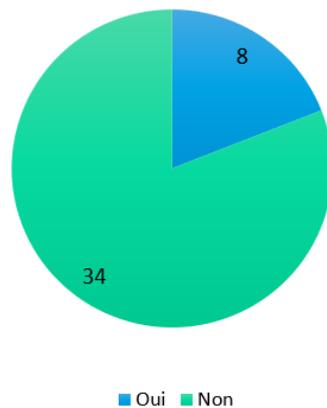


Figure 35. Connaissance par les professionnels des prises en charge non médicamenteuses

Seulement 8 professionnels savent quels sont les autres moyens thérapeutiques.

Dans le développement de ces moyens, on retrouve, je cite :

- SNV et chirurgie
- Prise en charge psychologique et TCC
- Hypnose

Auto-évaluation des connaissances

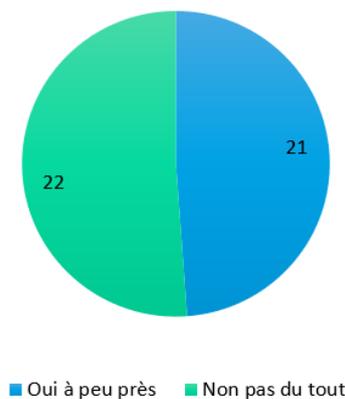


Figure 36. Auto-évaluation des connaissances

Aucun officinal ne se sent totalement formé, 21 à peu près, et la majorité pas du tout pour répondre aux attentes des patients épileptiques.

C'est là qu'intervient la formation continue.

Souhait d'une formation

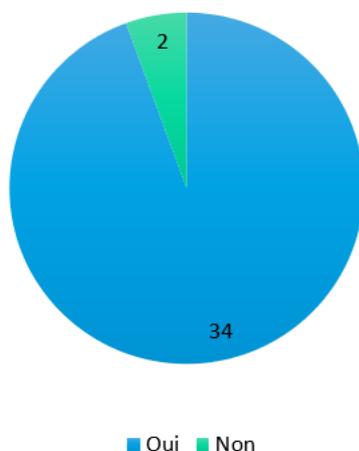


Figure 37. Souhait d'une formation

Sur les 36 personnes ayant répondu, 2 ne souhaitent pas faire une formation pour améliorer leurs connaissances. Ces deux personnes avaient répondu « oui à peu près » à la question précédente. En revanche toutes celles ayant répondu « non pas du tout » à la question d'avant sont pour une formation.

Avis envers l'entretien pharmaceutique

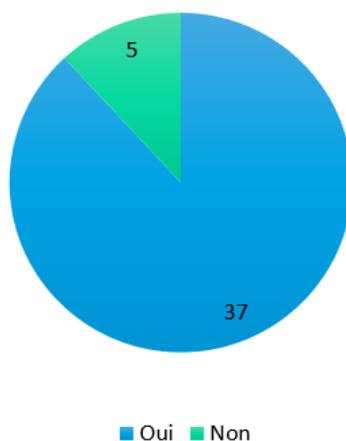


Figure 38. Avis envers l'entretien pharmaceutique

8 professionnels sur 10 pensent qu'un entretien pourrait être favorable au patient épileptique.

2.3 Discussion

Cette étude n'est pas représentative car le nombre de réponses est trop faible.

Les professionnels en officine ne se sentent pas au point sur l'épilepsie et sa prise en charge, près d'un professionnel sur deux seulement se sent à l'aise.

Dans les réponses j'ai pu constater des confusions pour les MAE, notamment le Dépakote® qui a été cité alors que ce n'est pas indiqué dans l'épilepsie.

Les autres thérapeutiques, non médicamenteuses, sont complètement inconnues. La formation continue pourrait combler ces lacunes et semble bienvenue par une majorité des professionnels.

La prise en charge passe par une connaissance des MAE mais aussi de la vie quotidienne du patient, ce dernier attend d'être écouté, l'équipe officinale doit se pencher sur les autres aspects de la pathologie.

Les professionnels voient un intérêt à réaliser des entretiens, une mise en place pourrait se concrétiser.

THÈSE SOUTENUE PAR : Mme Méllna PARAZ

TITRE : PRISE EN CHARGE GLOBALE DES PATIENTS ÉPILEPTIQUES À L'OFFICINE

CONCLUSION :

L'épilepsie reste une pathologie complexe, qui repose sur une prise en charge multidisciplinaire. Les thérapeutiques sont diverses, tant au niveau médicamenteux, que non médicamenteux, et sont en constante évolution. Cependant la prise en charge est individuelle et adaptée à chaque patient.

Au-delà du traitement de l'épilepsie, les comorbidités et les effets indésirables sont à considérer. En effet, 9 épileptiques sur 10 auront un, voire plusieurs effets indésirables.

Le pharmacien d'officine a sa place dans le parcours de soins, étant un acteur de santé de proximité, accessible sur tout le territoire et travaillant en coordination avec les autres professionnels de santé. Son rôle dans la dispensation des médicaments est cerné, mais reste à améliorer. Notamment pour la partie primordiale, comme l'évaluation systématique de l'adhésion au traitement, la connaissance des effets indésirables et le suivi psychologique du patient et de ses proches. La fréquence régulière des visites à l'officine permet au pharmacien de détecter tout point de rupture avec la vie quotidienne et le traitement médicamenteux. Il a un rôle essentiel dans la gestion des interactions médicamenteuses et des autres thérapeutiques (aromathérapie, phytothérapie, etc.) pouvant abaisser le seuil épileptogène.

La formation initiale du pharmacien ne semble pas suffisante pour une prise en charge globale correcte, en conséquence, la formation continue prend tout son sens.

Les nouvelles missions pharmaceutiques ne cessent de se développer, les entretiens sont déjà mis en place pour certaines pathologies, et pourraient être nécessaires pour les patients épileptiques prenant plusieurs médicaments antiépileptiques.

Dans l'attente incertaine de leur mise en place, des outils peuvent être proposés aux patients, tels que des plans de prises et des piluliers.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le :

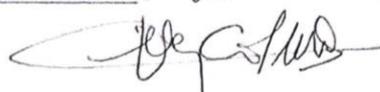
12/09/22

LE DOYEN

Michel SEVE
Présidente
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE

LE DIRECTEUR DE THESE :

Dr Catherine GILLI



LE TUTEUR UNIVERSITAIRE :

idem

Annexes

Annexe 1. Aperçu du calendrier des crises établi par la LFCE [75]

CALENDRIER DES CRISES

Année 20



LFCE
Ligue Française contre l'Épilepsie

Nom et prénom : Date de naissance : / /

N° et Voie :

Code Postal : Ville :

En cas d'urgence, avertir	Médecin traitant :	Neurologue traitant :
Nom et téléphone : <input style="width: 90%;" type="text"/>	Numéro de téléphone : <input style="width: 90%;" type="text"/>	Numéro de téléphone : <input style="width: 90%;" type="text"/>

Liste des traitements :	Posologie :	matin	midi	soir	au coucher
■					
▲					
●					
◆					
✕					
▶					

<p>Recommandations pour des personnes atteintes d'épilepsie :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prendre le(s) médicament(s) de façon ininterrompue. 2. Contrôle médical régulier. 3. Éviter les facteurs favorisant les crises. 4. Vérifier la prise de médicaments supplémentaires avec le spécialiste (antibiotiques, pilule contraceptive...). 	<p>Mode d'emploi du calendrier :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Reporter les crises dans les cases correspondantes (utiliser le code type de crise) 2. Reporter toute modification de traitement (utiliser le code traitement) <p>Types de crise (à définir avec le médecin) :</p> <p>A : <input style="width: 150px;" type="text"/> C : <input style="width: 150px;" type="text"/></p> <p>B : <input style="width: 150px;" type="text"/> D : <input style="width: 150px;" type="text"/></p>
--	---

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	
JANVIER	Réveil																															
	Matinée																															
	Midi																															
	Après-midi																															
	Soirée																															
	Début de nuit																															
	Fin de nuit																															
	Événements particuliers :																															
	Nombre total de crises :																															

www.epilepsie-info.fr

LES GESTES D'URGENCE

QUE FAIRE EN CAS DE CRISE ?

Vous êtes témoin d'une personne qui fait une crise d'épilepsie.

Quels sont les gestes d'urgence à faire ?



ATTENTION

Dans quelles situations appeler les secours ?

- Si la crise dure plus de 5 min.
- Si la personne s'est blessée.
- Si une 2e crise survient.
- Si la personne est visiblement mal en point.

Annexe 3. Administration de Buccolam® [115]

Guide par étapes ●●● pour l'administration de BUCCOLAM® (midazolam, solution buccale)



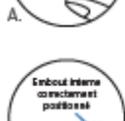
Étape 1

Prenez un tube en plastique, brisez la bague d'inviolabilité et sortez la seringue de BUCCOLAM®.

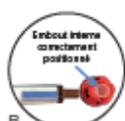


Étape 2

Avant utilisation, retirez et éliminez le capuchon rouge de la seringue pour éviter tout risque d'étouffement (figure A.).

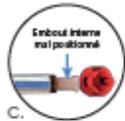


Ne fixez pas d'aiguille sur la seringue pour l'administration buccale.



BUCCOLAM® ne doit pas être injecté par voie intraveineuse. Chaque seringue pour administration buccale préremplie contient la dose exacte que vous devez administrer pour UN traitement.

Avant d'administrer BUCCOLAM®, les patients, leurs parents et leurs accompagnants doivent vérifier que l'embout interne est attaché au capuchon rouge (figure B.). Il ne doit pas être fixé à l'extrémité de la seringue.



Si l'embout interne reste fixé sur la seringue (figure C.), il doit être retiré manuellement avant l'administration du médicament pour éviter que l'embout ne tombe accidentellement dans la bouche du patient.



Étape 3

Tirez doucement la joue de l'enfant. Insérez l'extrémité de la seringue sur le côté de sa bouche, entre la gencive et la joue (dans la cavité buccale). Inclinez la seringue pour garantir l'insertion de son extrémité à l'intérieur de la cavité buccale.



Étape 4

Appuyez lentement sur le piston de la seringue pour délivrer lentement la dose complète de médicament dans l'espace entre la gencive et la joue. BUCCOLAM® doit rester entre la gencive et la joue et veillez à ce que le produit ne ressorte pas de la bouche.

Si nécessaire, administrez lentement la moitié de la dose d'un côté de la bouche, puis l'autre moitié de l'autre côté.



Appelez immédiatement un service d'urgences si :

- Vous ne pouvez pas administrer BUCCOLAM®.
- Vous ne pouvez pas administrer tout le contenu de la seringue pour administration buccale.
- La respiration du patient ralentit ou s'arrête.
- La crise convulsive n'a pas cessé dans les 10 minutes après administration buccale de la seringue de BUCCOLAM®.



N'administrez jamais une autre dose de BUCCOLAM® sans avis médical

AVERTISSEMENT

Si vous pensez que l'embout interne blanc est tombé dans la bouche du patient, n'insérez pas votre doigt dans la bouche pour le retirer.

À la place, tournez le patient sur le côté (position latérale de sécurité) et assurez-vous qu'il le recrache.

AVANT



- En cas de crise convulsive, il est important de laisser le corps de l'enfant bouger librement ; ne tentez pas d'empêcher ses mouvements.
- Sauf en cas de danger immédiat, ne déplacez pas l'enfant pendant la crise. En présence d'autres personnes, préservez le calme et l'espace autour de l'enfant. Expliquez qu'il présente une crise convulsive.

PENDANT



Pour administrer BUCCOLAM®, protégez la tête de l'enfant en la reposant sur un objet souple. Si l'enfant est assis, vous pouvez poser sa tête contre vous ; les mains libres, l'administration de BUCCOLAM® est plus facile.

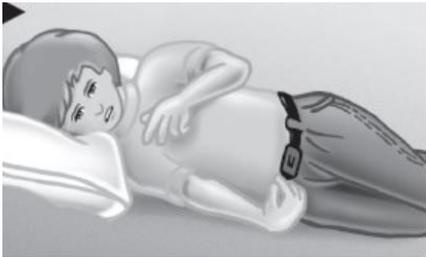
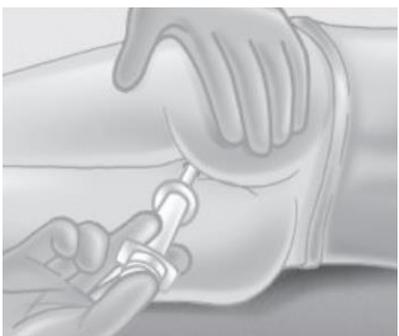
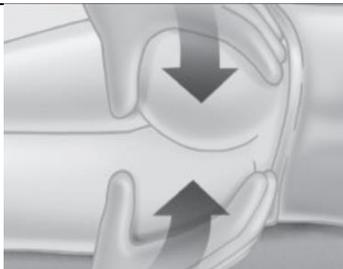
APRÈS



- Conservez la seringue vide dans le tube en plastique, car vous pourriez avoir besoin de la montrer à un professionnel de santé afin qu'il sache quelle dose le patient a reçu.
- Notez l'heure d'administration de BUCCOLAM® et la durée de la crise convulsive dans le carnet patient.
- Surveillez les symptômes spécifiques, comme par exemple, une modification du rythme respiratoire. Après l'administration de BUCCOLAM®, afin d'éviter tout risque d'étouffement, il est important de ne pas toucher la bouche de l'enfant, et de ne rien y introduire (y compris de l'eau ou un médicament antiépileptique).
- Installez l'enfant en position confortable. Si ce n'est déjà fait, desserrez les vêtements au niveau de la ceinture et du col. Restez calmement auprès de l'enfant jusqu'à l'arrêt total de la crise. Il est possible qu'il se sente fatigué, confus ou gêné. Rassurez-le pendant son temps de repos.



Annexe 4. Schéma d'administration du Valium en intra-rectal [118] [119]

 <p>Etape 1. Allonger la personne sur le côté</p>	 <p>Etape 2. Casser l'ampoule sur le trait, prélever la quantité nécessaire dans la seringue</p>
 <p>Etape 3. Aspirer de l'air dans la seringue et rajouter la canule</p>	 <p>Etape 4. Dénuder la personne face à soi</p>
  <p>Etape 5. Insérer la canule, administrer la totalité de la seringue</p>	 <p>Etape 6. Retirer la canule</p>
 <p>Etape 7. Serrer les fesses pendant 1 minute</p>	

Annexe 5. Questionnaire adressé aux patients épileptiques

Bonjour,

Ce questionnaire s'adresse aux personnes épileptiques, sous traitement ou ayant déjà eu un traitement antiépileptique.

Dans le cadre de ma thèse de Doctorat en pharmacie portant sur l'épilepsie, j'aimerais recueillir votre ressenti concernant les pharmaciens et l'équipe officinale.

Ce questionnaire est complètement anonyme et ne vous prendra pas plus de 5 minutes

Vous pouvez répondre jusqu'au 31 décembre 2021.

Par avance merci beaucoup pour votre précieuse aide :)

Bonne journée

Mélina

Sexe Femme Homme

Age : ans

Type d'épilepsie (pharmacorésistance, pharmacosensible, etc.) :

.....

A quel âge avez-vous été diagnostiqué épileptique ? ans

Traitement(s) en cours :

-

-

-

-

-

-

Trouvez-vous que le pharmacien/l'équipe officinale est à votre écoute, vous accompagne correctement ?

1 2 3 4 5 6

Non pas du tout Oui c'est parfait

Remarques :

.....

Trouvez-vous que le pharmacien/l'équipe officinale est compétente dans ce domaine ?

1 2 3 4 5 6

Non pas du tout Oui c'est parfait

Remarques :

.....

Souhaitez-vous que le pharmacien soit plus impliqué dans votre prise en charge ?

Oui vraiment Sans plus Non pas du tout

Remarques, idées :

.....

Pensez-vous qu'un entretien avec votre pharmacien vous aiderait ? Par exemple pour expliquer les traitements, parler de votre ressenti, etc. 2 fois par an

Oui beaucoup Pourquoi pas essayer Non pas du tout

Remarques :

.....

Autres remarques :

.....

Annexe 6. Questionnaire adressé à l'équipe officinale

Bonjour,

Ce questionnaire s'adresse aux pharmaciens/nes, préparateurs/préparatrices en pharmacie et étudiant(e)s en 6^e année ayant déjà exercé en officine.

Dans le cadre de ma thèse de Doctorat en pharmacie portant sur l'épilepsie, j'aimerais recueillir des données sur votre expérience en officine auprès des patients épileptiques.

Ce questionnaire est complètement anonyme et ne vous prendra pas plus de 5 minutes

Vous pouvez répondre jusqu'au 31 mars 2022.

Par avance merci beaucoup pour votre précieuse aide :)

Bonne journée

Mélina

Vous êtes :

Pharmacien/ne Préparateur/trice Etudiant(e) en 6^e année de pharmacie

Où exercez-vous ?

Pharmacie de ville Pharmacie de campagne

Avez-vous des patients épileptiques dans votre patientèle ?

Oui Non

Si oui, cela représente quel pourcentage de votre patientèle environ ? %

Quels sont les traitements antiépileptiques que vous dispensez le plus ?

-
-
-
-

Connaissez-vous les prises en charge non médicamenteuses de l'épilepsie ?

Oui Non

Si oui, pouvez-vous en citer au moins une :

.....

Pensez-vous être suffisamment formé pour répondre aux attentes de vos patients épileptiques ?

Oui totalement Oui à peu près Non pas du tout

Si non, souhaiteriez-vous avoir une formation ?

Oui Non

Remarques :

.....

Selon vous, un entretien avec les patients épileptiques leur serait-il favorable ? Par exemple pour leur expliquer les traitements, parler de leur ressenti, etc. 1 ou 2 fois par an.

Oui Non

Remarques :

.....

Bibliographie

2. Verceuil L. UE 7.2 Physiopathologie de l'épilepsie. 2019.
10. Marieb EN, Anatomie et physiologie humaine, Ed Pearson. 2019.
14. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. avr 2017;58(4):512-21.
15. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy : Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. avr 2017;58(4):522-30.
21. Gelisse P, Thomas P, Crespel A. Glossaire des termes et des syndromes fréquemment utilisés en épiléptologie☆. *Réanimation*. janv 2009;18(1):106-10.
22. KOTZKI S. UE 7.2 Pharmacologie de l'épilepsie. 2020.
23. Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments. 2e édition. Deboeck supérieur ; 2018. 15-21 p. (Prépa Pharma).
26. Gilly C. Les antiépileptiques. 2018.
27. Anderson J, Moor C-C. Anti-epileptic drugs : A guide for the non-neurologist. *Clinical medicine*, févr 2010;10(1):54-8.
28. Bialer M, White HS. Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9:68-82.
70. Auvin S, Nabbout R. Le régime cétoène chez l'enfant. John Libbey Eurotext; 2011. 84 p.
71. Ułamek-Kozioł M, Czuczwar SJ, Januszewski S, Pluta R. Ketogenic Diet and Epilepsy. *Nutrients*. 18 oct 2019;11(10):2510.
72. Goulahsen A, Najib K. Ketogenic diet and epilepsy. *North African and middle east epilepsy journal*. 2014;3(5):20,21.
73. Héron-Longe B, Lambrecq V. Epilepsies : Prise en charge des enfants et des adultes. Haute Autorité de Santé (HAS); 2020 ;44
79. Thomé-Souza MS, Kuczynski E, Valente KD. Sertraline and fluoxetine: safe treatments for children and adolescents with epilepsy and depression. *Epilepsy Behav*. mai 2007;10(3):417-25.
81. Hingray C. Chapitre 2. Traitement des troubles psychiatriques dans les épilepsies. Louvain-la-Neuve : De Boeck Supérieur; 2017 p. 175-82. (Neuropsychologie).
83. Hantson P. Convulsions d'origine toxique (Toxic seizure). *Réanimation*. juill 2004;13(5):343-8.

85. Brunhes MP. Les effets indésirables des fluoroquinolones chez les sujets âgés de 65 ans et plus. Faculté de médecine de Nancy; 2003.
94. Revue Prescrire. Intoxications aiguës par ingestion d'une huile essentielle. nov 2021;Tome 41(457):828-30
95. Revue Prescrire. Sinusite aiguë infectieuse. Premier choix prescrire. mars 2022;(464):3
96. COUIC MARINIER F, TOUBOUL A. Le guide terre vivante des huiles essentielles. 2e éd. Mens : Terre vivante; 2020. 477 p.
110. Pruvost-Robieux E, Gavaret M. Herbal medicine and epilepsy - Plantes et épilepsie. MISE AU POINT - La lettre du neurologue. nov 2018;XXII(9):5.
111. Gavaret M. Plantes et dérivés : quel impact sur l'épilepsie ? Revue Neurologique. 1 avr 2021;177:S149.
113. Dupont S. Facteurs favorisants des crises d'épilepsie : rôle du stress. La lettre du neurologue. nov 2004;VIII(9):4.

Sitographie

1. Qu'est-ce que l'épilepsie ? [Internet]. LFCE : Ligue Française contre l'Epilepsie. 2019 [cité 12 oct 2021]. Disponible sur : <https://www.epilepsie-info.fr/definitions-frequence-causes/>
3. Definition of Epilepsy 2014 - International League Against Epilepsy [Internet]. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur : <https://www.ilae.org/guidelines/definition-and-classification/definition-of-epilepsy-2014>
4. L'épilepsie en chiffres [Internet]. LFCE : Ligue Française contre l'Epilepsie. 2019 [cité 12 oct 2021]. Disponible sur : <https://www.epilepsie-info.fr/en-chiffres/>
5. Larousse É. Incidence - LAROUSSE [Internet]. [cité 27 févr 2022]. Disponible sur : <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/incidence/13839>
6. La maladie épileptique [Internet]. INCR Institut des Neurosciences Cliniques de Rennes. 2012 [cité 26 déc 2021]. Disponible sur : <https://www.incr.fr/la-maladie-epileptique/>
7. SIMON M. Système nerveux_Cours Pharmacie [Internet]. Cours Pharmacie. 2009 [cité 5 nov 2021]. Disponible sur : <https://www.cours-pharmacie.com/physiologie/systeme-nerveux.html>

8. Le neurone [Internet]. Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC). [cité 20 oct 2021]. Disponible sur : <https://www.frcneurodon.org/comprendre-le-cerveau/a-la-decouverte-du-cerveau/le-neurone/>
9. sn5-influx_nerveux2e_version.pdf [Internet]. [cité 23 nov 2021]. Disponible sur : https://edu.ge.ch/decandolle/sites/localhost.decandolle/files/sn5-influx_nerveux2e_version.pdf
11. dia-sn6-synapses.pdf [Internet]. [cité 20 oct 2021]. Disponible sur : <https://edu.ge.ch/decandolle/sites/localhost.decandolle/files/dia-sn6-synapses.pdf>
12. Les causes et les mécanismes biologiques de l'épilepsie [Internet]. Institut du Cerveau. [cité 2 janv 2022]. Disponible sur : <https://institutducerveau-icm.org/fr/epilepsie/causes/>
13. Localisation des crises - Epilepsie France [Internet]. [cité 22 nov 2021]. Disponible sur : <http://www.epilepsie-france.com/lepilepsie/maladie/definition-des-crisis/localisation-des-crisis.html>
16. Le fonctionnement du cerveau Partie 1 [Internet]. Clinique TCNF|Neurologie Fonctionnelle|Chiropratique. [cité 1 févr 2022]. Disponible sur : <http://www.cliniquetcnf.com/la-neurologie-fonctionnelle//le-fonctionnement-du-cerveau-partie-1>
17. Qu'est-ce que le syndrome de Dravet ? [Internet]. Alliance Syndrome Dravet. 2010 [cité 23 nov 2021]. Disponible sur : <https://www.dravet.fr/comprendre/syndrome-de-dravet/syndrome-dravet-45235.html>
18. Épilepsies de l'enfant et de l'adulte [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 23 nov 2021]. Disponible sur : <https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxieme-cycle/epilepsies-lenfant-ladulte>
19. Types Crises D'épilepsie - Signes [Internet]. Canadian Epilepsy Alliance. [cité 22 nov 2021]. Disponible sur : <https://www.canadianepilepsyalliance.org/a-propos-de-lepilepsie/les-types-de-crisis-depilepsie/?lang=fr>
20. Prise en charge des états de mal épileptique aux soins intensifs [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 11 déc 2021]. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2005/revue-medicale-suisse-45/prise-en-charge-des-etats-de-mal-epileptique-aux-soins-intensifs>
24. Hermans E. Antiépileptiques, anticonvulsivants [Internet]. 2009 [cité 23 janv 2022]. Disponible sur : <https://www.farm.ucl.ac.be/FARM2129/2009-2010/Hermans/08-Antiepileptiques.pdf>

25. Pharmacologie des antiépileptiques - PDF Free Download [Internet]. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur : <https://docplayer.fr/83259334-Pharmacologie-des-antiepileptiques.html>
29. Hopitaux Universitaires Geneve. Interactions médicamenteuses, CYP450 et Pgp [Internet]. 2021 [cité 16 févr 2022]. Disponible sur : https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf
30. Guignard B. Antiépileptiques : modalités pratiques autour de cas cliniques [Internet]. Hopitaux Universitaires Geneve; 2018. [cité 16 févr 2022]. Disponible sur : https://pharmacie.hug.ch/ens/conferences/2018_Antiepileptiques_Neuchatel.pdf
31. ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses [Internet]. 2020. [cité 17 févr 2022]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/27/20201027-thesaurus-referentiel-national-des-interactions-medicamenteuses-20102020.pdf>
32. Résumé des caractéristiques du produit - DEPAKINE 500 mg, comprimé gastro-résistant - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60184188&typedoc=R>
33. Résumé des caractéristiques du produit - URBANYL 20 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63470312&typedoc=R>
34. Résumé des caractéristiques du produit - BUCCOLAM 2,5 mg, solution buccale - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210225150723/anx_150723_fr.pdf
35. Résumé des caractéristiques du produit - GARDENAL 100 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61475588&typedoc=R>
36. Résumé des caractéristiques du produit - TEGRETOL 200 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61009918&typedoc=R>
37. Résumé des caractéristiques du produit - ZARONTIN 250 mg/5 ml, sirop - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68481191&typedoc=R>

38. Résumé des caractéristiques du produit - DI-HYDAN 100 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66303560&typedoc=R>
39. Résumé des caractéristiques du produit - PRODILANTIN 75 mg/ml, solution à diluer pour perfusion/solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60771794&typedoc=R>
40. Résumé des caractéristiques du produit - LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69658075&typedoc=R>
41. Résumé des caractéristiques du produit - EPITOMAX 50 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69946106&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables>
42. Résumé des caractéristiques du produit - TALOXA 600 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60223278&typedoc=R>
43. Résumé des caractéristiques du produit - ZEBINIX 800 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210510151700/anx_151700_fr.pdf
44. Résumé des caractéristiques du produit - TRILEPTAL 150 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69568788&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables>
45. Résumé des caractéristiques du produit - VIMPAT 100 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201201149756/anx_149756_fr.pdf

46. Résumé des caractéristiques du produit - INOVELON 100 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210617152203/anx_152203_fr.pdf
47. Résumé des caractéristiques du produit - DIACOMIT 250 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210519151489/anx_151489_fr.pdf
48. Résumé des caractéristiques du produit - GABITRIL 10 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60058517&typedoc=R>
49. Résumé des caractéristiques du produit - SABRIL 500 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61139833&typedoc=R>
50. Résumé des caractéristiques du produit - ZONEGRAN 100 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220127154729/anx_154729_fr.pdf
51. Résumé des caractéristiques du produit - KEPPRA 1000 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201217150134/anx_150134_fr.pdf
52. Résumé des caractéristiques du produit - BRIVIACT 100 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211122153794/anx_153794_fr.pdf
53. Résumé des caractéristiques du produit - NEURONTIN 100 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62678755&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables>

54. Résumé des caractéristiques du produit - LYRICA 100 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211112153277/anx_153277_fr.pdf
55. Résumé des caractéristiques du produit - FYCOMPA 2 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210421151219/anx_151219_fr.pdf
56. ATUN - EPIDYOLEX 100 mg/ml, solution buvable - ANSM [Internet]. [cité 19 févr 2022]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-atun/epidyolex-100-mg-ml-solution-buvable>
57. European Medicines Agency. Epidyolex product information [Internet]. [19 févr 2022]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_fr.pdf
58. ATU/RTU - ONTOZRY, comprimé pelliculé - ANSM [Internet]. [cité 16 févr 2022]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-atu-rtu/ontozry-12-5-mg-comprime-ontozry-25-mg-comprime-pellicule-ontozry-50-mg-comprime-pellicule-ontozry-100-mg-comprime-pellicule-ontozry-150-mg-comprime-pellicule-ontozry-200-mg-comprime-pellicule>
59. ATUN - OSPOLOT 50 mg, comprimé - ANSM [Internet]. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-atun/ospolot-50-mg-comprime>
60. ATU/RTU - FENFLURAMINE 2,2 mg/ml, solution buvable - ANSM [Internet]. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-atu-rtu/fenfluramine-2-2-mg-ml-solution-buvable>
61. FINTEPLA (fenfluramine) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/icms/p_3269738/fr/fintepla-fenfluramine
62. Résumé des caractéristiques du produit - FINTEPLA 2,2 mg/mL, solution buvable - [Internet]. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201218149821/anx_149821_fr.pdf
63. La chirurgie de l'épilepsie [Internet]. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur : <https://www.hug.ch/neurologie/la-chirurgie-de-lepilepsie>
64. Chirurgie curative - Epilepsie France [Internet]. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur : <http://www.epilepsie-france.com/lepilepsie/prise-en-charge/traitements-chirurgicaux/chirurgie-curative.html>

65. FFRE | La chirurgie contre l'épilepsie [Internet]. FFRE. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur : <https://www.fondation-epilepsie.fr/comprendre-epilepsie/traitements/chirurgie/>
66. Hémisphérectomie - Epilepsie France [Internet]. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur : <http://www.epilepsie-france.com/lepilepsie/prise-en-charge/traitements-chirurgicaux/hemispherectomie.html>
67. CHU Sainte Justine. Le stimulateur du nerf vague chez l'enfant épileptique [Internet]. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur : https://www.chusj.org/getmedia/bd78b2b8-51a6-4084-9e54-bbaab64f053c/depliant_F-1106_stimulateur-du-nerf-vague-enfant-epileptique_FR.pdf.aspx?ext=.pdf
68. Stimulateur du nerf vague (VNS) | CHU de Québec-Université Laval [Internet]. [cité 5 mai 2022]. Disponible sur : [https://www.chudequebec.ca/patient/maladies,-soins-et-services/traitements-et-examens/traitements/stimulateur-du-nerf-vague-\(vns\).aspx](https://www.chudequebec.ca/patient/maladies,-soins-et-services/traitements-et-examens/traitements/stimulateur-du-nerf-vague-(vns).aspx)
69. Le Régime Cétogène [Internet]. Canadian Epilepsy Alliance. [cité 20 mars 2022]. Disponible sur : <https://www.canadianepilepsyalliance.org/a-propos-de-lepilepsie/options-therapeutiques/le-regime-cetogene/?lang=fr>
74. Affection Longue Durée (ALD) [Internet]. [cité 2 juill 2022]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/droits-demarches/maladie-accident-hospitalisation/affection-longue-duree-ald/affection-longue-duree-maladie-chronique>
75. Calendrier des crises [Internet]. LFCE : Ligue Française contre l'Epilepsie. [cité 2 juill 2022]. Disponible sur : <https://www.epilepsie-info.fr/calendrier-des-crises/>
76. Médicaments à marge thérapeutique étroite : conditions d'exclusion de la substitution par le pharmacien - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 2 juill 2022]. Disponible sur : <https://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Medicaments-a-marge-therapeutique-etroite-conditions-d-exclusion-de-la-substitution-par-le-pharmacien>
77. Règles de dispensation et de substitution [Internet]. [cité 2 juill 2022]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/prescription-prise-charge/medicaments-generiques/regle-dispensation-substitution-medicaments-generiques>
78. MARR - Valproate et dérivés - ANSM [Internet]. [cité 2 juill 2022]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/valproate-et-derivees>
80. Recommandations Épilepsie de l'adulte [Internet]. VIDAL. [cité 4 juill 2022]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/epilepsie-de-l-adulte-1679.html>

82. ZYBAN [Internet]. VIDAL. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/zyban-52096.html>
84. RIMIFON [Internet]. VIDAL. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/rimifon-8842.html>
86. Résumé des caractéristiques du produit - OFLOXACINE SUN 200 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62485553&typedoc=R>
87. Résumé des caractéristiques du produit - LEVOFLOXACINE ACCORD HEALTHCARE 500 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69602023&typedoc=R>
88. CIFLOX [Internet]. VIDAL. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/ciflox-1909.html>
89. LARIAM 250 mg cp séc [Internet]. VIDAL. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/lariam-250-mg-cp-sec-9914.html>
90. CRPV. Chloroquine et hydroxychloroquine [Internet]. RESEAU FRANCAIS DES CENTRES REGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE. 2020 [cité 6 juill 2022]. Disponible sur : <https://www.rfcrpv.fr/chloroquine-point-dinformation/>
91. Actualité - Antalgiques opioïdes : l'ANSM publie un état des lieux de la consommation en France - ANSM [Internet]. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/antalgiques-opioides-lansm-publie-un-etat-des-lieux-de-la-consommation-en-france>
92. TOPALGIC 50 mg gél [Internet]. VIDAL. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/topalgic-50-mg-gel-16576.html>
93. DILATRANE 100 mg gél LP [Internet]. VIDAL. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/dilatrane-100-mg-gel-lp-5238.html>
97. SYNTHOL sol p appl cut [Internet]. VIDAL. [cité 7 juill 2022]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/synthol-sol-p-appl-cut-15915.html>
98. CLIPTOL gel [Internet]. VIDAL. [cité 7 juill 2022]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/cliptol-gel-4088.html>
99. LUMBALGINE crème [Internet]. VIDAL. [cité 7 juill 2022]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/lumbalgine-creme-10342.html>

100. BAUME SAINT BERNARD crème [Internet]. VIDAL. [cité 7 juill 2022]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/baume-saint-bernard-creme-1907.html>
101. BALSOLINE sol p inhal p fumig [Internet]. VIDAL. [cité 7 juill 2022]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/balsolene-sol-p-inhal-p-fumig-1875.html>
102. PERUBORE caps p inhal par vapeur inhalation [Internet]. VIDAL. [cité 7 juill 2022]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/perubore-caps-p-inhal-par-vapeur-inhalation-10183>
103. CALYPTOL INHALANT émuls p inhal p fumig [Internet]. VIDAL. [cité 7 juill 2022]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/calypsol-inhalant-emuls-p-inhal-p-fumig-2928.html>
104. VICKS VAPORUB pom [Internet]. VIDAL. [cité 7 juill 2022]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/vicks-vaporub-pom-17499.html>
105. BRONCHODERMINE pom [Internet]. VIDAL. [cité 7 juill 2022]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/bronchodermine-pom-2589.html>
106. PHOLCONES BISMUTH suppos adultes [Internet]. VIDAL. [cité 7 juill 2022]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/pholcones-bismuth-suppos-adultes-13118.html>
107. BIOCALYPTOL 6,55 mg/5 ml sirop sans sucre édulcoré à la saccharine sodique et maltitol [Internet]. VIDAL. [cité 7 juill 2022]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/biocalypsol-6-55-mg-5-ml-sirop-sans-sucre-edulcore-a-la-saccharine-sodique-et-maltitol-19392.html>
108. MARR - Pseudoéphédrine - ANSM [Internet]. [cité 7 juill 2022]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/pseudoephedrine>
109. Résumé des caractéristiques du produit - ACTIFED jour et nuit cp [Internet]. [cité 7 juill 2022]. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0308818.htm>
112. Ginkgo - Phytothérapie [Internet]. VIDAL. [cité 7 juill 2022]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/ginkgo-biloba.html>
114. FFRE | Idées reçues sur l'épilepsie [Internet]. FFRE. [cité 7 juill 2022]. Disponible sur : <https://www.fondation-epilepsie.fr/aide-au-quotidien/idees-recues/>
115. FFRE | Que faire en cas de crise d'épilepsie ? [Internet]. FFRE. [cité 8 juill 2022]. Disponible sur : <https://www.fondation-epilepsie.fr/aide-au-quotidien/en-cas-de-crise/>
116. MARR - Midazolam - ANSM [Internet]. [cité 8 juill 2022]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/midazolam>

117. Résumé des caractéristiques du produit - VALIUM 10 mg/2 ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 juill 2022]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67959261&typedoc=R>
118. Emmanuelle DR. Que faire en cas de crise convulsive [Internet]. MonPediatre.net. 2015 [cité 8 juill 2022]. Disponible sur : <https://www.monpediatre.net/que-faire-en-cas-de-crise-convulsive/>
119. Diazepam Rectal Gel C-IV Rectal Delivery System [Internet]. [cité 20 juill 2022]. Disponible sur : <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=b1b2848b-b265-4f6f-9141-bf106dec0726&type=display>
120. Aide au quotidien [Internet]. FFRE. [cité 9 juill 2022]. Disponible sur : <https://www.fondation-epilepsie.fr/aide-au-quotidien/>
121. VESPIGNANI H. Epilepsie et conduite automobile [Internet]. Expressions Santé; 2011. Disponible sur : <http://www.fondation-epilepsie.fr/wp-content/uploads/2018/06/Epilepsie-et-conduite-automobile.pdf>
122. Dossier thématique - Antiépileptique et grossesse - ANSM [Internet]. [cité 11 juill 2022]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/antiepileptique-et-grossesse>
123. DIVALCOTE, DEPAKOTE, DEPAKINE : attention aux risques de confusion [Internet]. VIDAL. [cité 20 juill 2022]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/28533-divalcote-depakote-depakine-attention-aux-risques-de-confusion.html>
124. Acide gamma amino butyrique ou GABA, inhibiteur [Internet]. Pharmacorama. 2016 [cité 30 août 2022]. Disponible sur : <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/medicaments-impact-gabaergique-glutaminergique/acide-gamma-amino-butyrique-gaba-inhibiteur/>
125. La liste des médicaments à marge thérapeutique étroite non substituables est étendue - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 31 août 2022]. Disponible sur : <https://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/La-liste-des-medicaments-a-marge-therapeutique-etroite-non-substituables-est-etendue>
126. Reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH) [Internet]. [cité 31 août 2022]. Disponible sur : <https://travail-emploi.gouv.fr/emploi-et-insertion/emploi-et-handicap/rqth>



Serment de Galien



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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 ».

PRISE EN CHARGE GLOBALE DES PATIENTS ÉPILEPTIQUE À L'OFFICINE

RÉSUMÉ :

L'épilepsie reste une pathologie peu connue, pourtant c'est la seconde pathologie neurologique dans le monde en termes de fréquence. Les moyens thérapeutiques, médicamenteux ou non, sont nombreux mais pas toujours efficaces, car on compte un patient sur trois pharmacorésistants. La prise en charge est multifactorielle, pluriprofessionnelle et surtout propre à chaque patient.

Les questionnaires ont permis de constater que les patients ne sont pas toujours correctement pris en charge au comptoir, près de trois patients sur dix évaluent négativement leurs passages en pharmacie. De plus, la majorité des professionnels officinaux ayant répondu ne se sent pas suffisamment compétente pour la prise en charge des patients épileptiques.

Or le pharmacien d'officine doit occuper une place centrale, tant pour la délivrance des traitements, que pour la gestion des effets indésirables des médicaments antiépileptiques, des interactions médicamenteuses et de l'automédication et ses risques. Il doit également instaurer un dialogue avec le patient, ses proches aidants, et les autres professionnels en cas de nécessité, pour éviter une rupture avec la vie quotidienne ou le traitement médicamenteux. Les missions de l'équipe officinale tendent à se développer, la mise en place d'entretiens pharmaceutiques par exemple, serait un réel bénéfice pour les patients épileptiques.

MOTS CLÉS : épilepsie, médicament antiépileptique, officine, parcours de soins

SPÉCIALITÉ : Officine