

Ministère de l'Enseignement Supérieur
Et de la Recherche Scientifique
FACULTE DE MEDECINE
Université Mouloud Mammeri
TIZI OUZOU

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
جامعة مولود معمري
كلية الطب
تيزي وزو



ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵉⵎⵎⴰⵔⵉⵏ ⵏ ⵉⵏⵙⵉⵎⵓⵏ ⵏ ⵜⴰⵖⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵣⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵖⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵖⴻⵔⴰⵏⵜ

Département de Pharmacie
N° D'ORDRE : DP/ 01 /2018

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

Présenté (e) et soutenu (e) publiquement

Le 19 JUILLET 2018

En vue de l'obtention du diplôme de **DOCTEUR EN PHARMACIE**

Thème :

SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE DES
ANTIEPILEPTIQUES : ACIDE VALPROÏQUE, CARBAMAZEPINE
ET PHENOBARBITAL AU SERVICE DE NEUROLOGIE, CHU
TIZI-OUZOU

Réalisé par :

M^{elle} MOUSSAOUI ZOHRA

M^{elle} TAHRAOUI SALIHA

Encadrées par :

Co-encadrées par:

Pr. MEKACHER Lamine Redouane

D^r SI AHMED Hakim

Membres du jury :

D^r BELAZOUGUI.O

Maitre Assistante en Toxicologie

Présidente

D^r ABABABOU.D

Maitre Assistante en Neurologie

Examinatrice

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2017/2018

Dédicaces

A la mémoire de mes grands-mères paternelle et maternelle que j'ai perdues ces deux dernières années, que le bon dieu les accueille dans son vaste paradis.

Toutes les lettres ne sauraient trouvé les mots qu'il faut pour exprimer ma gratitude, mon respect, mon amour, c'est tout simplement que je dédie ce modeste travail à mes chers parents, que le bon dieu les protègent pour moi.

A ma très chère sœur que j'ai toujours trouvée à mes cotées au moment de besoin, que dieu la garde et la protège.

A mes frères et sœurs qui ont été pour moi un mur de soutien.

A mes très chères amies avec lesquelles j'ai passé des moments agréables.

A toute personne qui m'a aidé à réaliser ce modeste travail.

- SALIHA -

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

Mes très chers parents qui sont la source de ma réussite.

Merci pour vos instructions, votre soutien, que le tout puissant vous accorde une longue vie, papa, maman.

Vos prières et vos conseils m'ont toujours accompagnés et m'ont éclairés le chemin.

Tous mes frères et sœurs qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité.

Aux personnes dont j'ai bien aimé la présence dans ce jour.

Toutes mes amies et à tous ceux qui me sont chers.

-ZOHRA-

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Allah le tout puissant de nous avoir illuminé la route et ouvert ses portes de savoir, de clémence et d'aide et de nous avoir accordé la volonté et le courage d'élaborer ce travail jusqu'à sa fin.

Nous tenons à remercier notre encadreur, Monsieur MEKACHER L. R, Professeur en Toxicologie et Chef de service du laboratoire de Toxicologie au centre hospitalo-universitaire de Tizi-Ouzou, de nous avoir guidées et critiquées dans ce travail.

Nous exprimons nos profonds remerciements à notre Co-encadreur D^r SI AHMED. H, Maitre assistant hospitalo-universitaire en Neurologie à l'UMMTO, de nous avoir aussi guidées, critiquées tout au long de ce travail et pour avoir fait preuve de patience à notre égard.

Nous remercions grandement Madame BELAZOUGUI. O, Maitre assistante en Toxicologie à l'UMMTO, de nous avoir également aidées, conseillées et orientées dans ce travail et pour avoir accepté de présider le jury de ce mémoire.

Nos sincères remerciements s'adressent à Madame BELKAID. N, Maitre assistante hospitalo-universitaire en Biochimie à l'UMMTO pour son aide apporté.

Nos vifs remerciements et gratitude vont également à :

Madame ABABOU. D, Maitre assistante en Neurologie à l'UMMTO d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Enfin, nous tenons à remercier profondément tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

Table de matières

➤ INTRODUCTION GENERALE.....	01
------------------------------	----

Première partie : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I :Epilepsies

1. Historique	02
2. Définitions.....	03
2.1. Epilepsie maladie.....	03
2.2. Crise épileptique.....	03
2.3. Crises accidentelles ou situationnelles (occasionnelles).....	03
2.4. Syndrome épileptique.....	03
2.5. Etat de mal épileptique.....	03
3. Epidémiologie.....	03
4. Etiopathogénie.....	04
4.1. Epilepsies idiopathiques ou primaires.....	04
4.2. Epilepsies cryptogéniques.....	04
4.3. Epilepsies symptomatiques.....	04
4.3.1 Causes métaboliques.....	04
4.3.2. Causes toxiques.....	04
4.3.3. Causes infectieuses.....	05
4.3.4. Causes vasculaires.....	05
4.3.5. Causes traumatiques.....	05
4.3.6. Causes tumorales.....	05
5. Facteurs favorisants la survenue des crises épileptiques.....	05
6. Physiopathologie.....	05
7. Classification des crises épileptiques.....	07
7.1. Classification topographique.....	07

7.1.1. Crises Partielles.	07
7.1.2. Crises Partielles secondairement généralisées.....	07
7.1.3. Crises d’emblée généralisées.....	08
7.2. Classification symptomatologique.....	08
7.2.1. Crise épileptiques partielles simples.....	08
7.2.2. Crises épileptiques d’emblée généralisées.....	09
8. Diagnostic des crises épileptiques	10
8.1. Examen para-clinique.....	10
8. 2. Examen clinique	10
8.4. Examens radiologiques.....	10
8.5. Electroencéphalogramme (EEG)	10
8.6. Diagnostic différentiel d’une crise d’épilepsie	10
9. Classification des principaux syndromes épileptiques.....	11
9.1. Principaux syndromes généralisés.....	12
9.1.1. Idiopathiques.....	12
9.1.1.1. Epilepsie absence de l’enfant	12
9.1.1.2. Epilepsie myoclonique juvénile	12
9.1.1.3. Epilepsie à crises grand mal du réveil.....	12
9.1. 2. Symptomatiques et /ou cryptogéniques	13
9.1.2.1. Syndrome de West (spasmes infantiles ou encéphalopathie épileptique avec hypersyndrome)	13
9.1.3. Symptomatiques, sans étiologie spécifique ou étiologie métabolique et dégénérative	13
9.2. Epilepsies partielles.....	13
9.2.1. Idiopathiques liées à l’âge	13
9.2.1.1. Epilepsie bénignes de l’enfant avec paroxysmes rolandiques (EBPR) ou Epilepsie bénigne de l’enfant à pointes Centro-Temporales (EPCT) ou épilepsie latérale	13
9.2.2. Epilepsies partielles Symptomatiques.....	13
9.2.2.1. Epilepsie Partielle Continue (Syndrome de kojewnikow)	13
9.2.2.2. Epilepsies lobaires.....	14

9.2.2.2.1. Epilepsie du lobe temporal	14
9.2.2.2.2. Epilepsie du lobe frontal.....	14
9.3. Epilepsies dont le caractère généralisé ou focal reste indéterminé	15
9.3.1. Crises néonatales	15
9.3.2. Epilepsie myoclonique sévère de l'enfant(ou syndrome de Dravet).....	15
9.4. Exemples de syndromes spéciaux	15
9.4.1. Convulsions fébriles de l'enfant (CF) ou Crises Convulsives Hyperthermiques	15

Chapitre II : Antiépileptiques

1. Historique.....	16
2. Définition	16
3. Classification	16
3.1. Selon la chronologie de mise sur le marché.....	16
3.2. Selon la Structure chimique.....	17
4. Propriétés physicochimiques.....	17
5. Propriétés pharmacocinétiques.....	18
5.1. Absorption.....	18
5.2. Distribution.....	18
5.3. Métabolisme.....	19
5.4. Elimination.....	20
6. Mécanisme d'action des antiépileptiques.....	20
6.1. Stabilisation de la membrane par modulation des canaux ioniques Na ⁺ , Ca ⁺⁺ , k ⁺	21
6.1.1. Canaux sodiques	21
6.1.2. Canaux calciques.....	21
6.1.3. Canaux potassiques	21
6.2. Augmentation de l'activité de neurotransmetteur inhibiteur (GABA).....	21
6.3. Diminution de l'activité des neurotransmetteurs excitateurs (Glutamate, Aspartate)...	22
7. Indications	23
8. Toxicité, effets indésirables des médicaments antiépileptiques	25
8.1. Toxicité de l'acide valproïque.....	25

8.2. Effets indésirables des médicaments antiépileptiques.....	26
9. Interactions médicamenteuses et contre indications des médicaments antiépileptiques.	27
9.1. Interactions médicamenteuses.....	27
9.1.1 Phénobarbital.....	28
9.1.2. Carbamazépine.....	28
9.1.3. Acide valproïque.....	29
9.2. Associations médicamenteuses.....	29
9.2.1. Principales interactions entre les médicaments antiépileptiques.....	29
9.3. Contre-indications.....	31
10. Stratégie thérapeutique	31
10.1. Choix de la molécule antiépileptique	31
10.2. Prescription.....	32
10.3. Ajustement de la posologie	32
10.4. Stratégie thérapeutique proprement dite	33
10.4.1. Chez l'adulte.....	33
10.4.2. Chez l'enfant.....	34
10. Pharmacorésistance et autres traitements.....	34
10.1. Chirurgie de l'épilepsie.....	34
10.2. Stimulation de nerf vague.....	35
10.3. Régime cétogène.....	35
Chapitre III : Suivi thérapeutique pharmacologique	
1. Définition.....	37
2. Objectif du STP des AE.....	37
3. Justification du STP.....	37
4. La justification STP des médicaments antiépileptiques.....	38
5. Modalités pratiques du STP des AE.....	38
5.1. Phase pré-analytique.....	39
5.2. Phase analytique.....	39
5.3. Phase post-analytique.....	40

Deuxième partie :PARTIE PRATIQUE

Chapitre I :Matériel et méthodes

1. contexte de l'étude.....	41
2. Description de l'étude.....	41
2.1. Type d'étude.....	41
2.2. Population d'étude.....	41
2.3. Lieu d'étude.....	42
2.4. Durée de l'étude.....	42
3. Matériels utilisés.....	43
3.1. Petit matériel et consommables.....	43
3.2. Appareillage.....	43
3.3. Réactifs.....	44
3.4. Calibrateurs.....	45
3.5. Contrôle qualité.....	46
4. Méthodologie.....	46
4.1. Phase pré-analytique.....	46
4.1.1. Recueil des informations.....	46
4.1.2. Fiche de suivi des patients épileptiques.....	47
4.1.3. Prélèvements.....	47
4.1.4. Prétraitement et conservation.....	48
4.1.4.1. Centrifugation.....	48
4.1.4.2. Conservation.....	48
4.1.4.3. Transport des prélèvements.....	48
4.2. Phase analytique.....	48
4.2.1. Principe de dosage.....	49

4.2.2. Mode opératoire.....	50
4.2.3. Calcul des résultats.....	51
4.2.4. Valeurs de référence.....	51
4.2.5. Performances, limites d'utilisation et interférences.....	52

Chapitre II : Résultats et discussion

1. Résultats

➤ Description de la population d'étude.....	53
1. Caractères sociodémographique de la population d'étude.....	53
1.1. Répartition des patients selon le sexe.....	53
1.2. Répartition des patients épileptiques selon l'âge.....	54
1.3. Répartition des patients selon l'âge et le sexe	55
1.4. Répartition des patients selon le poids	56
1.5. Répartition des patients selon l'indice de masse corporelle.....	57
1.6. Répartition des patients selon le niveau intellectuel.....	57
2. Caractérisation de l'épilepsie des sujets de la population d'étude.....	59
2.1. Répartition des patients selon l'âge de survenue de leur épilepsie.....	59
2.2. Répartition des patients selon le type de leurs crises épileptiques (CE).....	60
2.3. Répartition selon la présence d'antécédents pathologiques (AP).....	60
2.4. Répartition des patients selon leur syndrome épileptique.....	61
2.5. Répartition des patients selon leur état psychologique et psychiatrique	61
2.6. Répartition des patients selon la présence ou non de troubles des fonctions supérieures et intellectuelles.....	62
2.7. Répartition des patients selon la nature des troubles des fonctions supérieures et intellectuelles.....	63
2.8. Répartition des patients selon le type du facteur auquel ils sont exposés	64
3. Traitement antiépileptique de la population d'étude.....	65
3.1. Répartition des patients selon la mono ou la poly thérapie AE en cours.....	65
3.2. Répartition des patients sous monothérapie selon la spécialité pharmaceutique	66
3.3. Répartition des patients selon la présence ou non d'effets indésirables cliniques..	67
3.4. Répartition des patients selon la nature des effets indésirables cliniques présentés .	67

3.5. Répartition des patients selon la présence ou non d'effets indésirables biologiques.	69
3.6 : Répartition des patients selon la nature des effets indésirables biologiques présentés.	70
4 .Répartition des patients selon l'observance du traitement	70
4.1 Selon la notion d'oubli du traitement	70
4.2. Répartition des patients selon la conduite à tenir en cas d'oubli.....	71
4.3. Répartition des patients selon le respect de la posologie.....	71
4.4. Répartition des patients selon le gérant du traitement AE.....	72
4.5. Répartition des patients selon la présence ou non d'une pharmacorésistance.....	73
4.6. Répartition des patients selon la présence ou non de pathologies associées.....	73
4.7. Répartition des patients selon la nature des pathologies associées présentées	74
4.8. Répartition des patients selon les traitements associés.....	75
4.9. Répartition des patients selon la prise de traitement sans avis médical.....	75
4.10. Répartition des patients selon la notion d'hospitalisation.....	76
4.11. Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation.....	77
4.12. Répartition des patients selon le nombre d'hospitalisation.....	78
5. Dosage sérique des antiépileptiques.....	79
5.1. Répartition des patients selon le motif de demande du dosage sérique.....	79
5.2. Répartition des patients selon les résultats de dosage sérique des antiépileptiques.....	80
5.2.1. Représentation graphique des résultats du dosage des AE.....	83
5.2.1. Acide Valproïque.....	83
5.2.2. Carbamazépine.....	83
5.2. 2.1. Carbamazépine prise seule.....	83
5.2.2.2. Carbamazépine prise en association.....	84
5.2.3. Phénobarbital.....	84
5.2.4. Etude de corrélation (posologie-concentration plasmatique) d'acide valproïque.....	85
5.2.5. Etude de corrélation (posologie-concentration plasmatique) de Carbamazépine.....	86
5.2.6. Etude de corrélation (posologie-concentration plasmatique) de Phénobarbital.....	87

2. Discussion des résultats

2.1. Biais et limites de l'étude88

2.2. Discussion des résultats.....88

- **CONCLUSION**
- **REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE**
- **ANNEXES**

Liste des abréviations

AAP : Académie Américaine de Pédiatrie

AD : Association Déconseillée

AE : Antiépileptique

AM : Auto Médication

AMPA : Acide 22-Amino -3-(5-méthyl-3-Oxo-1,2-Oxazole-4-yl) Propanoïque

AP : Antécédent pathologique

AVC : Accident vasculaire cérébral

CAT : Conduite à Tenir

A.V : Acide Valproïque

CBZ : Carbamazépine

PHB : Phénobarbital

CE : Crises Epileptiques

CF : Crise Fébrile

CFC : Crise Fébrile Complexe

CFS : Crise Fébrile Simple

CGTC : Crise Généralisés Tónico-Clonique

CHU : Centre Hospitalo-universitaire

CI : Contre Indiqué

CNEP : Crise Non Epileptique Psychogène

CPG : Chromatographie en Phase Gazeuse

CT : Crise Tonique

Rc : Récepteur

CTC : Crise tonico-Clonique

CYT : Cytochrome

DID : Diabète Insulino Dépendant

EEG : Electroencéphalogramme

EBPR : Epilepsie Bénigne avec Paroxysme Rolandique

E.I.I : Effet Indésirable Idiosyncrasique

EME : Etat de Mal Epileptique

EMJ : Epilepsie Myoclonique Juvénile

E.N : Effet Neurotoxique

EP : Epilepsie

E.S : Effet Systémique
EPCT : Epilepsie à Pointes Centro-Temporale
F : Femme
FC° : Température de Fusion
Fel : Felbamate
FNS : Formule de Numérotation Sanguine
FosP : Fosphénytoine
GABA : Acide γ Amino Butyrique
H : Homme
HTA : Hypertension Artérielle
HPLC: High –Performance Liquid Chromatography.
IRM : Imagerie Par Résonance Magnétique
ISE : Ion Selective electrodes
J-C : Jésus Christ
KIMS : Kinetic Interaction of Microparticles in Solution
LCR : Liquide Céphalo- Rachidien
LICE : Ligue Internationale de lutte contre l'épilepsie
LNCE : Ligue Nationale de lutte Contre l'Épilepsie
MAE : Médicament Antiépileptique
NMDA : N-méthyl –D-Aspartate
Oxc.CBZ : Oxcarbazépine
P : Patient
PA : Pathologie associée
PB : Phénobarbital
PC : Personal Computer
PHR : Pharmaco résistance
PHT : Phénytoine
P.R.M : Prévention de Risque Médicamenteux
POCS : Pointes Ondes Continues de Sommeil
RAS : Rien à Signalé
SAN : Société Algérienne de Neurologie
SNC : Système Nerveux Central
STP : Suivi Thérapeutique Pharmacologique
Stir : Stiripentol

SW : Syndrome de West

TCA : Temps de Céphaline Activée

TDM : Therapeutic Drug Monitoring

Tmax : Temps Maximum

TOP: Topiramate

TRT : Traitement

TP : Taux de Prothrombine

TV : Télévision

UDP : Uridine -5'-Diphospho-glucuronosyltransférase

USP : Unique Selling Point

YGT : Y Glutamyl Transférase

Liste des figures

Figure1: Etat excitable et hyperexcitable d'un neurone.....	06
Figure 2: Tracé EEG montrant une pointe onde et une onde lente de neurones	06
Figure3 : Mécanisme d'hyperexcitabilité neuronale.....	07
Figure 4: Etendue des crises épileptiques.....	08
Figure 5: Les différents lobes de cerveau humain et leurs principales fonctions.....	14
Figure 6 : Classification des MAE selon la chronologie de leur mise sur le marché.....	17
Figure7 : Mécanisme d'action des antiépileptiques.....	23
Figure 8 : Chirurgie de l'épilepsie	35
Figure 9 : Stimulation de nerf vague.....	36
Figure 10: Régime cétogène.....	40
Figure 11 : Thermo scientifique CL10 à godet cellulaire à capacité de 24 tubes.....	43
Figure 12 : Centrifugeuse Thermo Scientific10 centrifuge série	43
Figure 13: L'analyseur COBAS INTEGRA 400 plus.....	44
Figure 14 : Prélèvement des patients épileptiques au niveau de la polyclinique de la nouvelle ville de Tizi –Ouzou.....	48
Figure 15 : Méthode FPIA mécanisme et mesure (peu de substances à doser).....	49
Figure 16 : Méthode FPIA, beaucoup de substances à doser.....	50
Figure 17: Répartition des patients selon le sexe.....	54
Figure18 : Répartition des patients selon les tranches d'âges.....	55
Figure 19 : Répartition des patients selon l'âge et le sexe.....	56
Figure 20 : Répartition des patients selon le poids.....	56
Figure 21 : Répartition selon l'indice de masse corporelle.....	57
Figure 22: Répartition des patients selon leur niveau intellectuel.....	58

Figure 23: Courbe de répartition des patients selon le niveau intellectuel.....	58
Figure24 Répartition des patients selon l'âge de survenue de leur épilepsie.....	59
Figure25 : Répartition des patients selon le type de leurs crises épileptiques.....	60
Figure 26: Répartition des patients selon la présence d'antécédents pathologiques.....	60
Figure 27: Répartition des patients selon leur syndrome épileptique.....	61
Figure 28: Répartition des patients selon l'état psychique et psychiatrique.....	62
Figure 29 : Répartition des patients selon la présence d'anomalie dans les fonctions supérieures et intellectuelles.....	62
Figure 30: Répartition des patients selon la nature des troubles des fonctions supérieures et intellectuelles.....	63
Figure 31: Répartition des patients selon qu'ils présentent ou non des facteurs favorisant la survenue de crises épileptiques.....	64
Figure 32: Répartition des patients selon le type des facteurs favorisant la survenue des crises épileptiques.....	65
Figure 33 : Répartition des patients selon la mono ou la poly thérapie en cours.....	66
Figure 34 : Répartition des patients selon le type de leur monothérapie AE.....	66
Figure 35 : Répartition des patients selon la présence ou non d'EIC.....	67
Figure 36: Répartition des patients selon la nature des effets indésirables cliniques	68
Figure 37: Répartition des patients selon la présence ou non d'effets indésirables Biologiques.....	69
Figure 38: Répartition des patients selon la nature d'effets indésirables biologiques.....	70
Figure 39: Répartition des patients selon oubli ou non du traitement	70
Figure 40 : Répartition des patients selon la conduite à tenir en cas d'oubli.....	71
Figure 41: Répartition des patients selon la présence ou non d'erreur de posologie.....	72
Figure 42 : Répartition des patients selon le gérant des prises médicamenteuses.....	72
Figure 43 : Répartition des patients selon la présence ou non de pharmaco résistance.....	73
Figure 44: Répartition des patients selon la présence ou non de pathologies associées.....	73
Figure 45 : Répartition des patients selon la nature de la pathologie associée.....	74
Figure 46: Répartition des patients selon les traitements associés.....	75

Figure 47 : Répartition des patients selon la présence d'automédication	76
Figure 48 : Répartition des patients selon le type de médicament pris sans avis médical...	76
Figure 49 : Répartition des patients selon la notion d'hospitalisation	77
Figure 50 : Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation.....	78
Figure 51 : Répartition des patients selon le nombre d'hospitalisations.....	79
Figure 52 : Répartition des patients selon le motif du STP.....	80
Figure 53 : Représentation des résultats de dosage de l'acide valproïque.....	83
Figure 54 : Répartition des patients selon les résultats de dosage de la Carbamazépine prise seule.....	84
Figure 55 : Représentation des résultats de dosage de Carbamazépine pris en association...	84
Figure 56 : Représentation des résultats de dosage de Phénobarbital.....	85
Figure 57 : Etude de corrélation entre les posologies et les concentrations d'acide valproïque obtenues chez l'adulte.....	86
Figure 58 : Etude de corrélation entre les posologies et les concentrations de Carbamazépine obtenues.....	86
Figure 59 : Etude de corrélation entre les posologies de Phénobarbital et les concentrations obtenues.....	87

Liste des tableaux

Tableau 1 : Principaux caractères différentiels des crises d'absences typiques et atypiques.

Tableau 2 : Classification internationale des épilepsies et les syndromes épileptiques selon LICE.

Tableau 3 : Pharmacocinétique des principaux médicaments antiépileptiques.

Tableau 4 : Indications des principaux médicaments antiépileptiques.

Tableau 5 : Effets indésirables et toxiques des médicaments antiépileptiques.

Tableau 6 : Principales interactions entre les antiépileptiques.

Tableau 7 : Associations médicamenteuses contre indiqués et déconseillés des médicaments antiépileptiques.

Tableau 8 : Principales interactions entre les médicaments antiépileptiques.

Tableau 9 : Stratégie thérapeutique de la prise en charge de l'épilepsie chez le sujet adulte.

Tableau 10 : Stratégie thérapeutique de la prise en charge de l'épilepsie chez l'enfant.

Tableau 11 : Concentration en $\mu\text{g/l}$ des calibrateurs Preciset TDMI de l'acide valproïque, La carbamazépine et le Phénobarbital.

Tableau 12 : Valeurs de normes et valeurs obtenues des contrôles.

Tableau 13 : Interprétation des concentrations plasmatiques en acide valproïque, Carbamazépine, Phénobarbital.

Tableau 14 : Résultats du dosage sérique des antiépileptiques : Acide valproïque, Carbamazépine et Phénobarbital.

Introduction :

L'épilepsie est une affection neurologique chronique fréquente, définie par la répétition de crises épileptiques. Elle peut être perçue à tout âge, mais survient particulièrement aux âges extrêmes de la vie, chez l'enfant, l'adolescent et le sujet âgé. De plus, elle est la deuxième maladie neurologique chronique la plus fréquente après la migraine [1]. Sa prévalence dans le monde est estimée entre 0,5 et 1% [2]. En Algérie, elle est d'environ 1% [3].

Cette pathologie d'étiologies multiples (malformations cérébrales, AVC, infections, tumeurs, etc.) présente des répercussions physiques, psychiques, socio-familiales et intellectuelles importantes. C'est ainsi que le recours à un traitement surtout médical par les antiépileptiques (AE) afin d'éliminer ou réduire la fréquence des crises avec un minimum d'effets indésirables semble indispensable. Toutefois, un traitement non médicamenteux tel qu'une chirurgie épileptique, une stimulation vagale ou encore une diète cétogène, peut être envisagé en cas de résistance à la thérapie (en Algérie, environ 20 à 30% des épileptiques sont rebelles au traitement AE [4, 5]).

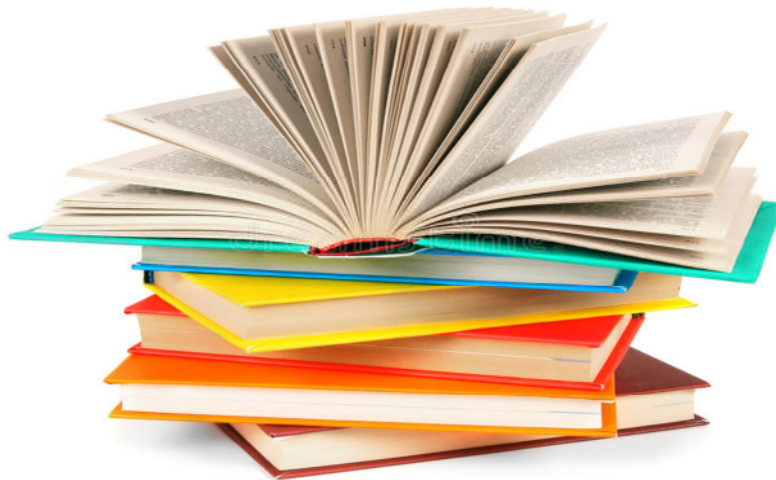
De ce fait, une meilleure prise en charge du patient épileptique conditionne un suivi clinique et biologique systématiques. En outre, un suivi thérapeutique pharmacologique peut être recommandé, notamment dans certaines situations particulières telle qu'une surveillance de la toxicité par les AE, d'interactions médicamenteuses, d'observance du traitement ou pour révéler une simulation de crises épileptiques.

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) des antiépileptiques consiste en une mesure de la concentration plasmatique des médicaments AE afin de déterminer si une adaptation individuelle de la posologie est nécessaire avec optimisation du rapport bénéfice/risque [6].

L'objectif de cette étude est de mettre en évidence l'intérêt du STP des AE dans la gestion de l'épilepsie chez des patients épileptiques consultant au service de Neurologie du CHU Tizi-Ouzou.

Partie 1 :

Revue bibliographique



Chapitre I : Epilepsies



.1. Historique

Si l'épilepsie a eu de nombreuses appellations au cours de l'histoire (maladie aux mille-noms) et a constitué une des entités nosologiques ayant traversé les millénaires, elle le doit aussi bien à sa fréquence (sa prévalence dans le monde est de 0,5 à 1% [2]) ainsi qu'à son expression symptomatologique particulière, qu'aux difficultés d'en saisir l'origine et de la traiter [7, 8, 9]. Ainsi, cette maladie fut longtemps une source de tension entre conception magique et conception scientifique [8].

Les premières descriptions de la pathologie remontent à l'antiquité (4500-1500 avant J.-C.) ; un ancien document traitant de l'épilepsie de façon détaillée est une tablette babylonienne qui se trouve au "British Museum", le caractère surnaturel de l'épilepsie y mis en valeur et chaque type de crise est associé au nom d'un esprit ou d'un dieu, le plus souvent malfaisant, c'est ainsi qu'à cette époque, les traitements relevaient du domaine spirituel [8, 10].

Cependant, Hippocrate, vers 400 ans avant J.-C., dans son traité intitulé "Maladie sacrée" (nom donnée à l'épilepsie à cette époque) propose le premier témoignage de la médecine rationnelle où il écrit que cette maladie n'a rien de plus divin ou de plus sacré que les autres maladies, mais de même, elle a une origine déclenchante et estime que c'est le cerveau qui en est responsable [8, 11].

Au moyen âge, les connaissances hippocratiques sur l'origine non divine de l'épilepsie sont tombées dans l'oubli. On attribuait la maladie au diable, aux mauvais esprits et aux démons « morbus Daïmonicus », c'est pourquoi les traitements consistaient en pèlerinage, prière, jeun, sacrifices et exorcisme. On fit appel à beaucoup de saints qui pouvaient aussi servir d'intermédiaire avec dieu. Pendant cette période, les épileptiques ont suscité la crainte, la suspicion et l'incompréhension. Ils ont aussi été rejetés par la société et puni [9, 10].

De ce fait, ce n'était qu'à partir de la seconde moitié du 19^{ém} siècle, avec les débuts de la neurologie qui commençait à s'imposer en tant que nouvelle discipline distincte de la psychiatrie et grâce aux travaux du neurologue londonien JOHN HUGHLINGS JAKSON que la notion d'épilepsie passe définitivement au niveau scientifique et soit considérée comme un dérèglement cérébral [8].

Aujourd'hui, l'épilepsie est une maladie universelle au sens où elle ne fait aucune distinction entre les classes sociales. Le degré d'intelligence n'est pas en cause, c'est ce qu'en témoigne l'histoire riche en épileptiques célèbres, créatifs et talentueux parmi lesquels : Jules César, Dostoïevski, Gustave Flaubert, Alfred Nobel ou encore Napoléon [9].

2. Définitions

2.1. Epilepsie maladie

Dans sa définition, le mot « épilepsie » vient du latin « epilepsia » dérivé lui-même du grec « epilambanein » qui signifie : « saisir » ou « attaquer par surprise » [1].

Selon la Ligue Internationale de lutte Contre l'Épilepsie (LICE) : L'épilepsie est une affection neurologique chronique fréquente, caractérisée par la survenue répétée (≥ 2 crises) [1, 12] et imprévisible de crises paroxystiques, spontanées (non provoquée), le plus souvent très brèves et stéréotypées chez un même malade, accompagnées ou non de convulsions et/ou d'une perte de conscience, ayant pour cause une hyperactivité extrême d'un groupe de neurones du cortex cérébral, accompagnée d'un changement de l'activité électrique mesurée par EEG [1, 13, 14, 15].

2.2. Crise épileptique (CE) : Est le phénomène élémentaire dont la répétition définit l'épilepsie. Elle constitue la manifestation clinique d'une décharge électrique paroxystique, hypersynchrone et autoentretenu d'une population plus ou moins étendue de neurones corticaux [12, 13, 16] et de son éventuelle propagation [17].

Une seule crise épileptique ne définit pas l'épilepsie et il n'y a pas d'épilepsie sans crise clinique [18].

2.3. Crises accidentelles ou situationnelles (occasionnelles)

Elles surviennent au moment ou au décours immédiat d'une agression cérébrale aiguë (traumatisme crânien, AVC, hypoglycémie, etc.) [18].

2.4. Syndrome épileptique : Ensemble de symptômes, dont les crises, également l'EEG, l'âge d'apparition, l'examen clinique et neuropsychologique, l'étiologie et l'imagerie [19].

2.5. Etat de mal épileptique (EME) :

C'est un syndrome électro-clinique spécial défini par [14] :

- Une crise qui dure anormalement longtemps (classiquement au-delà de 30 minutes).
- Ou lorsque les crises se répètent à des intervalles si rapprochés que le patient n'a pas le temps de retrouver un état normal entre les accès.

3. EPIDEMIOLOGIE

L'épilepsie est la deuxième affection neurologique chronique la plus fréquente après la migraine [1], sa prévalence dans le monde est estimée entre 0,5 à 1% [2].

D'après l'OMS, 50 millions de personnes dans le monde sont atteintes d'épilepsie [20], avec une légère dominance masculine [1] dont la moitié sont privées d'un traitement adéquat et un malade sur 5 souffre encore de forme non stabilisée par les médicaments [21].

Selon certaines études, plus de la moitié des épilepsies commencent pendant l'enfance avant l'âge de 20 ans, avec un pic entre 0 et 1 an [16, 21]. Pour près de la moitié des cas d'épilepsie chez les personnes âgées, aucune cause précise n'est retrouvée [1].

En Algérie

« La prévalence de l'épilepsie en Algérie est de 1%, et près de 400.000 personnes épileptiques entre enfants et adultes ont été enregistrés en 2016, dont 60% des cas surviennent avant l'âge de 20 ans », déclare le professeur Mustapha Sadibelouiz, président de la Société Algérienne de Neurologie (SAN) et président de la Ligue Nationale de lutte Contre l'Épilepsie (LNCE) en 2016, à la presse médicale algérienne [3].

4. Etiopathogénie

IL existe 3 catégories d'épilepsies selon leurs étiologies : Idiopathiques, symptomatiques et cryptogéniques.

4.1. Epilepsies idiopathiques ou primaires (5-10% des épilepsies) : Sans lésion cérébrale, souvent liées à une prédisposition génétique [14].

4.2. Epilepsies cryptogéniques (dont la cause reste inconnue) : Des lésions sont en cause, mais les moyens médicaux disponibles ne peuvent les mettre en évidence [1, 16].

4.3. Epilepsies symptomatiques : Secondaires à des lésions cérébrales évolutives ou séquentielles [13, 14, 15] et représentent 60 à 70% de l'ensemble des épilepsies [15]. Les principales causes symptomatiques sont :

4.3.1. Causes métaboliques

Principalement, l'hypoglycémie, l'hypo ou l'hypercalcémie, l'hypo ou l'hypernatrémie ainsi que les insuffisances rénale et ou hépatique avancées [14, 22].

4.3.2. Causes toxiques

❖ Ethylisme

L'alcool est une cause fréquente de crises épileptiques, qu'il s'agisse d'un alcoolisme chronique ancien ou aigu (ivresse massive) [23, 24]. Le sevrage alcoolique peut aussi entraîner des crises généralisées de type tonico-clonique chez l'éthylique chronique [12, 14].

❖ Médicaments

➤ **Par surdosage**: C'est le cas avec les antidépresseurs tricycliques, les neuroleptiques, le lithium, l'isoniazide, la théophylline et la xylocaïne [14, 25] ou encore avec les

vasoconstricteurs décongestionnants, le Tramadol et les terpènes. Chez certains patients, les AE peuvent eux aussi augmenter de façon paradoxale la fréquence des CE[1].

- **Par sevrage brutal** : Principalement les benzodiazépines, les barbituriques [12, 25] et parfois le bupropion utilisé dans le sevrage tabagique[1, 26].
- **Intoxication par le monoxyde de carbone**[14].
- **Stupéfiants** : Cocaïne[12, 14, 25].

4.3.3. Causes infectieuses

Elles sont les plus fréquentes des étiologies épileptiques [27] et peuvent toutes provoquer des crises à la phase aiguë inflammatoire[25], les plus rencontrées sont: Les méningites surtout bactériennes et l'abcès cérébral[14, 25, 27].

4.3.4 Causes vasculaires

Les AVC sont à l'origine de plus de 50% des épilepsies du sujet âgé[22,25].

4.3.5. Causes traumatiques

- **Traumatismes crâniens sévères** : Responsables de CE précoces et/ou d'épilepsie chronique séquellaire dite « Épilepsie post traumatiques »[14, 25].
- **Hématome sous-dural chronique**: Parfois révélé par une crise d'épilepsie[14].

4.3.6. Causes tumorales

Elles constituent 10% des épilepsies de l'adulte [12, 14]. Certaines études estiment qu'au moins 30% des patients porteurs d'une tumeur cérébrale, présenteront une CE [29].

5. Facteurs favorisant la survenue des crises épileptiques

Il existe parfois des facteurs qui semblent augmenter le risque de CE et il convient, si possible, d'éviter :Le manque de sommeil, la fatigue et le stress, les efforts physiques intenses, les émotions fortes positives ou négatives, la chaleur et la fièvre, le bruit et la musique à fort volume, les lumières clignotantes: Jeux vidéo, écrans (responsables d'épilepsie photosensible) [30]. La consommation de drogues, d'alcool, de tabac ou d'un excès de caféine seraient aussi des facteurs favorisants [1, 26, 30].

6. PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie des crises épileptiques et des états de mal épileptiques (EME) met en jeu des mécanismes divers et complexes impliquant de multiples facteurs neurobiologiques. Quels que soient le type et l'étiologie de l'épilepsie, les mécanismes fondamentaux de l'épileptogenèse primaire correspondent à une rupture d'équilibre à plusieurs niveaux[31] :

- **Un niveau membranaire**, essentiellement lié à un dysfonctionnement des canaux ioniques voltage-dépendants (Na^+ , Ca^{2+}): Il se produit un passage transmembranaire important des ions Na^+ et Ca^{2+} vers l'intérieur de la cellule nerveuse produisant une dépolarisation excessive et prolongée à l'origine d'une bouffée de potentiels d'action enregistrée sous forme de pointe sur l'EEG de surface. Il s'en suit une hyperpolarisation enregistrant une onde lente sur EEG, due au passage transmembranaire des ions K^+ vers l'extérieur de la cellule et des ions Cl^- vers l'intérieur de la cellule[31, 32, 33].
- **Un niveau synaptique**, marqué par le déséquilibre entre systèmes inhibiteurs Gabaergiques et systèmes excitateurs glutamatergiques, avec perturbation possible des systèmes neuromodulateurs : Toute désinhibition GABA, principal neuromédiateur inhibiteur entraîne une hyperexcitabilité. De même toute hyper-inhibition GABA entraîne une hypersynchronisation. Le glutamate, principal neuromédiateur exciteur, au cours d'un déséquilibre au détriment du GABA, entraîne une hyperexcitabilité dont les effets immédiats sont l'épileptogénèse primaire et les effets à long terme sont l'épileptogénèse secondaire par excitotoxicité[16, 22, 31, 34].

Toute altération affectant la synthèse, la libération, la recapture, les récepteurs GABA (A et/ou B) et AMPA, Kainate, NMDA ou les Rcmétabotrotiques pour le glutamate) ou le transport des neuromédiateurs peut engendrer ce type de déséquilibre[31, 35].

- **Un niveau environnemental péri-neuronal**, intéressant les contacts inter-neuronaux, le couple glie-neurone, la barrière hémato-encéphalique qui constituent les principaux facteurs susceptibles d'intervenir dans le déclenchement, l'entretien et l'arrêt des crises[31].

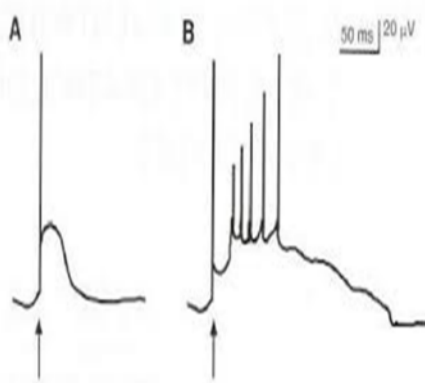


Figure 1 [7]:

A : Neurone avec un seul potentiel d'action.

B: Neurone hyperexcitable avec une bouffée

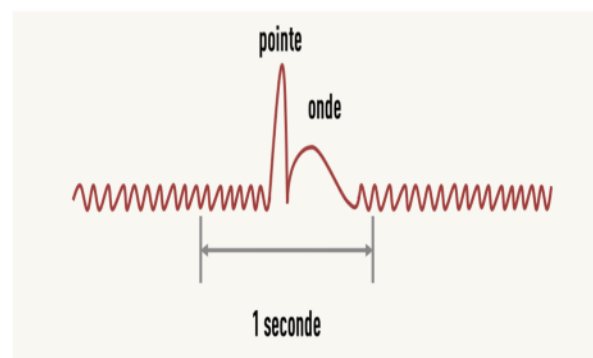


Figure 2: Tracé EEG montrant une pointe onde et une onde lente du neurone B[8].

de potentiel d'action.

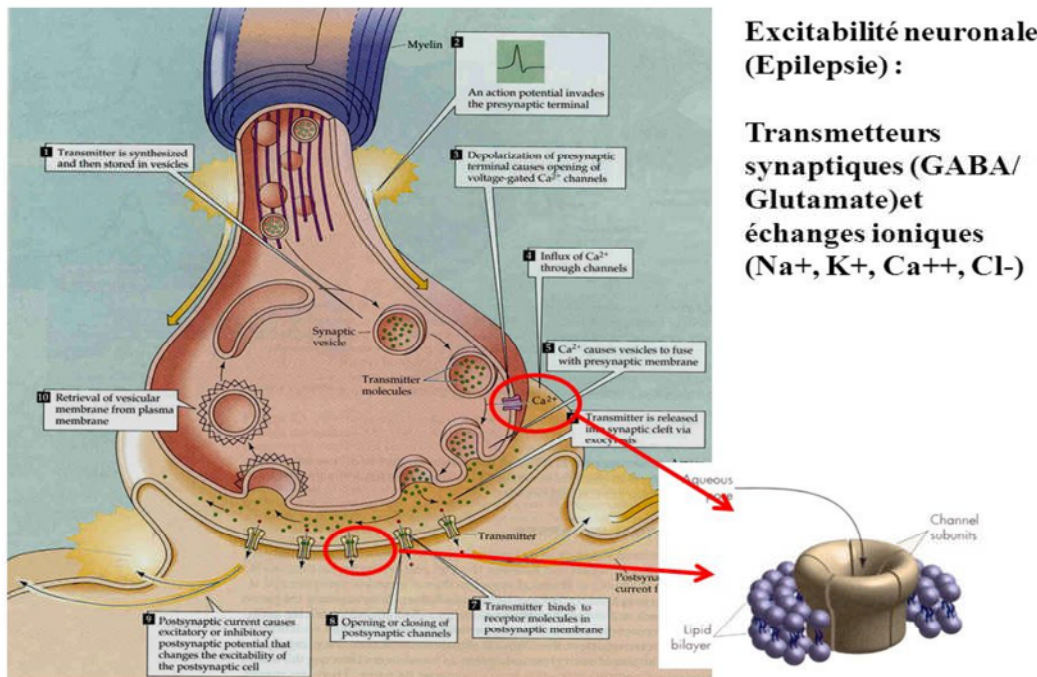


Figure 3 : Mécanisme de l'excitabilité neuronale [36].

La prolongation des crises épileptiques ou des EME résulte du débordement des mécanismes endogènes protecteurs et des phénomènes réactionnels en cascade modifiant la plasticité neuronale. Dans ce cadre, l'activation des différents récepteurs glutamatergiques et l'accumulation intra-neuronale de calcium occupent une place primordiale [31].

7. Classification de crises épileptiques

7.1. Classification topographique : Selon la localisation uni ou bilatérale des crises épileptiques on distingue :

7.1.1. Crises partielles ou focales (60% des épilepsies[15]): Il en existe deux types [1, 13] :

- **Crises partielles simples (auras) :** Sans perte de conscience
- **Crises partielles complexes :** Avec altération de la conscience, accompagnées ou non d'automatismes (activité motrice involontaire).

7.1.2 Crises partielles secondairement généralisées : A début partiel simple ou complexe [13, 35].

7.1.3 Crises d'emblée généralisées : Les deux hémisphères cérébraux sont d'emblée atteints. Elles peuvent être convulsives ou non. Elles sont toutes associées à une perte de conscience sauf les crises myocloniques [1, 13].

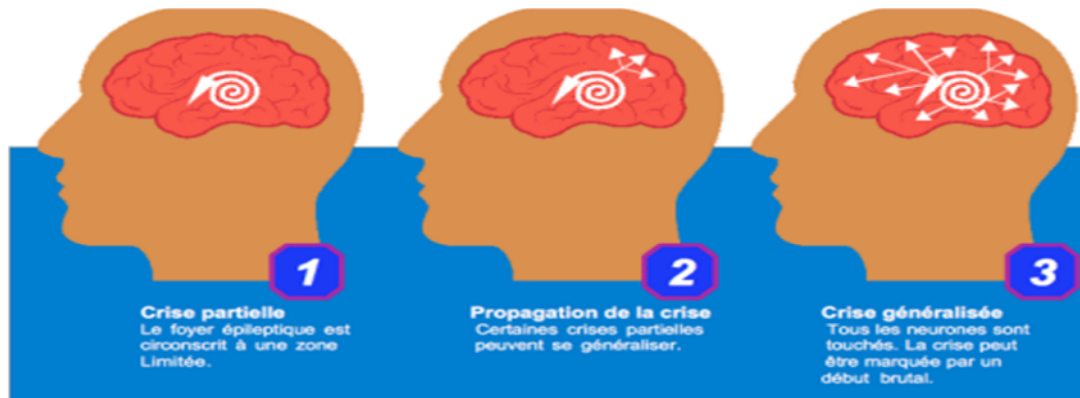


Figure 4 : Etendue des crises épileptiques [37].

7.2. Classification symptomatologique des crises épileptiques

La symptomatologie de l'épilepsie dépend à la fois de la zone du cerveau atteinte (foyer épileptogène) et de la zone de propagation des crises [13, 14].

7.2.1. Crises épileptiques partielles simples [14, 17] :

- **Crises motrices :** A valeur localisatrice frontale prédominante.
- **Crises sensitives :** Relevant du cortex pariétal: Fourmillement, engourdissement, etc.
- **Crises sensorielles :** Hallucinations visuelles (occipitales), auditives (temporales), olfactives (temporales), gustatives (pariétales ou insulaires), vertigineuses pariétales).
- **Crises végétatives :** Hypersalivation (opercule rolandique), douleur épigastriques (cortex temporal), douleurs abdominales (cortex temporal).
- **Crises psychiques :**
 - Dysphasiques (région frontale ou temporo-pariétale de l'hémisphère dominant).
 - Dysmnésiques: Impressions de déjà-vu ou de déjà vécu (cortex temporal).
 - Cognitives (cortex temporal ou frontal).
 - Affectives : Peur, panique, colère, rire forcé (cortex temporal).
 - Allusionnelles : Surtout visuelles, métamorphopsie, micropsie ou macropsie (cortex pariétal, temporal ou occipital).
 - Hallucinatoires : Visuelles, auditives, somatognosiques (sensation de membre fantôme).

- **Crises avec automatismes** : Découlant du lobe frontal ou temporal : Oro-alimenteux : Mâchonnement, pourléchage, verbaux, gestuels, ambulatoires (déplacements, fugue).

7.2.2. Crises épileptiques d'emblée généralisées

❖ Absences (petit mal)

Elles se caractérisent par une suspension brève de la conscience entraînant une rupture de contact, le sujet a le regard vide et ne répond plus [38].

On distingue des absences typiques et atypiques différant sur les plans : Nosologiques, pronostiques et EEG [12, 14, 38] :

Tableau 1: Principaux caractères différentiels des crises d'absences typiques et atypiques [8].

Absences typiques	Absences atypiques
<ul style="list-style-type: none"> • Début et fin brusque. • Durée brève d'environ 10 secondes. • Manifestations cloniques et atoniques toujours discrètes. • pas de chute au sol. 	<ul style="list-style-type: none"> • Début et fin plus progressifs. • Durée plus prolongée : de 1 à 2 min. • Manifestations cloniques et /ou atoniques plus marquées. • Chute au sol fréquente.

❖ **Crises myocloniques** : Se traduisent par des secousses musculaires très brèves, violentes bilatérales et symétriques des extrémités (mains et jambes). La conscience est généralement préservée [15, 39].

❖ **Crises cloniques** : Caractérisées par des secousses musculaires brusques, généralisées synchrones, d'abord rapprochées, puis plus espacées [12].

❖ **Crises atoniques** : Elles sont plus rares et se traduisent par une perte soudaine de tonus musculaire entraînant souvent la chute et une suspension brève de la conscience [1, 15].

❖ **Crises tonico-cloniques généralisées (CTCG)** : Autrefois appelées « **grand mal** » :

Elles débutent par une perte de connaissance brutale, entraînant une chute lorsque le patient n'est pas couché. Le déroulement se fait en 3 phases [12]:

→ **Phase tonique** : Avec contracture de l'ensemble de la musculature de 10 à 15 secondes.

→ **Phase clonique** : D'environ 30 secondes, caractérisée par des secousses musculaires des membres ainsi que de la face et des mandibules [12, 15].

→ **Phase résolutive** : Qui correspond au coma postcritique. Après le coma, survient une période de confusion et lors de la reprise de conscience, le patient peut se plaindre de courbatures et de céphalée [12, 39].

8. Diagnostic des crises épileptiques [12, 14, 40] :**8.1. Examen para-clinique :** Par un interrogatoire avec le patient ou son entourage pour :

- Obtenir une description précise de la crise.
- Rechercher des antécédents personnels ou familiaux d'épilepsie.
- Information sur les circonstances de survenue de la crise : Facteurs favorisants, prise médicamenteuse, sevrage récent, traumatisme crânien récent, etc. [1, 12, 14].

8.2. Examen clinique : A la recherche de :

- Signes neurologiques de localisation.
- Fièvre, signes méningés, signes d'hypertension intracrânienne ou signes de déshydratation, etc. [12, 14].
- Selon le contexte : Alcoolémie, taux sanguin des médicaments prescrits, recherche de traces de stupéfiants dans le sang et les urines[14].

8.3. Examens radiologiques : Scanner cérébral, IRM cérébrale, ils permettent la recherche de lésions structurelles dans le cerveau (hématome, tumeur, etc.) pouvant être à l'origine des crises épileptiques [12, 14].

8.4. Electroencéphalogramme (EEG)

- L'EEG, en mesurant l'activité électrique des neurones corticaux permet de rechercher des anomalies paroxystiques critiques ou inter critiques, témoignant d'une hyperexcitabilité neuronale permanente. Ces anomalies sont corrélées aux symptômes cliniques définissant le type de la crise. [12, 18]. Toutefois, l'absence d'anomalies EEG inter-critiques n'élimine pas le diagnostic de l'épilepsie[14].

8.6. Diagnostic différentiel d'une crise d'épilepsie

-En cas de crises généralisées : A différencier de :

- **Syncope :** De durée plus brève (quelques secondes), de fin brusque, absence de confusion ou de déficit postcritique. Des convulsions peuvent apparaître mais, elles sont brèves, bilatérales et peu nombreuses [12, 18].
- **Crises psychogènes non épileptiques ou pseudo-crisis (CNEP):** Ce sont des caricatures de CGTC, avec opisthotonos théâtral, agitation désordonnée, de durée plus prolongée que les crises épileptiques. Cependant, d'authentiques CGTC peuvent alterner, chez un même malade, avec des pseudo-crisis [12, 41].
- **Hypoglycémie.**
- **Malaise vagal.**

-En cas de crises partielles simples [40], à différencier des :

- AIT (Accidents Ischémiques Transitoires) : Avec signes déficitaires, de durée plus longue.
- Migraines avec aura.
- Crises d'angoisse et attaques de panique.

-En cas de crises complexes [40], à différencier des :

- Crises d'agitation, de colère ou crises émotives.
- Parasomnies (somnambulisme).
- Ictus amnésique.

9. Classification des principaux syndromes épileptiques

Il n'y a pas « une » épilepsie, mais de « multiples formes d'épilepsie », caractérisées par plusieurs critères : Leur cause, leur localisation dans le cerveau, l'âge de début de la maladie, et leur évolution, bénigne ou sévère [1].

Tableau 2 : Classification internationale des épilepsies et syndromes épileptiques selon la LICE (1989), [42].

1-Epilepsies et syndromes généralisés
<p>1.1. Idiopathiques liées à l'âge</p> <ul style="list-style-type: none"> • Convulsions néonatales bénignes familiales. • Convulsions néonatales bénignes. • Epilepsie myoclonique bénigne de l'enfant • Epilepsie absence de l'adolescent • Epilepsie myoclonique juvénile • Epilepsie à crise grand mal du réveil, etc. <p>1.2. Cryptogéniques et/ou symptomatiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spasmes infantiles (Syndrome de West) • Syndrome de Lennox-Gastaut • Epilepsie avec crises myoclonico-astatiques • Epilepsie avec absences myocloniques <p>1.3. Symptomatiques, sans étiologie spécifique ou étiologie métabolique et dégénérative</p>
1. Epilepsies partielles
<p>2.1. Idiopathiques, liées à l'âge</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epilepsie bénigne de l'enfance avec pointes centro-temporales • Epilepsie bénigne de l'enfance avec paroxysmes occipitaux <p>2.2. Symptomatiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epilepsie partielle continue (Syndrome de Kojewenikow) • Epilepsie sursaut ou déclenchée par le mouvement • Epilepsies lobaires : temporale, frontale, pariétale et occipitale. <p>1.3. Cryptogéniques</p>

3. Epilepsies dont la nature focale ou généralisée reste indéterminée
<ul style="list-style-type: none"> • Crises néonatales • Epilepsie myoclonique sévère de l'enfance (Syndrome de Dravet) • Epilepsie avec pointes-ondes continues du sommeil (POCS) • Epilepsie avec aphasie acquise (Syndrome de Landau-Kleffner)
4. Syndromes spéciaux
<ul style="list-style-type: none"> • Convulsions fébriles • Crise isolée ou état de mal isolé.

Une classification selon l'âge de début de l'épilepsie avec une révision de la terminologie a été proposée par la LICE en 2010 (voir annexe), mais celle de 1989 demeure la plus utilisée.

9.1. Principaux syndromes généralisés

9.1.1. Idiopathiques: Liées à l'âge, essentiellement ;

9.1.1.1. Epilepsie absence de l'enfant :

C'est la plus commune des épilepsies pédiatriques, touchant les enfants d'âge scolaire entre 5 et 12 ans[3, 7].La sémiologie est constante chez un même enfant(absence typique) et se caractérise par une rupture brutale et complète du contact avec l'entourage, entre 4 à 30 secondes [43]. Le nombre de crises varie de quelques unes à 100 crises par jour [12, 14]. Elles répondent bien au traitement par l'Ethosuximide et ont un bon pronostic. Elles disparaissent avant l'âge adulte et les patients présentent un fonctionnement intellectuel normal[38, 44].

9.1.1.2. Epilepsie myoclonique juvénile (EMJ)

C'est un syndrome fréquent.Selon certaines études, le facteur héréditaire prédominant dans cette affection, provient de mutations du gène EFHC1 à 3-9% des cas. Ce gène code pour une protéine régulatrice d'un canal non ionique [44, 45, 46].L'EMJ débute généralement à l'adolescence et touche les jeunes de 13 à 20 ans. Elle se caractérise par des crises myocloniques survenant électivement le matin dans l'heure qui suit le réveil [12, 39],parfois associées à des absences typiques et/ou surtout à des CTCG apparaissant généralement quelques mois ou années après le début des crises myocloniques[12, 14].Quoique cette épilepsie soit d'évolution bénigne et réponde bien aux antiépileptiques, elle nécessite un traitement prolongé et s'accompagne de troubles cognitifs psychiatriques fréquents[45, 46].

9.1.1.4.Epilepsie à crises grand mal du réveil (à CGTC)

Ce sont les crises qui viennent à l'esprit lorsqu'on pense à l'épilepsie[1]. C'est la plus fréquente des épilepsies de l'adulte[14]. Elle débute entre la fin de l'enfance et le début de l'âge adulte. Elle se manifeste par des CGTC survenant peu de temps après le réveil. [1,

12]. Des antécédents familiaux y sont souvent retrouvés. Le pronostic est le plus souvent favorable aux AE mais rechutes fréquentes lors de l'arrêt ou de la diminution du traitement [14].

9.1. 2. Symptomatiques et /ou cryptogéniques

9.1.2.1. Syndrome de West (spasmes infantiles)

Il constitue la forme la plus fréquente des encéphalopathies épileptique de l'enfant [47], apparaissant chez le nourrisson, souvent entre 4 et 7 mois et caractérisée par une triade symptomatique [14, 27] :

- Spasmes infantiles souvent en flexion, très brefs et groupés en salves.
- Régression psychomotrice constante.
- Anomalie électroencéphalographique pathognomonique appelée : « Hypsarythmie » (succession d'ondes lentes et de pointes ondes de grandes amplitudes marquées particulièrement pendant le sommeil [48, 49]).

Le syndrome de West (SW) s'avère découler dans 2/3 des cas d'étiologie symptomatique [27, 48]. Le pronostic est difficile vu l'évolution possible vers un syndrome de Lennox-Gastaut est possible dans certains cas. Le taux de mortalité du à ce syndrome est estimé à 10 à 20% [27].

Un retard cognitif dû à la régression neuro-développementale est noté chez plus de 80% des sujets [47, 48]. Cependant, Avec ou sans traitement, la majorité des patients n'ont plus de spasmes infantiles après l'âge de 5 ans [50].

9.1.3. Symptomatiques, sans étiologie spécifique ou étiologie métabolique et dégénérative

9.2. Epilepsies partielles

9.2.1. Idiopathiques liées à l'âge

9.2.1.1. Epilepsie bénigne de l'enfant avec paroxysmes rolandiques (EBPR) ou Epilepsie bénigne de l'enfant à Pointes Centro-Temporales (EPCT) ou épilepsie latérale

C'est une épilepsie fréquente de l'enfant âgé entre 3 à 13 ans, liée à une composante génétique autosomique dominante [48, 49]. Dans sa forme typique simple (à 80% des cas), elle survient par des crises focales sensitivomotrices souvent nocturnes [49], de durée brève et n'excédant pas une à deux crises par an dans 70% des cas [51]. L'EEG est caractéristique, le diagnostic est donc rapidement posé [52, 53]. Quel que soit la sévérité de l'EPCT, ses crises sont pharmaco-sensibles et disparaissent avant l'âge de 16 ans [54].

9.2.2. Epilepsies partielles Symptomatiques

9.2.2.1. Epilepsie Partielle Continue (Syndrome de kojewnikow)

C'est une forme rare d'épilepsie partielle, rencontrée chez l'enfant et chez l'adulte, souvent liée à des causes tumorales ou vasculaires du cortex moteur. Elle se manifeste par des myoclonies continues généralement rebelles à la thérapeutique. L'évolution dépend de la lésion causale[55, 56].

9.2.2.2 Epilepsies lobaires

9.2.2.1. Epilepsie du lobe temporal

Elle est la plus fréquente chez l'homme. Elle concerne environ 30 millions de personnes dans le monde dont un tiers ne répond pas au traitement pharmacologique [57]. La LICE reconnaît en 2013 deux principaux types d'épilepsie temporale: l'épilepsie temporale méssiale de la partie profonde du lobe temporal (l'hippocampe, le gyrus parahippocampique et l'amygdale) et l'épilepsie temporale latérale, touchant le néocortex de la face latérale du lobe temporal[58].

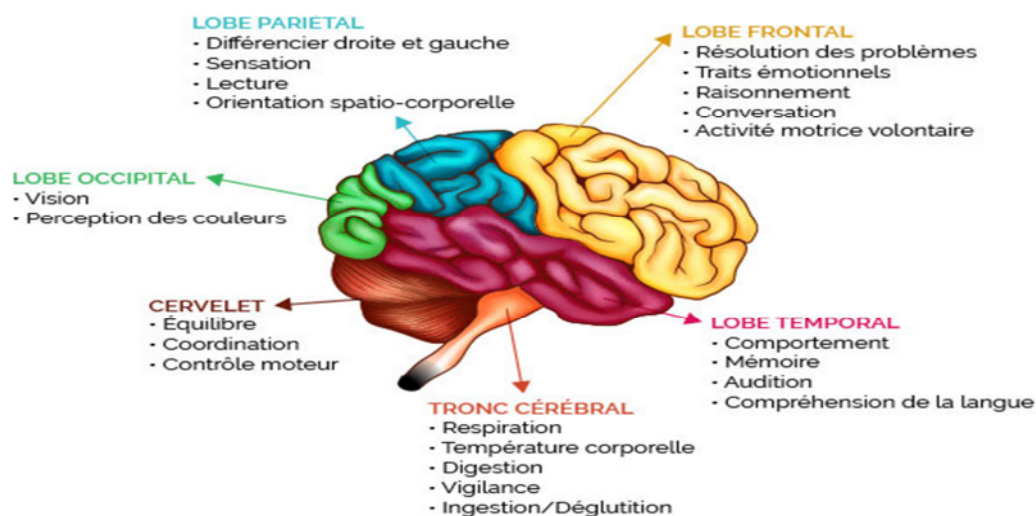


Figure 5 : Les différents lobes du cerveau humain et leurs fonctions principales [59].

Les crises débutent le plus souvent pendant l'enfance ou au début de l'âge adulte. Elles peuvent être de type partiel simple, complexe ou secondairement généralisé. Elles se manifestent par des symptômes très variés: Crises avec automatismes moteurs, manifestations végétatives, dysmnésiques, cognitives ou affectives; en outre, des épisodes psychotiques majeurs sont notés. Le diagnostic EEG est difficile du fait de la topographie profonde des régions concernées en particulier avec l'épilepsie temporale méssiale[12, 14].

9.2.2.2-Epilepsie du lobe frontal

C'est la deuxième épilepsie lobaire la plus fréquente après celle du lobe temporal[60]. Les crises frontales sont généralement brèves, nocturnes, survenant volontiers en salve, d'expression essentiellement motrice. L'altération de conscience est variable et la récupération postcritique est rapide [12, 61]. Le diagnostic est facile mais peut être retardé à cause de l'absence fréquente d'anomalies EEG[53,61]. Des enregistrements vidéo EEG sont souvent utiles pour le diagnostic différentiel avec les parasomnies(manifestations paroxystiques non épileptiques au cours du sommeil)[12].

9.3. Epilepsies dont le caractère généralisé ou focal reste indéterminé

9.3.1. Crises néonatales

La plupart des crises néonatales sont occasionnelles : L'encéphalopathie anoxio-ischémique (30—53 %), les atteintes vasculaires (AVC ou hémorragies intracrâniennes), les infections et les troubles métaboliques étant les causes les plus fréquentes[44].

9.3.2. Epilepsie myoclonique sévère de l'enfant(ou syndrome de Dravet)

C'est une épilepsie pharmaco-résistante d'origine génétique résultant souvent d'une mutation du gène SCN1A du canal sodique localisé sur le chromosome 2 [27, 49, 62].Elle débute au cours de la première année de vie et peut entraîner un retard psychomoteur [23].

9.4. Exemples de syndromes spéciaux

9.4.1. Convulsions fébriles de l'enfant (CF) ou Crises Convulsives Hyperthermiques Selon la LICE, ce sont des crises cloniques ou TCqui ne constituent pas une forme d'épilepsie, mais elles surviennent dans un contexte fébrile, chez un enfant habituellement âgé entre 6mois et 5ans, sans antécédents de crises néonatales ou non fébrile[12, 63, 64].

On distingue des CF simples (CFS), généralisées qui sont les plus fréquentes et des CF complexes (CFC), focales.Le principal risque d'une CFS est sa récurrence[14, 63]. L'Académie Américaine de Pédiatrie (AAP) préconise de ne pas donner de traitement AE, qu'il soit continu ou intermittent, aux enfants ayant une ou plusieurs CFS. [63, 64]. Toutefois, un traitement AE d'urgence peut être prescrit si la possibilité de récurrence sous forme de CF prolongée est élevée [63].

Chez la majorité des enfants, ces crises disparaissent spontanément avant l'âge de 5ans sans aucune séquelle[1, 14].

Chapitre II :

Antiépileptiques

Avant les années 1970, le pronostic de l'épilepsie demeurait médiocre puisque seulement 20% des patients épileptiques pouvaient espérer une rémission contre 80% aujourd'hui. Les Nouvelles molécules plus récemment commercialisées ont renouvelé le champ de la thérapeutique, cependant le choix de la molécule n'est pas toujours facile[15,65].

1. Historique

Le développement des médicaments antiépileptiques (MAE) a connu plusieurs étapes que l'on peut schématiser ainsi : préhistoire avec mise en évidence pour la première fois d'une activité antiépileptique des sels de Brome (par Sir Charles Locock, 1857) antiépileptique classique de première génération avec le Phénobarbital découvert depuis 1912, dont la structure chimique a permis le développement de la Phénytoïne et de l'Ethosuximide; de nouvelles voies explorées dans les années 1960 par la Carbamazépine et le Valproate, ce dernier a été utilisé comme solvant organique (mais aussi les benzodiazépines) considérés comme antiépileptiques de première génération. A partir de 1990, apparition des nouveaux antiépileptiques, avec par ordre chronologique de mise sur le marché Vigabatrin, Felbamate, Gabapentine, Lamotrigine, Tiagabine, Topiramate, Fosphénytoïne. L'arsenal thérapeutique continuera de s'enrichir avec l'arrivée de nouvelles molécules, Lévétiracétam, Oxcarbazépine, Prégabaline, Zonisamide, Rufinamide, Lacosamide, Eslicarbazépine, Rétigabine, Perampanel[66,67,68].

2. Définition

Les médicaments antiépileptiques sont des molécules capables de supprimer ou de diminuer la fréquence ou la sévérité des crises d'épilepsies chez l'homme, ou seulement capables de modifier l'allure de la crise ou les composantes psychiques qui peuvent accompagner la maladie épileptique [15].

3. Classification

Différentes classifications ont été attribuées aux médicaments antiépileptiques selon :

3.1. Chronologie de mise sur le marché

Les médicaments antiépileptiques sont classés en médicaments de première génération (MAE mis sur le marché avant les années 2000) et deuxième génération (MAE mis sur le marché après les années 2000)[69].

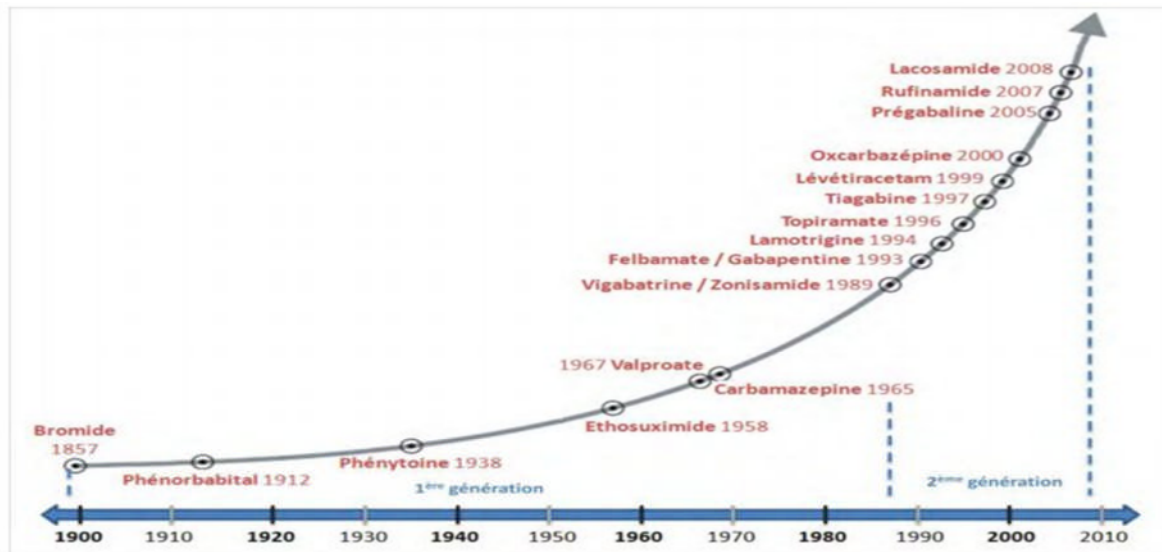


Figure 4 : Date de découverte des médicaments antiépileptiques (d'après Arzimanoglou, A, 2010)

Figure 6 : Classification des MAE selon la chronologie de mise sur le marché[69].

3.2. La structure chimique

- ❖ Barbiturique : Phénobarbital et Primidone.
- ❖ Carbamazépine : Oxcarbazépine.
- ❖ Benzodiazépine : Clonazépam, Diazépam, Clobazam.
- ❖ Hydantoïne : Phénytoïne, Phosphophénytoïne.
- ❖ Succinimide : Ethosuximide.
- ❖ Acide carboxylique : Ac. Valproïque.
- ❖ Dérivés de GABA : Vigabatrine, Gabapentine.
- ❖ Monosaccharides : Topiramate.
- ❖ Dérivés pyrrolinides : Lévétiracétam .
- ❖ Autres : Felbamate, Zonisamide, Lamotrigine, Tiagabine, Prégabaline, Striptentol[15,67,70].

4. Les propriétés physicochimiques

Les constantes physicochimiques : température de fusion (FC°), solubilité, pK_a , longueur d'onde maximale d'absorption (λ_{max}) des médicaments antiépileptiques sont différentes d'un médicament à un autre (appartiennent à des classes chimiques différentes), tandis que la plupart ont un aspect de poudre cristalline blanche [67].

L'acide valproïque est un liquide limpide incolore à légèrement jaune, légèrement visqueux de formule brute (FB) : $C_8H_{16}O_2$, Masse molaire (144.2), $pK_a=4.8$ très soluble dans l'alcool, très peu soluble dans l'eau [67].

Le phénobarbital est une poudre cristalline blanche ou cristaux incolores, FB : $C_{12}H_{12}N_2O_3$, Mr (232.2), $FC^\circ 174-178$, $pka=7.4$ et 11.8 ; très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'éther et solution alcalines [67].

La Carbamazépine est une poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, FB ($C_{15}H_{12}N_2O$), Mr (236.3), $FC^\circ 189-193$, $pka=13.9$, soluble dans le propylène glycol ; très peu soluble dans l'eau [67].

5. Pharmacocinétique

Les profils pharmacocinétiques des molécules antiépileptiques sont variés ; les molécules de première génération ont une cinétique non linéaire contrairement à celles de la deuxième génération [70,71].

5.1. Absorption

L'absorption des médicaments antiépileptiques par voie orale est généralement bonne et plus ou moins rapide notamment pour les antiépileptiques de 2ème génération en raison de leurs forte lipophilie. Seul le Stripentol présente une biodisponibilité faible (30%) liée à l'effet de premier passage hépatique, Gabapentine est l'unique AE absorbée via un transport d'aminoacides saturables [67,71].

L'absorption de médicaments peut être modifié par la prise simultanée de la nourriture [73], mais ce n'est pas le cas des MAE car la prise alimentaire ne modifie pas leur biodisponibilité sauf pour la Carbamazépine et Oxcarbazépine qui est augmentée de 17% et celle d'Acide valproïque qui est ralentie mais non affectée [72,71,73,74].

A fin d'obtenir une résorption et donc un effet plus rapide (le cas des médicaments destinés à interrompre une crise), on a recours à l'administration rectale ou nasale c'est le cas de la forme injectable de Diazépam utilisé par voie rectale, qui enraye rapidement les crises convulsives chez l'enfant. De même pour la Phosphophynétoïne (prodrug de Phynétoïne) indiqué en cas d'urgence en post opératoire ; la Carbamazépine et le Valproate de sodium existent aussi sous formes libération prolongée [67,71,73].

5.2. Distribution

La fixation des MAE aux protéines plasmatiques varie beaucoup selon les produits, allant de 0% pour la Gabapentine, Prégabaline, Vigabatrine jusqu'à 95% pour la Diazépam, Stiripentol et la Tiagabine [67]. Seuls le Topiramate et le Zonisamide se concentrent dans les érythrocytes [71].

D'une manière générale les MAE de première génération présentent une forte liaison aux protéines plasmatiques contrairement à ceux de 2^{ème} génération, par conséquent cette dernière présente peu d'interactions médicamenteuses (exception de Tiagabine)[70,71].

La bonne diffusion des MAE sous forme non ionisée est favorable à leur pénétration dans le SNC, elle est maximale pour le Phénobarbital qui est très lipophile[75].

A l'exception de Vigabatrine, tous les MAE franchissent la barrière placentaire ; tous les antiépileptiques classiques sont présents dans le lait maternel à des concentrations variables par rapport aux concentrations plasmatiques (Valproate de sodium 5-10%), Phénobarbital(40%), Carbamazépine(45%), Primidone(60%), Ethosuximide(90%)[67].

5.3. Métabolisme

Le métabolisme des MAE a lieu dans le foie et se fait en deux étapes :

Etape 1 : bio activation des MAE par le système enzymatique du cytochrome C oxydase P450.

Etape 2 : conjugaison de métabolite afin de l'éliminer essentiellement par voie urinaire, assurée par UDP-glucosyltransférase.

L'acide valproïque passe par ces deux étapes, son métabolisme interfère avec celui des acides gras (configuration moléculaire proche des acides gras) et bloque l'enzyme responsable de la synthèse de L-Carnitine diminuant ainsi ce facteur nécessaire au transport des acides gras à travers la mitochondrie, déviant le métabolisme vers d'autres voies qui sont à l'origine des dérivés décarboxyliques hépatotoxiques[74,76].

La Carbamazépine subit trois voies majeures de biotransformation : hydroxylation (CYT P450); glucuron-conjugaison directe avec élimination urinaire, formation de l'époxy-diol (voie majoritaire)[75,77].

Le phénobarbital est métabolisé principalement en dérivé phénolique «Parahydroxyphénobarbital» conjugué par la suite en sulfate ou en glucuronide[67,78].

Certaines molécules comme le Phénobarbital, Primidon, la Phénytoïne, Carbamazépine, ont un effet inducteur enzymatique qui augmente l'activité des enzymes des cytochromes P450 et UDP-glucosyl transférase entraînant ainsi une dégradation accélérée réduisant leur efficacité clinique. L'exemple le plus fréquent est celui de Lamotrigine dont la demi-vie est diminuée en moitié lorsqu'il est associé à un médicament inducteur enzymatique[15,73,75,78].

Par opposition d'autres molécules comme le Valproate de sodium, Felbamate, Topiramate, Stiripentol ont un effet inhibiteur enzymatique, telles

molécules agissent dès la première prise et sont responsables d'une augmentation des concentrations plasmatiques avec signes de surdosage et effets secondaires graves [75,76].

Certains MAE sont peu métabolisés par le foie et sont éliminés sous forme inchangés (ex : Vigabatrine), d'autres sont entièrement dégradés (ex : Carbamazépine, Acide Valproïque, Benzodiazépines) [67].

5.4. Elimination

L'élimination des MAE est mixte : Hépatique, fécale et rénale, celle-ci est majoritaire, ce qui implique l'adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale. La Rétagabine et la Tiagabine cumulent une élimination urinaire et fécale via le métabolisme hépatique et la voie biliaire, à prendre en compte dans le cas des maladies hépatiques et des voies biliaires [71].

L'état d'équilibre est atteint lorsque l'absorption et l'élimination sont en équilibre, il n'est atteint qu'après 5 demi-vie, à prendre en compte dans l'évaluation de l'efficacité de traitement [73].

Le temps de demi-vie est différent d'une molécule à une autre, il définit le nombre de prises de médicaments. Des formes à libération prolongée ont été mises sur le marché pour pallier à des temps de demi-vies brèves [71].

Tableau 3: Pharmacocinétique des principaux médicaments antiépileptiques [65,75,79].

DCI	Biodisponibilité orale	T max (h)	Fixation protéique (%)	Métabolisme	Élimination	T (1/2) h	Délai pour le plateau d'équilibre (j)
A.V	+++	4	80-90	hépatique	Rénale	5-20	2-4 j
CBZ	++	2	75	Hépatique	Rénale ±biliaire	8-24	3-8j
PB	++	2-8h ⁺⁺	50	Hépatique	Rénale	40-140	10-30j
ETS	+++	3-7	0	Hépatique±	Rénale	20-60	7j
PHT	+à+++ (dose dépendante)	-	90	Rénale± biliaire	Hépatique	10-24h	3-12j
LMG	+++	2-3	55	Hépatique	Rénale	25	3-15J
VGB	++	0.9-2h	0	non	Rénale	5-7	1-3J
CLZ	+++	1-4	70-80	hépatique	Rénale	30-40h	4-12j

6. Mécanisme d'action des antiépileptiques

6.1. Stabilisation de la membrane par modulation des canaux ioniques Na^+ , Ca^{++} , k^+

6.1.1. Canaux sodiques

Les canaux sodiques voltage dépendants sont responsables de la propagation rapide des potentiels d'actions et contrôlent ainsi l'excitabilité intrinsèque de système nerveux. Lorsque le potentiel membranaire est dans son état normal, la plupart des canaux sont fermés, mais lors de la dépolarisation les canaux s'activent facilitant ainsi le passage des ions Na^+ à travers la cellule, par la suite les canaux entrent en état inactif avant de revenir à l'état de repos suite à une repolarisation permettant d'être sensibles à une nouvelle repolarisation, cette caractéristique est impliquée dans la genèse des décharges épileptiques, c'est pourquoi ces canaux sont les cibles des médicaments antiépileptiques [69].

Un nombre important des MAE possèdent un effet bloquant sur les canaux Na^+ voltage dépendant ; qui permet d'inhiber les décharges épileptiques, stabilisant la membrane, réduisant ainsi l'excitabilité neuronale. Les MAE agissant par cet effet sont : Carbamazépine; Acide valproïque; Ethosuximide; Felbamate ; Lacosamide ; Lamotrigine; Oxcarbazépine; Rufinamide ; Topiramate et Zonisamide [67,80,81].

6.1.2. Canaux calciques

Les canaux calciques sont généralement classifiés selon le seuil élevé ou bas du potentiel de membrane pour lesquels ils sont activés.

Ils jouent un rôle dans la libération des neurotransmetteurs et la génération des décharges des pointes-ondes rythmiques de 3Hz caractéristiques des crises d'absence. Ethosuximide inhibe les canaux calciques de type T (capable de s'ouvrir à des potentiels proche du potentiel de repos voir en hyperpolarisation).

Acide valproïque, Topiramate, Zonisamide agissent en bloquant ces canaux [80,81].

6.1.3. Canaux potassiques

Les canaux potassiques sont responsables de la repolarisation membranaire et donc la restitution de potentiel de repos [65, 69]. L'activation directe de canal potassique voltage dépendant hyper polarise la membrane neuronale et limite les trains de potentiel d'action, en conséquence les activateurs des canaux k^+ ont un effet anticonvulsivant ex : Lamotrigine, Rétigabine [69, 80].

6.2. Augmentation de l'activité de neurotransmetteur inhibiteur (GABA)

Le GABA est le neurotransmetteur inhibiteur prédominant dans le système SNV, synthétisé à partir de glutamate. Lors de sa libération synaptique, le GABA agit sur 03 récepteurs GABA

a, GABA_b, GABA_c se distinguent par leurs fonctions et leur pharmacologie et appartiennent à la famille des canaux ligands dépendants. Ils répondent à la fixation du GABA par l'augmentation de la perméabilité aux ions Cl⁻ qui sortent de la cellule, entraîne une hyperpolarisation neuronale. Les récepteurs GABA_b sont quand à eux couplés à la protéine G et leurs activations augmentent la conduction d'ions K⁺. Les antiépileptiques qui agissent au niveau de la synapse inhibitrice en stimulant la synthèse de GABA et donc augmentation de la transmission inhibitrice sont : Vigabatrine, Tiagabine, Felbamate, Topiramate, Clonazépam [69, 80].

La potentialisation de l'activité de GABA se fait par différents mécanismes :

- ❖ Amplification de l'ouverture du canal chlore (Phénobarbital).
- ❖ Accroissement de la fréquence d'ouverture des canaux chlorure (Benzodiazépine).
- ❖ Blocage de la dégradation de GABA (Vigabatrine).
- ❖ Inhibition de la fixation du GABA dans la fente pré synaptique (Tiagabine) [71].

6.3. Diminution de l'activité des neurotransmetteurs excitateurs (Glutamate)

Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur, synthétisée à partir de glutamine au niveau des neurones glutamatergiques qui après sa libération dans la fente synaptique exerce ses propriétés pharmacologiques sur les récepteurs ionotropiques (ouverture des canaux ioniques) qui sont classés en trois sous type (AMPA, NMDA, kainate) qui forment des canaux ioniques ligands dépendants perméables au Ca⁺², Na⁺ ; alors que les récepteurs du glutamate métabotropiques classés en trois sous unités (I, II, III) sont liés à la protéine G, ils sont essentiellement pré synaptique et peuvent contrôler la libération des neurotransmetteurs. Carbamazépine, Felbamate, Lamotrigine, Oxarbazépine, Phénytoïne, Rufinamide, Topiramate, Valproate ont un effet inhibiteur sur le canal sodique pour atténuer la dépolarisation et donc la libération vésiculaire des neurotransmetteurs. Outre leurs action sur le canal Na⁺, Felbamate, Topiramate vont respectivement agir au niveau de la synapse excitatrice sur les récepteurs NMDA et kainate glutamatergiques en inhibant la neurotransmission post synaptique [69, 80].

➤ D'autres mécanismes sont connus :

- Antagonisme de la protéine vésiculaire SVA2 impliquée dans le stockage vésiculaire pré-synaptique des neurotransmetteurs et dans leurs libérations, ce blocage entraîne la réduction de la quantité des neurotransmetteurs libérés dans la fente synaptique, affectant le glutamate et le GABA ex : Lévétiracétam [80].
- Inhibition de l'anhydrase carbonique (enzyme responsable de la transformation de H⁺ et HCO₃⁻ en H₂O et CO₂). Son blocage tend à acidifier les neurones réduisant leurs

excitabilité, les MAE agissant par ce mécanisme sont : Topiramate, Zonosamide ,Acétozolamide [80].

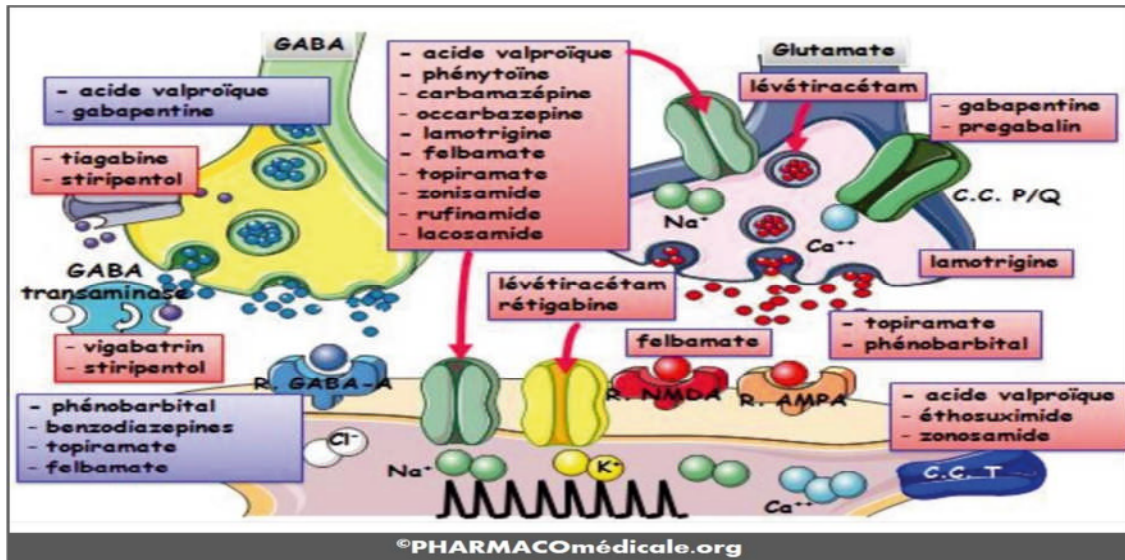


Figure 7 : Mécanisme d'action des antiépileptiques [74].

7. Indications

Les MAE ne sont pas dans leur ensemble indiqués de manière équivalente dans toutes les formes d'épilepsies .les plus polyvalents sont :Benzodiazépine, Lamotrigine, Topiramate, Lévitiracétam, les Barbituriques, les Hydantoïnes, sont indiqués dans les crises partielles et généralisées qui ne comprennent pas l'absence (à l'inverse Ethosuximide l'est pas que dans le traitement des absences)[15,71,82].

D'une manière générale, les molécules de 2^{ème} Génération(Gabapentine,Vigabatrine,Tiagabine,Prégabaline,Zonisamide) sont plus indiquées dans le traitement des crises partielles[15,82].

D'autre molécules indiqués dans le cas des syndromes tel que :Stiripentol, Rufinamide, Felbamate(syndrome de Dravet)[15, 71,82].

En dehors des effets antiépileptiques, ces molécules ont aussi d'autres indications qui sont illustrées en détailles dans le tableau ci-dessous :

Tableau 4 : Indications des principaux médicaments antiépileptiques[15,1].

Antiépileptiques DCI et nom commerciale	Indications
Phénobarbital (GARDENAL)	Type d'épilepsie : Toutes les formes d'épilepsies à l'exclusion des absences. Autres indications : Ictère néonatal
Valproate de sodium (DEPAKINE)	Type d'épilepsie : Epilepsies généralisées et partielles, Etat de mal épileptique (forme injectable), syndrome de Lennox Gastaut, Troubles de comportement liés à l'épilepsie, prévention des récurrences hyperpyrétiques de l'enfant, tics de l'enfant, hoquet irréductibles. Autres indications : Régulateur de l'humeur, traitement des troubles bipolaires, douleurs neuropathiques, prophylaxie de la migraine et la schizophrénie.
Benzodiazépine diazépam (VALIUM)	Type d'épilepsie : Etat de mal épileptique (voie parentérale), Crises convulsives (voie intraréctale), Prévention des convulsions Hyperthermiques. Autres indications : Tétanos, delirium tremens, crises d'angoisse aiguë (Voie parentérale), anxiété, contractures musculaires, état névrotique, désintoxication alcoolique, insomnies d'endormissement (voie orale).
Clonazépam (RIVOTRIL)	Type d'épilepsie : Toutes les formes d'épilepsie rebelle, état de mal épileptique (voie parentérale), encéphalopathie épileptique de l'enfant, Autres indications : Douleurs de désafférentation fulgurantes, névralgies de trijumeau.
Carbamazépine (TEGRETOL)	Type d'épilepsie : à l'exclusion des absences, trouble caractériel des épileptiques Autres indications : Névralgies faciales essentielles et douleurs de désafférentation. Prévention des rechutes des psychoses maniaco-dépressives. Certains états d'excitations maniaques.
Ethosuximide (ZAROTIN)	Types d'épilepsie : Crises d'absence, crises myocloniques et atoniques, en monothérapie ou en association à un autre antiépileptique.
Phénytoïne(DIHYDAN)	Epilepsie à l'exclusion de petit mal, état de mal épileptique (forme injectable), névralgie faciales, trouble de rythme cardiaque (forme injectable).
Vigabatrine (SABRIL)	Epilepsie rebelles aux traitements antérieurs, particulièrement, les épilepsies partielles (réduction de la moitié de la fréquence des crises chez 50% des patients) à l'exclusion du petit mal. Spasmes infantiles (syndrome de West) résistant à la corticothérapie, en particulier, liées à une sclérose de Bourneville, en monothérapie.

Lamotrigine (LAMICTAL)	Epilepsie réfractaire aux antiépileptiques habituels, crises partielles simples et complexes, crises généralisées en monothérapie ou en complément d'un traitement anti-comitial antérieur, chez l'adulte et l'enfant plus de 2ans.
Zonisamide (ZONEGRAN)	Epilepsie partielle de l'adulte avec ou sans généralisation secondaire, en association à un autre AE.
Lévétiracétam (KEPPRA)	Epilepsie partielle de l'enfant avec ou sans généralisation secondaire, en monothérapie ou en association d'un traitement antérieur. Crises myocloniques de l'EMJ en association à d'autres traitements antiépileptiques chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans.

8. Toxicité et effets indésirables des médicaments antiépileptiques

8.1. Toxicité d'acide valproïque

AVP est un acide gras ramifié de configuration spatiale proche de celle des acides gras à chaîne longue, son métabolisme suit exactement le même processus que les A.G, il interfère avec eux au niveau de transport, de métabolisme et l'élimination. Sa présence induit une diminution de la synthèse de la carnitine (amine quaternaire qui joue un rôle dans le transport des A.G à longue chaîne à travers la membrane mitochondriale, régulation de rapport Acétyl -COA /COA-libre et un rôle détoxifiant). Il interfère avec la carnitine par une diminution de la synthèse, une déplétion des stocks tissulaires et sériques et une diminution de la réabsorption tubulaire d'acylcarnitine[73].

Cette diminution de l'action de la carnitine entraîne une cascade de perturbations métaboliques citées ci-dessous :

***Hypocarniténémie** : ce déficit se manifeste cliniquement par une atteinte

Musculaire (muscles striés, cardiomyopathie), neurologique (œdème cérébral, coma) et hépatique (hypoglycémie, hyperammoniémie, acidose métabolique, syndrome de Reye).

***Interférence avec le métabolisme des acides gras** : dû à une compétition entre des dérivés de l'AVP et des acides gras au niveau d'une enzyme de la b-oxydation ou à une séquestration du Co-A libre (indispensable à lab-oxydation) sous forme de valproyl-COA . Les conséquences de cette interférence sont : une diminution de la cétogenèse, une acidurie dicarboxylique, un déficit acquis en carnitine circulante ; une diminution du CoA et de l'acétylCoA ; une hyperglycinémie ; une production de métabolites hépatotoxiques [73].

***Hyperammoniémie et interférences avec le cycle de l'urée** : par le blocage de l'enzyme carbamyl phosphate synthétase par acide valproïque. Cette enzyme qui entre dans le

métabolisme de l'ammoniaque, entraîne ainsi l'inhibition de cycle de l'urée qui a comme conséquence une hyperammoniémie, une hyperaminoacidémie (hyperglycinémie, hyperglycinurie, augmentation de la glutamine) [73].

***Altération du métabolisme énergétique :** Le cycle de l'urée interagit lui-même avec le cycle de Krebs, L'hyperammoniémie induite par l'AVP altère donc la respiration cellulaire et entraîne une hyperlactémiémie qui peut être associée à une acidose métabolique[73].

8.2. Effet indésirables des médicaments antiépileptiques :

Les multiples cibles des médicaments antiépileptiques expliquent leurs nombreux effets secondaires sur le système nerveux central[67]. De façon générale, les molécules les plus récentes sont réputées provoquées moins d'effets indésirables et être plus facile à manipuler[82] par rapport aux molécules de l'ancienne génération qui sont plus efficaces mais leurs tolérabilité et leurs pharmacocinétiques présentent de nombreux inconvénients[67]. Toutefois, les informations sur la sécurité des nouveaux médicaments AE sont basées sur de courtes périodes de suivi et des échantillons de taille réduite ; de ce fait, les résultats sur l'efficacité et la sécurité à long terme sont peu évalués[68].

Il est classique de diviser les effets secondaires en effets aigus imprévisibles (sans relation avec la dose) dit idiosyncrasiques et autres effets secondaires dose dépendants[70].

Les principaux effets secondaires et toxiques des médicaments antiépileptiques sont indiqués dans le tableau ci-dessous :

Tableau 5 : Effets indésirables et toxiques des médicaments antiépileptiques[1,15].

Antiépileptique	Effets indésirables et toxiques
Acide valproïque Ou valproate de sodium DEPAKINE	E.S : Prise de poids, nausées, vomissement, alopecie dose-dépendante, absence des règles ou règles irrégulière, confusion des idées. E.N: Tremblement E.I.I : Agranulocytose, anémie aplasique, insuffisance hépatique, syndrome de Steven –Johnson, pancréatite P.R.M : surveillance FNS et transaminase.
Carbamazépine TEGRETOL	E.S : Nausées, vomissement, diarrhée, hyponatrémie, rash, prurit, rétention hydrique. E.N : Vertige, diplopie, céphalée, somnolence. E.I.I : Agranulocytose, anémie aplasique, insuffisance hépatique, pancréatite syndrome de Steven-Johnson. P.R.M : Surveillance FNS et transaminases.
Ethosuximide (ZAROTIN)	E.S : Nausée, vomissement. E.N : Ebriété, Perturbation de sommeil. E.I.I: Agranulocytose, syndrome de Steven –Johnson, anémie aplasique. P.R.M : Surveillance FNS et transaminases.

Phénytoïne (DIHYDAN)	E.S : Hypertrophie gingivale, hirsutisme, rashes cutanés, acné, épaissement de traits du visage. E.N : Confusion mentale diplopie, ataxie, dyskinésie, neuropathie (usage prolongé). E.I.I : Agranulocytose, syndrome de Steven –Johnson, anémie aplasique insuffisance hépatique. PRM : Surveillance FNS et transaminases, adjonction systématique de vitamine D et d'acide folique, surveillance de l'état de la bouche et de l'état des gencives.
Vigabatrin (SABRIL)	E.S : Trouble gastro-intestinaux, prise de poids. E.N : Rétrécissement concentrique de champ visuel, somnolence, fatigue, vertiges, hallucination, agressivité. P.R.M : Surveillance ophtalmologique tous les 03 à 06 mois et examens au moindre signe: Arrêt immédiat en cas de toxicité oculaire.
Lamotrigine (LAMICTAL)	E.S : Nausée et rashes cutanés (8 premières semaine de traitement surtout). E.N : Vertiges, somnolence, diplopie, agressivité, tics (enfant). E.I.I : Syndrome de Steven –Johnson, hypersensibilité. P.R.M : Surveillance attentives durant les 8 premières semaines (risque d'effet indésirable cutané). Eviter les posologies initiales trop élevées ou une augmentation trop rapide des doses.
Phénobarbital GARDENAL	E.S : Ostéomalacie, rachitisme carenciel. E.N : Somnolence (adulte), hyperactivité et insomnie chez l'enfant. E.I.I : Syndrome de Steven –Johnson. P.R.M : Adjonction systématique de la vitamine D chez l'enfant.
Lévétiracétam (KEPPRA)	E.S : Asthénie. E.N : Somnolence, vertiges. E.I.I : Trouble hématologiques, éruptions cutanées. P.R.M : Surveillance de FNS.

E.S: Effet systémique ; **E.N** : Effet neurotoxique ; **E.I.I** : Effet indésirable idiosyncrasique,
PRM : Prévenir le risque médicamenteux

9. Interactions médicamenteuses et contre indications des médicaments antiépileptiques

9.1. Interactions médicamenteuses

Nombreuses interactions médicamenteuses observées avec les antiépileptiques [71]. Ces interactions peuvent être d'ordre pharmacocinétique (lors de l'absorption, distribution, métabolisme, élimination) ou pharmacodynamique (au niveau des sites d'action)[15,73].

Lors d'associations médicamenteuses, il est important de tenir en compte :

- ✓ Capacité de fixation des MAE aux protéines plasmatiques car ils risquent de déplacer ou être déplacés de leurs site d'action par d'autres molécules, ce que modifie les fractions libres des différents principes actifs en présence d'un certain nombre d'antiépileptiques [71].

- ✓ Effets inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques : Phénobarbital, Phénytoïne, Carbamazépine, Primidone, Rufinamide se sont des puissants inducteurs iso-enzymatique de CYP450, ils augmentent la clairance des principes actifs qui leurs sont associés et qui sont métabolisés par ce système, diminuant ainsi leur efficacité. Inversement l'Acide Valproïque, Stripentol, ils réduisent l'élimination hépatique des Principes actifs qui leur sont associés, augmentent ainsi les concentrations sériques de ces médicaments avec des signes de surdosage (allongement de $t_{1/2}$ de Lamotrigine de quatre fois en cas d'administration concomitante)[15, 68,82].
- ✓ Effets inducteurs ou inhibiteurs des médicaments qu'on leur associés : antirétroviraux, contraceptifs, oraux, les corticoïdes de synthèse, AVK [71].
- ✓ La cinétique des médicaments: cas particulier de la Phénytoïne, celle-ci n'a pas une cinétique linéaire, ainsi une légère augmentation de la dose pourra causer une importante hausse des concentrations sériques [71].
- ✓ La Carbamazépine ne doit jamais être associé au lithium, en raison des troubles cérébelleux, confusion, somnolence, ataxie, toute fois réversibles à l'arrêt de traitement[71].

9.1.1. Phénobarbital

✓ Effet des médicaments sur la molécule

Les concentrations de phénobarbital augmentent lorsqu'il est associé aux médicaments suivants : Acide Valproïque (15-40%), Felbamate (20-25%), Dextropropoxyphène, Méthylphénidate, Chloramphénicol, Ca^{++} , mg^{+} , Tobramycine et une diminution de sa concentrations lors de son association avec Charbon, Antiacide, Dicoumarol, Acide folique, Pyridoxine.

✓ Effet de la molécule sur les médicaments associés

Le phénobarbital entraîne une augmentation des concentrations de Céfotaxime, Tolbutamide (forme libre) et une diminution des concentrations de Warfarine, Cyclosporine, Corticoïdes, Oestroprogestatifs, Théophylline, Griséofulvine, Dysopyramide, Digoxine, Propranolol, Quinidinefléodipine, Lidocaine, Nimodipine, Doxycycline, Métronidazol, Itraconazol, Antidépresseur tricyclique, Halopirédol, Téniposide, Phénylbutazone, Paracétamol, Fentanyl, Méthadone, de même pour les antiépileptiques suivants : ACV, LTG, FBM, TGB, CBZ, OXC, TPM, ESM, ZNS, CNZ.

9.1.2. Carbamazépine

✓ **Effet des médicaments associés sur la molécule**

Augmentation des concentrations de carbamazépine lors de son association avec : Diazépam , Erythromycine , Josamycine, Clarithromycine, Ibuprofène, Salicylés , Propoxyphène, Acétazolamide ,Cimétidine, Oméprazol, Esoméprazole, Isoniazide, Danazol ,Quinine, Diltazem,Ticlopidine, Vérapil, fluoxétine , halopéridol ,Imipramine, Salicylés , Ibuprofène.

Augmentation des concentrations de CBZ-époxyde : VPA,FBM, LTG.

Diminution des concentrations de la CBZ lors de son association avec Phénobarbital, Phénytoïne, Aminophylline, Clozapine,Loxapine.

✓ **Effet de la molécule sur les médicaments**

les concentrations des médicaments LTG, TGB , VPA, TPM , OXC ,CNZ, Oestroprogestatifs , Corticoïdes, Théophylline, Cyclosporine, Fléodipine , Warfarine,Fluconazole, Itraconazole, Kétonazole, Doxycycline, Clozapine, Codeine, Doxacurium , Pancuronium, Vecuronium, diminuent lorsqu'ils sont associés au Phénobarbital.

9.1.3. Acide valproïque

✓ **Effet sur la molécule**

-Augmentation des concentrations d'acide valproïque lorsqu'il est associé aux : FBM, CLB,Salicylés, Isoniazide, Fluoxétine, Fénoprophène , Ibuprofène , Naproxène, Acide méfanique(fraction libre) ,Tolbutamide (fraction libre), Lithium, Chlorpromazine.

-Diminution des concentrations d'acide valproïque lorsqu'il est associé :PB, PRM, PHT , CBZ ,TGB ,ESM , Méthotrexate , Doxorubicine, Cisplatine, Aciclovir, Colestyramine,Ritonavir.

✓ **Effet de la molécule sur les médicaments**

-Augmentation des concentrations des médicaments : LTG, PB, CBZ –époxyde,FBM , forme libre de phénytoïne, Zidovudine, Nortriptyline, Amitriptyline, Lorazépam ,Tolbutamide , Nimodipine et autres Dihydropyridines.

-Méfloquine : augmentation du métabolisme du Vaproate , effet convulsivants.

9.2. Associations médicamenteuses

Les associations médicamenteuses contre indiquées et déconseillées sont représentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 6 : Associations médicamenteuses contre indiquées et déconseillées des médicaments antiépileptiques [15].

Médicaments antiépileptiques	Autres médicaments
Antiépileptiques inducteurs enzymatiques	
Carbamazépine Phénytoïne Phénobarbital Primidone	Saquinavir, Lopinavir, Ritonavir (CI) : Diminution de l'efficacité des antis protéase. Contraceptifs (oestroprogestatifs et progestatifs) (AD) : Diminution de l'efficacité contraceptive. Voriconazole (CI) : Baisse de l'efficacité de l'antifongique.
Carbamazépine	Clozapine (AD) : Risque de majoration des effets hématologiques graves. Tramadol (AD) : Diminution des concentrations plasmatique de Tramadol. Dexpropoxyphène, Erythromycine (voie générale) (AD) : augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec des signes de surdosage. Isoniazide (AD) : Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de Carbamazépine. Lithium (AD) : Risque de neurotoxicité ; les troubles sont réversibles à l'arrêt du traitement.
phénobarbital	Isofosfamide (CI) : Risque de majoration de la neurotoxicité de l'anticancéreux. Alcool (AD) : Majoration de l'effet sédatif, éviter la prise de boisson alcoolisée.
Phénytoïne et phosphénytoïne	Chloramphénicol (voie générale) : Surdosage en Phénytoïne avec augmentation de ses effets indésirables. Cimetidine ≥ 800 mg/jour, Disulfirame, Phénylbutazone, Sulfaméthoxazole (AD) : Surveillance clinique étroite, dosage des concentrations plasmatiques. Itraconazole : Risque d'inefficacité d'Itraconazole par augmentation de son métabolisme.
Antiépileptiques non inducteur	
Acide valproïque (valproate de sodium)	Méfloquine (CI) : Risque de survenue de crises épileptiques par augmentation du métabolisme d'acide valérique. Lamotrigine (AD) : Risque majoré de réactions cutanées graves et augmentation des concentrations plasmatique de Lamotrigine.
Lamotrigine	Acide valproïque (AD) : Risque majoré de réaction cutanée grave.

9.2.1 Principales interactions entre AE : Elles sont représentées dans le tableau suivant :

Tableau 7 :Principales interactions entre les antiépileptiques [67].

	Antiépileptique2						
	Inducteurs enzymatiques			Inhibiteurs enzymatiques			
Antiépileptique1	PB, PR	P,fosP	CBZ oxcCBZ	Fel	stir	top	Ac.val
Carbamazépine			↓		↑		
Ac.valproïque	↓	↓	↓	↑			
Phénobarbital				↑	↑		↑
Lamotrigine							↑
Benzodiazépine			↓		↑		

↑ : Augmentation des concentrations plasmatiques de l'antiépileptique1.

↓ : Diminution de concentrations plasmatiques de l'antiépileptique 1.

9.3. Contre-indications

9.3.1. Absolu : Insuffisance rénale grave et hépatique contre indiquent les AE.

9.3.2 : Relatives

- ❖ Porphyrie aiguë intermittente (la plupart des antiépileptiques).
- ❖ Hypersensibilité aux composantes des antiépileptiques : Le Zonisamide est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité aux Sulfamides, Sulfonamides et Sulfonylurés.
- ❖ Troubles cardiaques: Carbamazépine, Hydantoïnes, Rétigabine et Lacosamide.
- ❖ Insuffisance respiratoire: Phénobarbital; Primidone; Benzodiazépines.
- ❖ Myasthénie et syndrome d'apnée du sommeil: Benzodiazépine.
- ❖ Grossesses: Le traitement par les antiépileptiques nécessitent précaution et ajustement : risque tératogène d'acide valproïque[67,71].

10. Stratégie thérapeutique

Après avoir fait un bon diagnostic qui repose sur l'examen clinique approfondi, interrogatoire, réalisation d'EEG et IRM, le médecin doit éliminer toutes causes métaboliques, et toute encéphalopathie notamment chez le nourrisson et le jeune enfant [83].

10.1. Choix de la molécule antiépileptique

Le choix de la molécule est rendu complexe par le nombre important de molécules actuellement disponibles. Un antiépileptique idéal doit répondre aux caractéristiques

suivantes : Rapport efficacité/tolérance élevé, absorption rapide et totale après prise orale, relation linéaire dose/taux plasmatique, faible liaison aux protéines, grand volume de distribution, petit volume d'élimination, absence de métabolites actifs, absence de pouvoir inducteur hépatique, demi-vie longue autorisant une prise unique quotidienne, disponibilité d'une forme injectable[84]. La sélection de la molécule AE est en fonction de différents critères ; cela peut être résumé de l'acronyme SAGE.COM (syndrome, âge, genre, étiologie, comorbidité)[84,85].

✓ Syndrome : Ou le type d'épilepsie.

✓ Age : Le traitement vise à limiter les troubles cognitifs, notamment, chez le nourrisson ; tandis que chez l'enfant, il vise à prévenir les séquelles neuropsychologiques, et à limiter le retentissement de l'épilepsie sur la scolarité, la tolérance est un critère majeur de choix de traitement antiépileptique chez l'enfant à risque fonctionnel, chez le sujet âgé les comorbidités sont fréquentes par conséquent il faut limiter l'utilisation des inducteurs enzymatiques ex(anticoagulants)[85].

Les molécules privilégiées sont : Lacosamide et Lamotrigine et ceux-ci pour leurs profils de tolérance et leur moindre interactions médicamenteuses[85] ; chez la femme en âge de procréer, il convient d'éviter les inducteurs enzymatiques afin de ne pas réduire l'efficacité de la contraception [15].

10.2. Prescription

Lors de la prescription d'un agent antiépileptique la règle de «START LOW» ou «procéder lentement » doit être appliquée quand cela est possible(en dehors d'état de mal épileptique). Il faut suivre la posologie suggérée dans la monographie de chaque produit et l'adapter aux particularités de chaque patient et sa situation[82].

10.3. Ajustement de la posologie

C'est la réponse clinique qui doit dicter le choix de la dose. Chaque médicament a son propre intervalle posologique. En règle générale, si l'épilepsie est bien maîtrisée, on visera la dose minimale efficace afin de réduire le plus possible les risques d'effets indésirables. À l'opposé, en présence de crises épileptiques persistantes, on majorera la dose jusqu'à l'atteinte d'une maîtrise complète de l'épilepsie ou jusqu'à l'apparition d'effets indésirables (dose maximale tolérable). En cas d'inefficacité de l'agent à la dose maximale tolérable, on envisagera un autre en monothérapie[86].

Tableau 8: Posologies de quelques médicaments antiépileptiques [86].

Médicaments antiépileptique	Posologie chez enfant	Posologie chez l'adulte
Phénobarbital	3-4 mg/kg/j (comprimés) 20-40mg/kg/j(SC ,IM ,IV)	2-3 mg/kg/j(comprimés) 10-20 mg/kg/j(SC,IM,IV)
Acidevalproïque	20-30 mg/kg/j	20-30 mg/kg/j
Carbamazépine	10-20 mg/kg/j	10-15 mg/kg/j
Vibabatrine	40mg/kg/j	2g/jjusqu'a 4g/j
Clonazépame	0.1mg/kg/j-0.3mg/kg/j (cp) 0.2-0.5mg 4 à 6 fois/j.(IV.IM)	0.1mg/kg/j-0.3mg/kg/j (cp) 1-2mg 4 à 6 fois/j (IV, IM)
Lévétiracétam	>4ans : 20mg/kg/j-60 mg/kg/j en solution >12 ans : 1000mg/j-3000 mg/j	1000-3000mg/j

10.4. Stratégie thérapeutique proprement dite

Une monothérapie à dose progressive sur 7-15 jours est recommandée en première intention pour éviter les effets indésirables de début de traitement, et augmentation de posologie en cas de besoin. En cas d'échec ou intolérance, un autre médicament en monothérapie doit être envisagé dans les mêmes conditions. La bithérapie n'est recommandée qu'après échec au moins deux monothérapies. L'utilisation d'une trithérapie ou une quadrithérapie doit être strictement réservées aux cas les plus graves[71,87].

10.4.1. Chez l'adulte

Tableau 9: Stratégie thérapeutique de la prise en charge de l'épilepsie chez le sujet adulte [71].

Type de crise	Monothérapie de première Intention	Bithérapie (molécules associées aux molécules de première intention
Crises partielles Simples Complexes (avec altération de la conscience) Partielles secondairement généralisées	1^{ère} intention : Oxcarbazépine,Carbamazépine, Lamotrigine, Gabapentine,Lévétiracétam, Valproate de sodium, Phénytoïne 2^{ème} intention : Fosphénytoïne, Phénobarbital, Topiramate Primidone,	Tiagabine, Zonisamide, Prégabaline, Lacosamide, Clobazam, Primidone, Vibagatrin (après essais d'autres associations), Rétigabine (après essais d'autres associations)

Crises généralisées Absences (petit mal) Crises myocloniques Crises cloniques Crises toniques Crises atoniques Crises tonico-cloniques	1ère intention Éthosuximide, Valproate de sodium, Phénobarbital, Lamotrigine, Topiramate 2ème intention, Carbamazépine, Clonazépan, Phénobarbital, Phénytoïne, Primidone	Zonisamide (uniquement en cas de crises myocloniques), Clobazam, Topiramate
---	--	---

10.4.2. Chez l'enfant

Tableau 10 : La stratégie thérapeutique de la prise en charge de l'épilepsie chez l'enfant [71].

Type d'épilepsie	Molécules
Généralisée idiopathique	Valproate de sodium, Clobazam.
Généralisée non idiopathique	Valproate de sodium, Topiramate.
Partielle idiopathique	Valproate de sodium, Lamotrigine, Ethosuximide (absences), Clobazam.
Partielle non idiopathique	Valproate de sodium, Lamotrigine, Ethosuximide (absences).

11. Pharmacorésistance et Autres traitements :

Malgré la mise sur le marché de nouvelles molécules AE (molécules de 2^{ème} génération), souvent mieux tolérées et ayant moins d'effets indésirables. Le taux des patients pharmaco-résistants n'a toujours pas diminué (33% des épilepsies dans le monde)[2].

La pharmacorésistance est définie par la persistance des crises de nature épileptique certaine, suffisamment fréquentes et /ou délétères, malgré la prise régulière, depuis au moins deux ans, d'une médication antiépileptique à priori correctement prescrite, chez un patient compliant[88]. Les patients pharmaco-résistants représentent 33% des épileptiques dans le monde. Lorsque l'épilepsie pharmaco-résistante est focale, une chirurgie de l'épilepsie est envisagée. Le cas échéant ou dans l'épilepsie généralisée, recours à la stimulation du nerf vague ou la diète cétogène[2, 88].

11.1. Chirurgie

La place de la chirurgie demeure extrêmement limitée, elle s'adresse aux patients qui ont épilepsie partielle pharmaco-résistante et présentent un foyer épileptogène localisé qui peut

être enlevé sans créer des déficits fonctionnels (troubles de langages, troubles de mémoire)[89].

Il est important de noter que grâce à la plasticité neuronale, la fonction d'une aire cérébrale peut être prise en charge par une autre [11]. La chirurgie de lobe temporal est l'exemple le plus fréquent d'intervention chirurgicale de fait de facilité d'accès et le taux de succès qui est relativement élevé [90].



Figure 8 : Chirurgie de l'épilepsie [91].

11.2. Stimulation du nerf vague

Une large majorité d'épilepsie ne révèle pas d'un traitement chirurgical (crises impliquant des régions fonctionnelles, crises multi focalisés bilatérales, généralisés), de nouvelles approches thérapeutiques ont été développées en particulier la stimulation de nerf vague[92].

Le principe repose sur une stimulation qui provient d'une électrode que l'on pose autour de nerf vague et qu' l'on relie à un générateur d'impulsions implanté en dessous de la clavicule gauche dans le cadre d'une intervention. Son effet se base sur la désynchronisation électrique cérébrale entraînant un effet abortif immédiat sur une crise en cours ou en prophylaxie sur la fréquence des crises[71, 93].

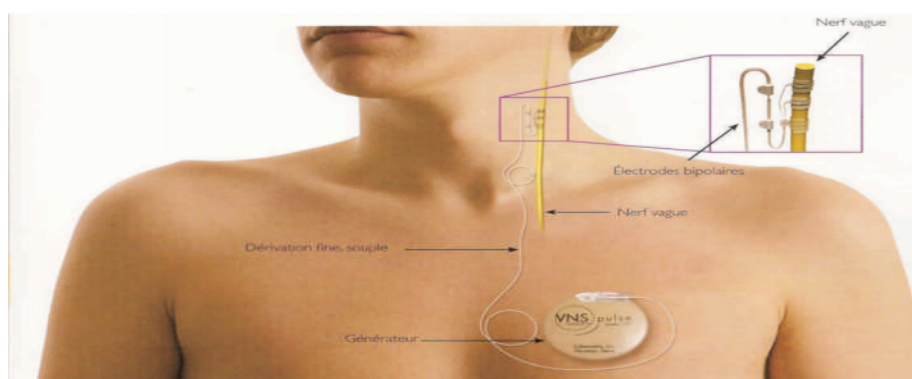


Figure 9 : stimulation de nerf vague [92].

11.3. Régime cétogène

C'est un régime alimentaire riche en graisses, pauvre en hydrates de carbone, avec une fraction normale de protéines.

Son principe repose à contraindre le corps à produire des corps cétoniques comme source d'énergie faisant restreindre fortement le taux d'hydrates de carbone et d'éviter une perte de poids par la biodégradation des graisses propres en ajoutant des acides gras à l'alimentation ; son efficacité a été démontrée pour le syndrome de Lennox-Gastaut [71].

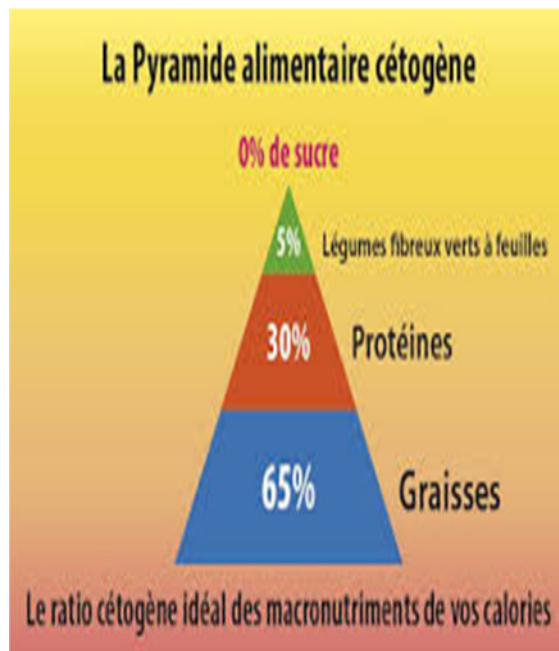


Figure 10 : Régime cétogène [93].

Chapitre 3 :

Suivi Thérapeutique Pharmacologique des antiépileptiques

1. Définition

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) ou Therapeutic Drug Monitoring (TDM) Consiste en une mesure de la concentration plasmatique d'un médicament afin de déterminer si une adaptation individuelle de posologie est nécessaire pour optimiser l'efficacité thérapeutique tout en minimisant les effets indésirables [94].

Le STP est recommandé pour de nombreux médicaments à marge thérapeutique étroite ou pour lesquels il est difficile d'évaluer cliniquement ou biologiquement l'impact d'une modification de posologie sur l'efficacité (les immunosuppresseurs, certains antibiotiques, les anti-épileptiques, etc.) [95, 96].

Les sociétés savantes en France et aux Etats Unis ont classé les médicaments AE, notamment, l'acide valproïque, la carbamazépine et le phénobarbital dans la liste des médicaments éligibles pour un STP depuis 1998 [96]. En l'an 2017, une révision de la liste a été établie par la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT), il s'agit alors des médicaments antiépileptiques suivants [94] : Acide valproïque, Carbamazépine, Phénobarbital et Phénytoïne.

2. Objectifs d'un STP des AE

❖ A titre individuel, le STP présente deux objectifs principaux qui sont [95, 96] :

1-Diminuer d'une part, le taux d'échec thérapeutique lié à une mauvaise observance ou à une dose insuffisante du traitement (inefficacité du traitement).

2- D'autre part, diminuer la fréquence d'effets indésirables et /ou toxiques des médicaments liés à une dose excessive (suspicion de toxicité).

❖ Globalement, il contribue à la maîtrise des coûts de santé (moins d'hospitalisations pour effets indésirables ou échecs thérapeutiques) [94].

3. Justification du STP

Pour qu'un médicament soit éligible au titre du STP, il est nécessaire qu'il présente à la fois [96, 97] :

- Une relation concentration-effet pharmacologique (thérapeutique ou toxique) meilleure que sa relation dose-effet : Il existe une meilleure corrélation entre l'intensité de l'action pharmacologique des AE et leurs concentrations plasmatiques qu'avec leur posologie.
- Une grande variabilité interindividuelle de la relation dose-concentration (la même dose ne produit pas la même quantité chez tous les patients), ceci est du à plusieurs facteurs dont essentiellement [74, 98, 99]:
 - Pharmacogénétique : Conséquences des variations cinétiques et dynamiques héréditaires en termes d'efficacité et toxicité.

- Sexe : La physiologie de l'homme est différente de celle de la femme.
 - Poids.
 - Métabolisation.
 - Age : Avec l'âge il y a défaillance des organes.
- Une variabilité intra-individuelle faible ou prévisible de la relation dose-concentration au cours du temps (au moins à court terme) [96, 97]. Cette variabilité chez un même individu peut être [74, 98] :
- D'ordre pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme et excrétion)
 - D'ordre pathologique
 - Une association médicamenteuse induisant des interactions
- Une zone thérapeutique étroite (augmentant le risque de tomber dans l'intervalle de toxicité ou d'inefficacité) [96, 97].
- Une réponse pharmacologique difficilement accessible par une mesure d'effet. [89]

4. La justification STP des médicaments antiépileptiques

Les médicaments AE sont caractérisés par [100, 101] :

- ✓ Cinétique non linéaire (notamment, la phénytoïne)
- ✓ Parfois forte liaison protéique (AE de première génération : Acide valproïque, phénobarbital, carbamazépine, etc.).
- ✓ Auto-induction de leur propre métabolisme hépatique (AE de première génération)
- ✓ Présence de métabolites actifs
- ✓ Interactions pharmacocinétiques nombreuses
- ✓ Cinétique variable selon l'âge (enfant, sujet âgé).

La plupart des antiépileptiques (AE) ont une marge thérapeutique étroite et une variabilité pharmacocinétique importante. Malgré cela, l'utilité d'un TDM de routine demeure controversée [97, 100]. Le pilotage du traitement antiépileptique se fait donc principalement sur une base clinique. Cependant, des situations particulières peuvent justifier un TDM ;

1. Traitement par phénytoïne (corrélation taux sanguins efficacité et pharmacocinétique non linéaire).
2. Echec thérapeutique.
3. Suspicion de toxicité.
4. Altérations physiologiques ou pathologiques (grossesse, insuffisance hépatique ou rénale, etc.).
5. Risque d'interactions avec les AE fortement métabolisés (ex : Acide valproïque à effet inhibiteur avec la carbamazépine à effet inducteur.).
6. Documentation éventuelle de taux efficace durant une période où l'épilepsie est contrôlée.

5. Modalités pratiques du STP des AE

Les modalités du suivi thérapeutique pharmacologique sont résumées en 3 phases [96] :

5.1. Phase pré-analytique

5.1.1. Modalités de prélèvement

- ✓ Nature : Sang (2ml minimum).
- ✓ Contenant : Tube sans gel séparateur, sec ou hépariné, contenant l'oxalate ou l'EDTA (acide éthylène diamine tétracétique) si compatible avec la méthode de dosage.
- ✓ Date et heure particulières où le prélèvement doit être fait : Surveillance thérapeutique : Prélever le taux résiduel (avant la prise) et à l'équilibre des concentrations.
- ✓ Renseignements cliniques indispensables : Date de début de traitement (principalement si récent), posologie, traitements associés.

5.1.2. Acheminement de l'échantillon

- ✓ Conserver de préférence l'échantillon au réfrigérateur de 2 à 8 °C avant l'acheminement, qui peut se faire à température ambiante.

5.1.3. Prétraitement et conservation pré-analytique

- ✓ Centrifuger et séparer le sérum ou le plasma pour un dosage différé.
- ✓ Conservation du sérum ou du plasma: 2-8 °C pendant 1 semaine ou à -20 °C pour au-delà d'une semaine.

5.1.4. Délai maximal admissible avant analyse

- ✓ Surveillance thérapeutique : 48h en moyenne pour les patients consultants, dans la journée pour les patients hospitalisés, fonction de l'intérêt clinique.
- ✓ En cas de convulsions : analyse en urgence
- ✓ Surdosage thérapeutique : l'analyse en urgence reste exceptionnelle.
- ✓ Intoxication massive : analyse en urgence.

5.2. Phase analytique

Deux types de techniques sont utilisés pour les dosages des AE [74, 96, 102] :

➤ Techniques immunochimiques

Ces méthodes reposent sur l'utilisation d'un anticorps spécifique de la molécule à doser. Elles présentent le gros avantage d'être rapides car entièrement automatisables (elles ont été développées pour de nombreux automates tels que le Cobas Intégra 400 plus, Cobas intégra

700, l'Architect i1000 etc.) et ne nécessitant pas de phase préliminaire d'extraction. Leur spécificité et leur sensibilité sont bonnes. Elles sont rapides et simples à mettre en œuvre or, ayant l'inconvénient majeur de l'existence de réactions croisées avec des substances aussi bien endogènes qu'exogènes [74, 96].

Les méthodes immunochimiques utilisent un anticorps spécifique de la molécule à doser ainsi qu'une forme marquée de ce même composé. La mise en présence d'une quantité connue d'anticorps, de molécule spécifique marquée et d'une quantité inconnue de molécules à doser provenant d'un échantillon, va entraîner la formation de deux types de complexes antigène-anticorps entrant en compétition, l'un avec la molécule marquée, l'autre avec la molécule à doser. Le nombre de molécules marquées se fixant à l'anticorps est inversement proportionnelle au nombre de molécules non marquées initialement présentes dans l'échantillon à doser. Il existe ensuite deux méthodes principales de quantification de la réaction : Les méthodes en phase homogène et les méthodes en phase hétérogène [74, 102].

Deux méthodes de quantification du complexe antigène-anticorps sont utilisées : La technique enzymatique EMIT et l'immunopolarisation de fluorescence [74].

Nous avons utilisé la méthode de dosage en phase homogène par immunopolarisation de fluorescence dont le principe sera mis en évidence dans le chapitre matériel et méthodes.

➤ **Techniques chromatographiques (HPLC, CPG) :** Plus spécifiques, mais plus complexes à mettre en œuvre, [74, 96].

5.3. Phase post-analytique

5.3.1. Interprétation des résultats : Les résultats obtenus doivent être interprétés en fonction des données et selon les normes de la fourchette thérapeutique (celles-ci seront présentées dans le chapitre suivant, matériels et méthodes).

5.3.2. Adaptation de posologie

La marge thérapeutique des antiépileptiques est faible : la posologie nécessaire pour le contrôle des crises est proche de celle entraînant des effets indésirables. Le pilotage du traitement antiépileptique doit donc intégrer les principes de lenteur et d'individualisation (gravité de l'affection, comorbidités, pharmacocinétique du produit et paramètres qui l'influencent, âge, poids). Une fois l'indication au traitement posée et le choix du médicament effectué rationnellement en fonction du type et de la sévérité de l'épilepsie, la posologie initiale doit être faible et l'augmentation des doses progressive afin de permettre l'adaptation de l'organisme aux effets centraux des médicaments utilisés [96, 99].

Il existe plusieurs stratégies d'adaptation posologique par suivi thérapeutique pharmacologique mais la plus simple est celle de l'ajustement linéaire par la règle de trois (concentration visée /concentration mesurée= dose adaptée/ dose actuelle) [97].

Partie pratique

Chapitre 1 : Matériels et méthodes



1. Contexte de l'étude

Les médicaments AE sont nombreux et le plus souvent de marge thérapeutique étroite. L'existence d'une relation non linéaire entre la posologie des AE et leurs concentrations plasmatiques ainsi que de certaines situations particulières, notamment, des patients à risque de toxicité (insuffisants rénaux, insuffisants hépatiques, etc.) ou sous polythérapie où la surveillance des interactions médicamenteuses ne peut être négligée, le dosage plasmatique des AE peut être un outil efficace dans la gestion de l'épilepsie chez les patients souffrant de cette maladie.

Le STP des AE consiste en une mesure de la concentration plasmatique des médicaments AE afin de déterminer si une adaptation individuelle de la posologie est nécessaire.

L'objectif de cette étude est de mettre en évidence l'intérêt du STP de trois AE (l'acide valproïque, la carbamazépine et le phénobarbital) dans la gestion de l'épilepsie chez une population de 53 patients épileptiques à différents critères d'inclusion.

2. Description de l'étude

2.1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive transversale portant sur le suivi thérapeutique pharmacologique des AE : Acide valproïque, carbamazépine et phénobarbital chez une population de 53 patients (53 prélèvements sanguins) diagnostiqués comme épileptiques (excepté deux malades portant un syndrome de CNEP) au niveau de la consultation spécialisée de l'épileptologie au service de neurologie du CHU Tizi-Ouzou.

L'étude a consisté dans un premier temps en une sélection des patients présentant une indication de dosage plasmatique des AE (patients à haut risque de toxicité tel que les insuffisants rénaux, patients sous polythérapie à risque accru d'interactions médicamenteuses, récurrences fréquentes de crises épileptiques, effets indésirables fréquents et anomalies du bilan biologique, recherche de toxicité, etc.

Dans un second temps, un dosage plasmatique des AE a été réalisé pour les patients sélectionnés.

La dernière étape a consisté en l'interprétation des résultats de dosage en fonction des normes et des états des patients afin de leur adapter la posologie si nécessaire.

2.2. Population d'étude

Notre population d'étude est composée de 53 patients épileptiques appartenant à différentes tranches d'âge, allant de 20 mois jusqu'à 70 ans, avec 5 enfants, un nourrisson de 20 mois, un insuffisant rénal, 2 sujets âgés (> 65 ans), 9 femmes en phase de procréation (âgées entre 13 et 45 ans). Ces patients sont tous traités par au moins un de ces trois AE : acide valproïque, carbamazépine et phénobarbital.

➤ Critères d'inclusion

Sont inclus dans cette étude :

-Tout patient épileptique traité par au moins un des trois AE : Acide valproïque, Carbamazépine, et phénobarbital, ayant atteint le temps d'équilibre et présentant un de ces motifs de dosage plasmatique d'AE :

- ✓ Effets indésirables fréquents.
- ✓ Récidive fréquente des crises avec une posologie efficace et adaptée au syndrome épileptique du patient.
- ✓ Patients cliniquement stable mais présentant une anomalie du bilan biologique (exemple : augmentation des YGT).
- ✓ Surveillance de l'observance du traitement.
- ✓ Patients appartenant à un groupe à risque de toxicité (insuffisants rénaux, nourrisson, sujets âgés, etc.)
- ✓ Pharmacorésistance.
- ✓ Patients sous polythérapie à risque important d'interactions médicamenteuses.
- ✓ Doute dans le diagnostic (suspicion de pseudo-crisés, le dosage servira à établir le diagnostic différentiel.

➤ Critères d'exclusion

Sont exclus de cette étude :

- ✓ Tout patient épileptique n'ayant pas atteint le temps d'équilibre de son traitement AE.
- ✓ Tout patient épileptique cliniquement et biologiquement stable.
- ✓ Tout patient incapable de se déplacer à la clinique pour réaliser les prélèvements (soit à cause de son état de santé ou en raison d'un autre motif).

2.3. Lieu d'étude

La sélection des malades et l'étude de leurs dossiers ont été effectués au niveau de la consultation spécialisée de l'épileptologie du service de Neurologie de Belloua, CHU « Nedir Mohamed » à la wilaya de Tizi-Ouzou.

La phase pré-analytique (prélèvements sanguins) a été réalisée au niveau de la polyclinique de la nouvelle ville de Tizi-Ouzou.

La phase analytique (dosage sérique des échantillons) s'est déroulée au niveau du service de Biochimie-Toxicologie du CHU Tizi-Ouzou.

2.4. Durée de l'étude

Notre étude s'est étalée sur une période de 3 mois, allant du 5 Février 2018 au 14 Mai 2018.

3. Matériels utilisés

3.1. Petit matériel et consommables

- Aiguilles épicroâniennes de 0,8 à 19 mm de diamètre.
- Garrot en caoutchouc
- Tubes héparinés, tubes secs
- Gants purifiés.
- Portoirs de tubes.
- Pipettes de précision de 100 à 1000 µl.
- Embouts (bleu) à usage unique.

3.2. Appareillage

- **Centrifugeuse** : « Thermo Scientific CL10 centrifuge series » (voir Figure N°4).

Elle est caractérisée par :

- Une composition d'un seul godet circulaire à capacité de 24 tubes.
- Un affichage numérique de la vitesse et de la durée de centrifugation.
- Une simplicité d'utilisation.



Figure 11 : La Thermo Scientific CL10 à godet circulaire à capacité de 24 tubes.



Figure 12 : Centrifugeuse « Thermo Scientific 10 centrifuge series ».

- **COBAS INTEGRA 400 plus** :

L'analyseur COBAS INTEGRA® 400 plus (Roche) est un dispositif médical de diagnostic in vitro, entièrement automatisé, adapté à la chimie clinique et à l'immunologie en phase homogène grâce à ses quatre technologies à bord (polarisation de fluorescence, turbidimétrie, photométrie et potentiométrie à ions sélectifs).

Son utilisation est prévue pour la détermination qualitative et quantitative d'une vaste gamme d'analytes dans différents liquides corporels (voir les principales spécifications techniques du COBAS INTEGRA 400 plus en **Annexe V**).



Figure 13: L'analyseur COBAS INTEGRA 400 plus

3.3. Réactifs (Voir Annexes : VI, VII et VIII)

➤ Acide valproïque

• Domaine d'utilisation

Les cassettes COBAS INTEGRA : Acide valproïque (VALP), Carbamazépine (CARB) et Phénobarbital (PHNO) contiennent des réactifs de diagnostic in vitro destinés à la détermination quantitative des médicaments : Acide valproïque, Carbamazépine et phénobarbital dans le sérum et le plasma hépariné sur les analyseurs COBAS INTEGRA. Ce système de cassette COBAS INTEGRA évite l'évaporation et l'oxydation des réactifs. Chacune de ces cassettes possède 200 tests.

• Composition et concentration des réactifs

R1 : Réactif Anticorps (liquide) : Anticorps (monoclonaux de souris) anti-acide valproïque dans un tampon de $\text{pH}=7,5$; stabilisateur et conservateur.

R2=SR : Réactif traceur (liquide) : Dérivé d'acide valproïque marqué à la fluorescéine dans un tampon de $\text{pH}=7,5$, stabilisateur et conservateur.

Le numéro du lot utilisé pour cette cassette est : 268943-01.

➤ Carbamazépine

• Composition

R1 : Réactif anticorps (liquide) : Sérum de mouton anti-carbamazépine dans un tampon de $\text{pH}=7,5$; stabilisateur et conservateur.

R2=SR : Réactif traceur (liquide) : Dérivé de la Carbamazépine marqué à la fluorescéine dans un tampon de $\text{pH}=7,5$; stabilisateur et conservateur.

Le numéro du lot utilisé pour cette cassette est : 160970-01.

➤ **Phénobarbital**• **Composition**

R1 : Réactif Anticorps (liquide) : Anticorps (monoclonal de souris) anti-phénobarbital dans un tampon de $\text{pH}=7,5$; stabilisateur et conservateur.

R2 =SR : Traceur (liquide) : Dérivé de phénobarbital marqué à la fluorescéine dans un tampon de $\text{pH}=6,5$; stabilisateur et conservateur.

Le numéro du lot utilisé pour cette cassette est : 164417-01.

• **Préparation des réactifs**

Les réactifs sont fournis prêts à l'emploi.

3.4. Calibrateurs (Voir annexes IX, X, XI, XII, XIII et XIV)

L'analyseur COBAS INTEGRA 400 plus est fourni avec 6 calibrateurs « Preciset TDM I » prêts à l'emploi, de A jusqu' à F dont les concentrations pour les médicaments : Acide valproïque, carbamazépine et Phénobarbital sont les suivantes :

Tableau 11 : Les concentrations en $\mu\text{g/ml}$ des calibrateurs Preciset TDM I de VALP, CARB et PHNO.

	A	B	C	D	E	F
VALP	0	12,5	25	50	100	150
CARB	0	1,25	2,5	5	10	20
PHNO	0	5	10	20	40	60

Les concentrations des constituants des calibrateurs ne sont pas spécifiques du lot.

Le numéro des calibrateurs utilisés est : 242066-01.

• **Composition**

-Les calibrateurs sont constitués de composants actifs : sérum humain+ additifs chimiques (médicaments) et de composants non-actifs : conservateurs et stabilisateurs.

-Un diluant constitué de sérum humain négatif est aussi fourni avec les calibrateurs (Voir annexe XV).

• **Domaine d'utilisation**

-Le Preciset TDM I est destiné à la calibration des tests Roche pour la détermination quantitative de nombreux médicaments dont l'acide valproïque, la carbamazépine et le phénobarbital dans le sérum et le plasma humain sur les analyseurs de chimie clinique de Roche. L'objectif est l'obtention d'une courbe de calibration.

-Le diluant peut être utilisé pour la dilution des échantillons à concentrations élevées ou comme blanc.

- Pour les analyseurs COBAS INTEGRA 400 plus, la calibration ne doit se faire à chaque lot, toutes les 16 semaines et si le contrôle de qualité l'exige.

- **Préparation**

Les calibrateurs Preciset TDM I sont fournis prêts à l'emploi et doivent être mélangés soigneusement avant emploi tout en évitant la formation de mousse.

- **Conservation et stabilité**

-Conservation entre 2 et 8°C.

- Stabilité jusqu'à 10 mois après ouverture (entre 2 et 8°C).

3. 5. Contrôle qualité (Voir Annexes : XVI, XVII et XVIII).

-Un contrôle de qualité est recommandé toutes les 24h et après chaque calibration en utilisant le TDM Control Set.

-La fréquence des contrôles et les limites de confiance doivent être adaptées aux exigences du laboratoire.les résultats doivent se situer dans les limites de confiances définies.

Le numéro de lot des contrôles utilisés est : 142573-01.

- **Domaine d'utilisation**

Le TDM Control Set s'utilise pour le contrôle de la qualité et permet d'évaluer l'exactitude et la précision des tests quantitatifs indiqués dans les fiches de valeurs.

- **Composition et concentration**

- Le TDM Control Set consiste en 3 solutions à trois niveaux pour le contrôle des valeurs faibles, moyennes et élevées (TDM C1, TDM C2, TDM C3), constitués de composants actifs : Sérum humain additionné de molécules de médicaments et de composants inactifs : Conservateurs et stabilisateurs.

-Les concentrations des constituants des contrôles sont spécifiques du lot.

- **Préparation**

Les contrôles sont fournis prêts à l'emploi.ils doivent être remués par de légères rotations pour obtenir une solution homogène.

- **Conservation et stabilité**

-Conservation entre 2 et 8°C.

-Stabilité jusqu'à 12 mois après ouverture (entre 2 et 8°C).

-Les contrôles doivent être dosés dans les 2 heures qui suivent leur mise en place sur l'analyseur.

4. Méthodologie

4.1. Phase pré-analytique

4.1.1. Recueil des informations

Les données de notre étude ont été représentées dans les fiches de suivi (voir annexes) établies pour chacun des patients à base des informations recueillies à partir de leurs dossiers disponibles au niveau du service de Neurologie du CHU « Nedir Mohamed » ainsi qu'à partir de renseignements complémentaires suite à un interrogatoire prolongé auprès des patients eux-mêmes ou d'un des membres de leurs familles responsable de leur prise en charge (cas des enfants ou des patients avec troubles psychiatriques et mnésiques fréquents). Les résultats du dosage plasmatique des AE concernés (Acide valproïque, carbamazépine, Phénobarbital) sont joints à leurs fiches de suivi.

4.1.2. Fiche de suivi des patients (Voir annexe XIX)

les fiches de suivi contiennent les informations nécessaires à l'interprétation des résultats, relatives à l'état civil des patients (nom, âge, sexe, poids, niveau intellectuel, etc.) à leurs historique médical (présence ou non d'antécédents), à leur maladie épileptique (syndrome épileptique, type de crises, âge de début), leur état psychologique et psychiatrique, leurs traitements AE ainsi que leurs caractéristiques (nom commercial, posologie, horaires approximatives de prise, date de début du traitement, identité du prescripteur, les effets indésirables cliniques et biologiques observés liés à la prise de ces AE, erreur de posologie ou notion d'oubli, existence ou non d'une pharmacorésistance), automédication, pathologies et/ou traitement associés, les habitudes toxiques, notion d'hospitalisation antérieure (motif, service, nombre et durée d'hospitalisation), le motif de dosage plasmatique des AE concernés pathologies, date et heure du prélèvement sanguin et date heure de la dernière prise du médicament AE.

4.1.3. Prélèvements

Les prélèvements sont effectués le matin, entre 8h30 et 10h, au niveau de la salle de prélèvement de la polyclinique de la nouvelle ville de Tizi-Ouzou par des infirmières qualifiées, sur les patients épileptiques non à jeun (un petit déjeuner pauvre en matière grasse est autorisé), juste avant la prise du médicament AE (pour prélever le taux résiduel) et lorsque le patient est à l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques de son traitement qui correspond à 5 fois la demi vie d'élimination de la molécule (ex : Le temps d'équilibre de la carbamazépine est d'environ 2 à 4 semaines en cas d'initiation au traitement et de 4 à 5 jours en cas de modification de posologie).

Les prélèvements sont de nature « sang veineux prélevé au pli du coude », en position assise du patient, en utilisant un garrot et des aiguilles épicrotiniennes dont le diamètre est compris entre 0,8 à 19mm. La quantité prélevée est d'environ 2ml ou plus, recueillie sur tube hépariné contenant un anticoagulant (héparine de lithium). Les tubes sont ensuite soigneusement agités par retournement afin d'homogénéiser le sang avec l'anticoagulant.



Figure 14 : prélèvements des patients épileptiques au niveau de la polyclinique de la nouvelle ville de Tizi-Ouzou.

Une fois les prélèvements achevés, les tubes préalablement étiquetés, chacun au nom du patient correspondant et de ses paramètres à analyser (carbamazépinémie et/ ou phénobarbitalémie et/ou valproatémié), sont placés dans un portoir et remontés immédiatement au laboratoire de biochimie situé au sein de la même clinique pour être centrifugés puis conservés pour une analyse ultérieure.

4.1.4. Prétraitement et conservation

❖ La centrifugation

La centrifugation du sang prélevé est une opération indispensable à l'analyse permettant la séparation des différents éléments figurés du sang et l'obtention du sérum qui constituera l'échantillon à analyser.

❖ Conservation

La conservation des tubes est également effectuée au sein du même laboratoire dans un congélateur à une température d'environ -20 C° pour une analyse différée.

❖ Transport des prélèvements

Une première partie des prélèvements que nous avons réalisée, composée de 9 tubes a été centrifugée à la clinique puis transportée dans une glacière au laboratoire de biochimie de l'hôpital où les échantillons ont été conservés (dans un réfrigérateur à une température de $2\text{ à }8\text{ C}^{\circ}$) pour un dosage effectué dans les 48h qui suivent.

Le seconde partie des prélèvements restants a été réalisée, centrifugée et conservée au congélateur de la clinique à une température d'environ -20 C° pour un dosage ultérieur.

4.2. Phase analytique

Cette phase consiste en un dosage des échantillons de sérum de patients épileptiques traités par les AE suivants : Acide valproïque, carbamazépine et phénobarbital sur l'analyseur COBAS INBTEGRA 400 plus.

4.2.1. Principe de dosage

Le principe de dosage des médicaments AE sur le COBAS INTEGRA 400 plus est basé sur une méthode d'analyse immunochimique en phase homogène par compétition par polarisation de fluorescence.

Les méthodes immunochimiques utilisent un anticorps spécifique de la molécule à doser ainsi qu'une forme marquée de ce même composé. La mise en présence d'une quantité connue d'anticorps, de molécule spécifique marquée et d'une quantité inconnue de molécules à doser provenant d'un échantillon, va entraîner la formation de deux types de complexes antigène-anticorps entrant en compétition, l'un avec la molécule marquée, l'autre avec la molécule à doser. Le nombre de molécules marquées se fixant à l'anticorps est inversement proportionnel au nombre de molécules non marquées initialement présentes dans l'échantillon à doser [74].

Dans la méthode par polarisation de fluorescence (F.P.I.A, figure 2), le marquage de la molécule est réalisé par un colorant fluorescent. La révélation du complexe antigène-anticorps est basée sur la différence de rotation de la lumière induite par la forme libre ou liée de la molécule marquée. À l'état libre, la molécule marquée tourne librement et rapidement induisant une polarisation faible. Lorsqu'il n'y a pas de molécule à doser, la molécule marquée se fixe sur l'anticorps, formant une grosse molécule à rotation faible, induisant une polarisation élevée de la lumière incidente. [74]

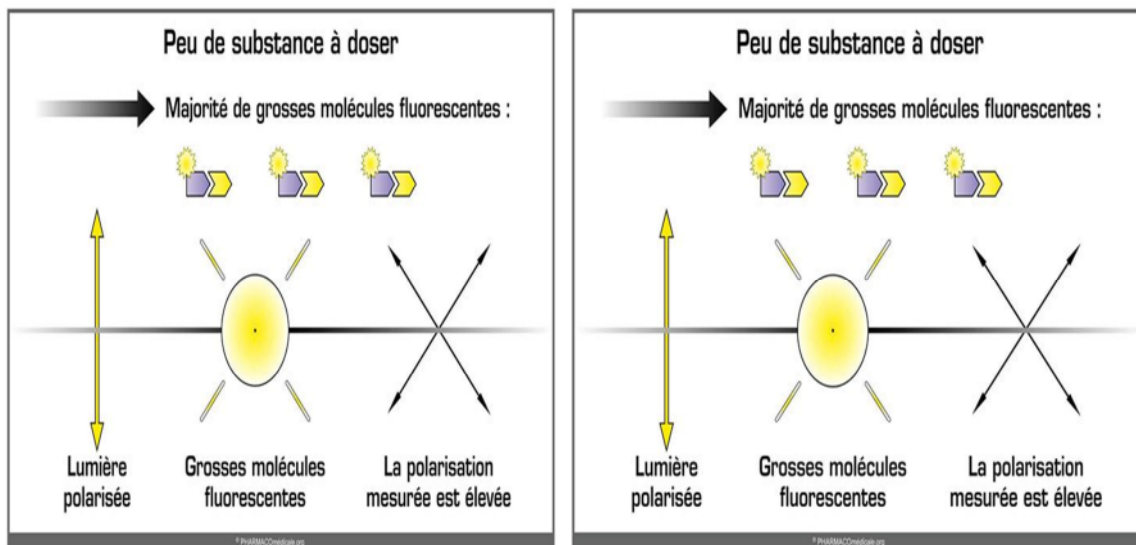


Figure 15 : Méthode FPIA mécanisme et mesure (peu de substances à doser) [74].

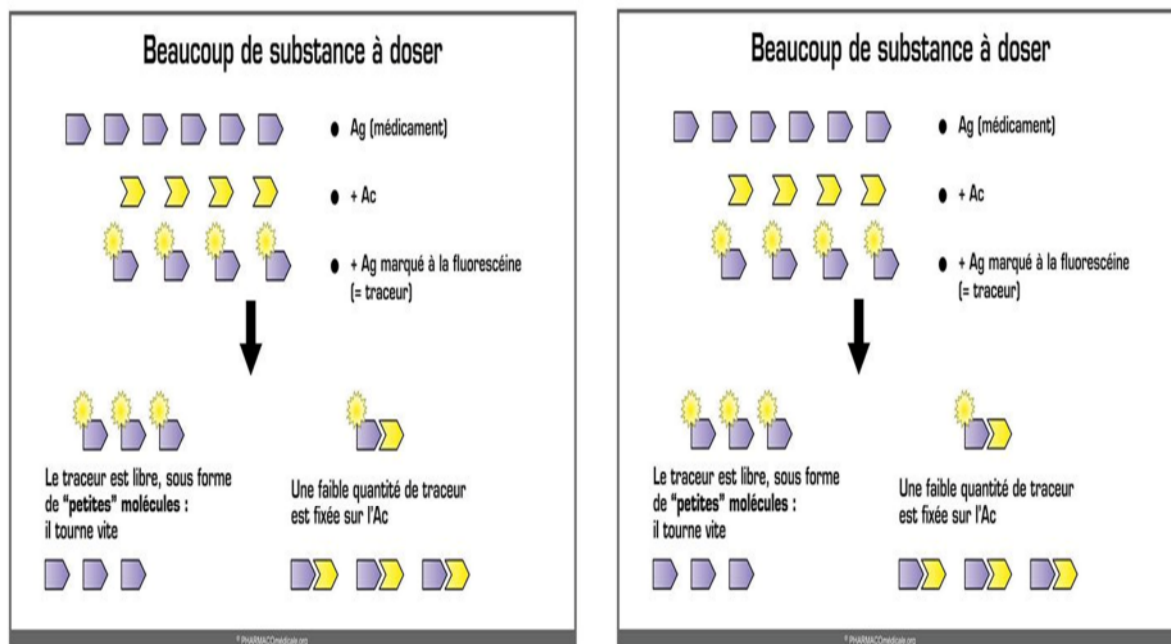


Figure 16 : Méthode FPIA, beaucoup de substances à doser [74].

4.2.2. Mode opératoire

➤ Calibration

L'objectif est l'obtention d'une courbe de calibration qui servira à l'interpolation des concentrations en médicaments des échantillons est réalisée à l'aide de ces calibrateurs et gardée en mémoire par l'analyseur.

-Le positionnement des calibrateurs sur le portoir CAL/CQ doit se faire de la concentration la plus forte (F) à la plus faible (A).

-Les calibrateurs doivent être dosés dans les 2 heures qui suivent leur mise en place sur l'analyseur.

➤ Préparation des échantillons

Les échantillons constitués de sérum exempts d'hémolyse ont été conservés au congélateur à environ -20°C . Avant de procéder à l'analyse, ils doivent être décongelés et soigneusement homogénéisés.

➤ Réalisation du test

Après l'obtention d'une bonne courbe de calibration en régression linéaire (si l'analyseur ne signale pas par un commentaire un problème, la courbe sera estimée comme bonne), les contrôles sont lancés avant les échantillons. Une fois que leurs valeurs soient comprises dans les intervalles de normes de références établies par le laboratoire, les échantillons seront ensuite lancés.

Les valeurs normales de contrôles ainsi que celles obtenues sont représentées dans le tableau suivant :

Tableau 12: Valeurs de normes et valeurs obtenues des contrôles.

	Acide valproïque		Carbamazépine		Phénobarbital	
	Normes	Valeurs obtenues	normes	Valeurs obtenues	normes	Valeurs obtenues
TDMI (1)	[28.3-42.1]	23.4	2.59-3.85	3.01	[7.98-12]	11.64
TDMI (2)	[58.3-88.3]	70.92	[7.17-10.77]	7.75	[19.5-29.1]	19.70
TDMI (3)	93-141	140.9	[12.3-18.3]	15.4	[37.3-55.9]	41.28

-Mode de mesure : polarisation de fluorescence

-Longueur d'onde d'excitation : 485nm

-longueur d'onde d'émission : 515nm

-Unité : µg/ml.

4.2.3. Calcul des résultats

A l'issue du dosage, l'analyseur calcule automatiquement les unités de millipolarisation (mp) Du traceur. Après avoir calculé les valeurs mp pour les 6 calibrateurs, l'analyseur calcule la courbe de meilleur ajustement pour ces calibrateurs par régression linéaire selon la méthode des moindres carrés.

La concentration en médicament de chaque échantillon est ensuite interpolée à partir de cette courbe et de la valeur mp mesurée correspondante (Les concentrations obtenues seront représentées dans la partie suivante « résultats »).

4.2.4. Valeurs de référence

Les effets thérapeutiques, l'inefficacité, le surdosage ainsi que la toxicité à l'acide valproïque (Ac.V), à la carbamazépine (CBZ) et au phénobarbital (PHB) sont observés aux concentrations plasmatiques suivantes :

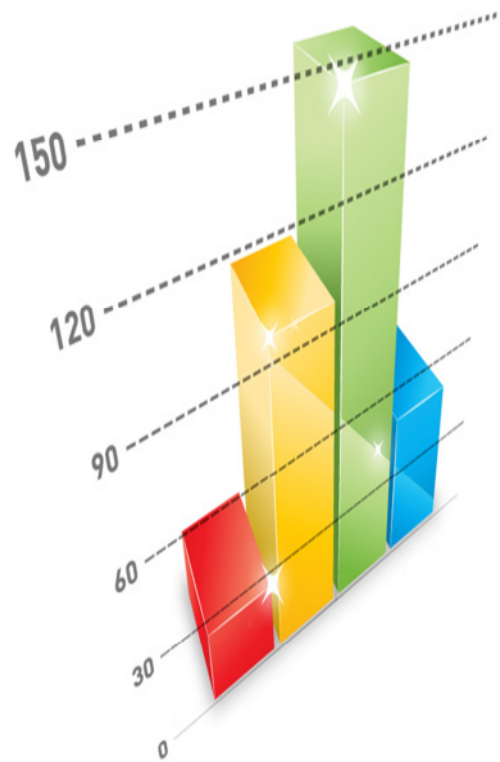
Tableau 13 : Interprétations des concentrations plasmatiques en acide valproïque (Ac.V), carbamazépine (CBZ) et phénobarbital (PHB).

	Inefficacité	Intervalle thérapeutique	Surdosage	Toxicité
Ac.V	<50	50-100	>100	>150
CBZ	<4	4-8 (en polythérapie)	>8	
	<6	6-12 (en monothérapie)	>12	
PHB	<15	15-40	>40	>50

4.2.5. Performances, limites d'utilisation et interférences

- L'analyseur signale par un message les échantillons dont la concentration est supérieure au calibrateur le plus élevé. Ceux-ci doivent être redosés après avoir été dilués de façon appropriée à partir de l'échantillon initial à l'aide du calibrateur zéro ou de Preciset TDM I Diluent. Multiplier le résultat par le facteur de dilution approprié.
- Les échantillons au bruit de fond très fluorescent ou ceux donnant des valeurs de polarisation supérieures au calibrateur zéro sont signalés par un message.
- Des erreurs techniques ou de procédure peuvent interférer avec le test et conduire à des résultats erronés.

Chapitre II : Résultats



Description de la population d'étude

Notre étude s'est portée sur une population de 53 patients épileptiques (53 prélèvements) composée de 34 hommes et 19 femmes dont l'âge varie de 20 mois à 70 ans, consultant au niveau de la consultation spécialisée de l'épileptologie du service de neurologie, CHU Tizi-Ouzou.

Au cours de cette étude, les valproatémies, les carbamazépinémies et les phénobarbitalémies ont été dosées pour chaque patient épileptique traitant par au moins un des trois antiépileptiques concernés.

Dans la présente étude, nous avons procédé à :

- L'analyse des paramètres sociodémographiques de notre échantillon (âge, sexe, poids, taille, niveau intellectuel).
- La caractérisation de la maladie chez ces patients (syndrome épileptique, type de crises épileptiques, âge de début de l'épilepsie, facteurs favorisant l'apparition des crises épileptiques, etc.).
- La caractérisation du traitement antiépileptique (spécialités pharmaceutiques, mono ou polythérapie AE, effets indésirables cliniques et biologiques, traitements associés, pathologies associées, etc.).
- La caractérisation des différents paramètres du STP (résultats des dosages plasmatiques des AE, motifs de dosages, dates et heures de prélèvement, etc.).
- L'étude de la corrélation entre différents paramètres.

1. Caractère sociodémographique de la population d'étude

1.1. Répartition des patients selon le sexe

La population étudiée est composée de 53 patients dont près de deux tiers (34) sont du sexe masculin (64%) contre 19 femmes (36%) avec un sexe ratio (H/F) de 1.78.

La répartition des patients épileptiques selon le sexe est représentée dans la figure () ci-dessous :

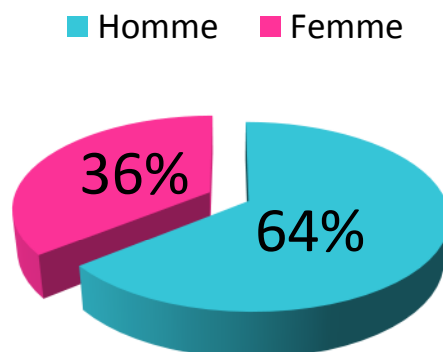


Figure 17 : Répartition des patients épileptiques selon le sexe.

1.2. Répartition des patients épileptiques selon l'âge

Nous avons réparti les patients épileptiques selon leurs âges en les classant dans les différentes tranches d'âge de la vie proposées par l'OMS en 2015 (114) :

- Enfant [0-10 ans].
- Adolescent] 10-19].
- adulte moyen] 19-65].
- Sujet âgé > à 65 ans.

D'après les résultats de cette répartition, nous avons noté ceci :

- La moyenne d'âge de la population étudiée a été de 33 ± 16.49 ans allant de 20 mois jusqu'à 70 ans.
- La tranche d'âge [20-30 ans] a enregistré le taux le plus élevé dans la population d'étude, soit un chiffre de 24.52%, suivie par les tranches [30-40 ans] et [40-50 ans] à pourcentages égaux de 20.75 chacune.
- Seulement onze (11) patients, soit 20.75% de l'ensemble la population ont eu un âge appartenant à la classe d'âge [0-20 ans].
- Seulement cinq (05) autres patients, soit 9.43% ont présenté un âge supérieur à 60 ans.

Cette population paraît être constituée plus d'adultes que d'enfants et de sujets âgés (un taux de 69.89% a été enregistré seulement pour la tranche d'âge [20-60] contre 9.43% pour chacune des deux catégories enfants et sujets âgés).

La répartition des patients en tranches d'âge est représentée dans la figure () suivante:

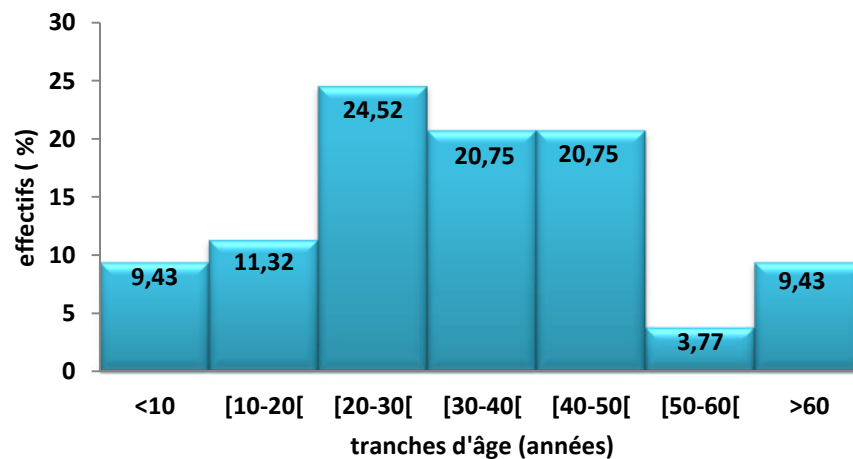


Figure 18 : Répartition des patients selon les différentes tranches d'âge

1.3. Répartition des patients selon l'âge et le sexe

A partir de cette répartition, nous avons pu constater que :

- Toutes les tranches d'âge à partir de 20 ans ont enregistré une prédominance masculine.
- La tranche d'âge [10-20ans] a enregistré un même pourcentage de 5.66% pour les deux sexes.
- La tranche d'âge inférieure à dix ans est la seule à avoir enregistré une prédominance féminine.

La répartition des patients selon l'âge et le sexe est représentée dans la figure () suivante :

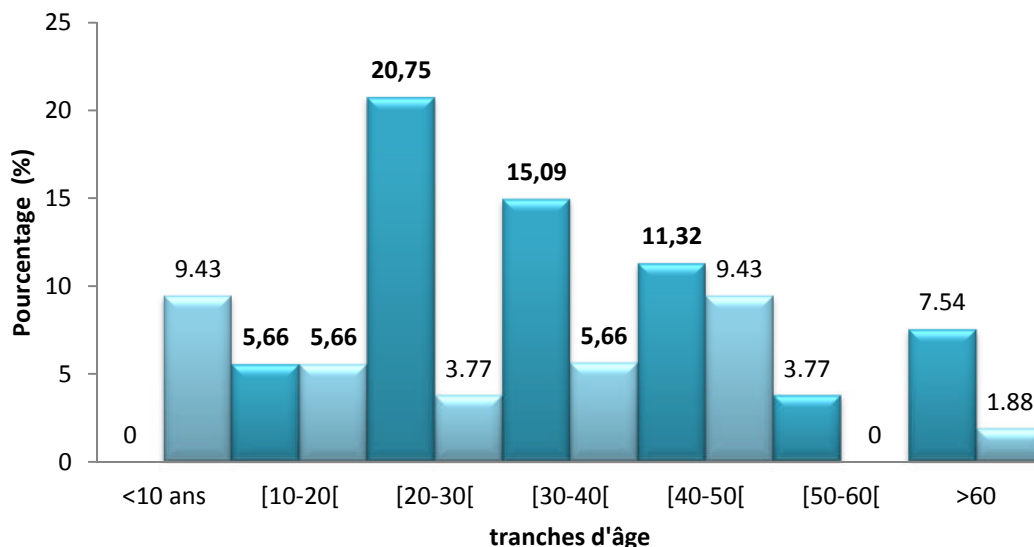


Figure 19 : Répartition des patients selon l'âge et le sexe.

1.4. Répartition des patients selon le poids

La moyenne pondérale de la population étudiée a été de 67.26±14.14 kg.

La répartition des patients selon poids est représentée dans la figure () suivante :

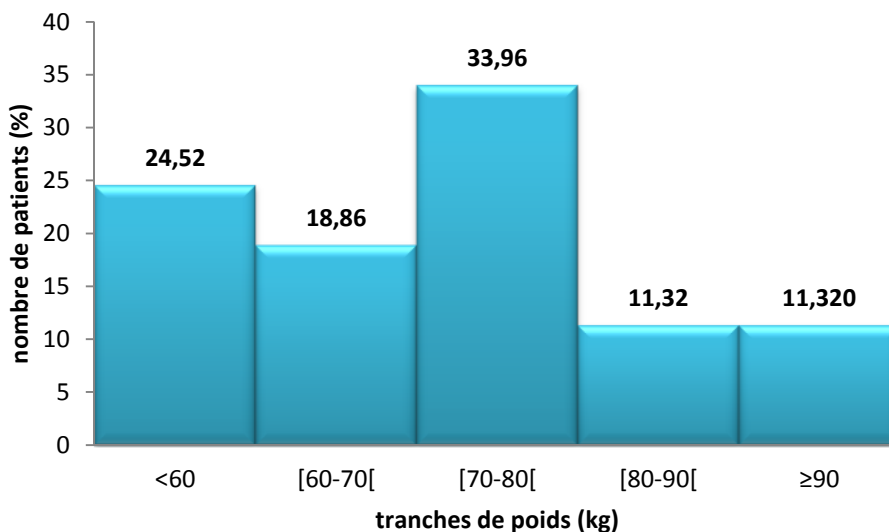


Figure 20 : Répartition des patients selon le poids.

1.5. Répartition des patients selon l'indice de masse corporelle

Un peu plus de la moitié de notre population ont présenté un indice de masse corporelle normal (28 patients, soit 52.83%), tandis que 12 patients (soit 22.64%) ont présenté une obésité entre obésité modérée (16.98%), sévère (1.88%) et massive (3.77%).

Le pourcentage de maigreur est de 11.32% (6 patients).

La répartition des sujets selon leurs indices de masse corporelle est représentée dans la figure () ci-dessous :

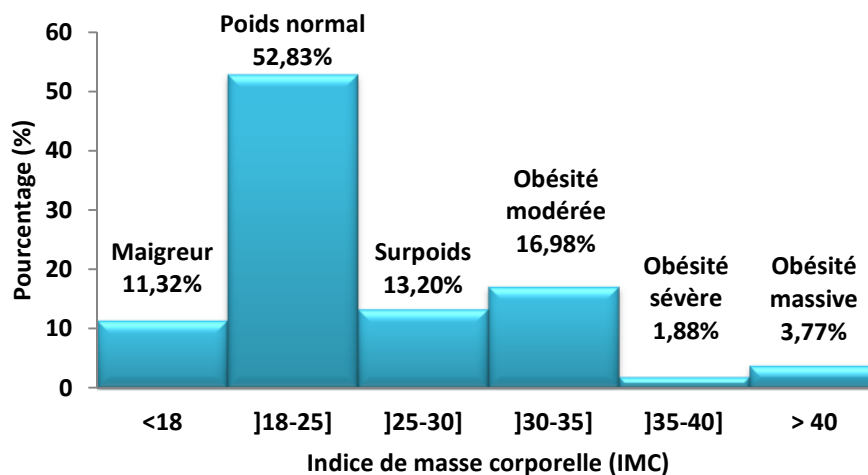


Figure 21: Répartition des patients selon l'indice de masse corporelle (IMC).

1.5. Répartition des patients selon le niveau intellectuel

Parmi les 53 patients épileptiques, nous avons constaté que :

- Deux (02) seulement (soit 3.77%) ont atteint un niveau d'enseignement supérieur.
- Sept autres patients (soit 13.20%) ont accédé au cycle secondaire d'études.
- Un cycle moyen d'étude n'a pas été dépassé pour 17 patients (soit 32.07%).
- Pour seize patients (soit 30.18%), les études scolaires ont été arrêtées au premier cycle scolaire (primaire).
- La catégorie d'illettrés a compris sept (07) patients (soit 13.20%) de l'ensemble de la population étudiée.
- L'âge scolaire n'a pas été atteint pour 4 patients (soit 7.54%).

-Nous avons constaté que la majorité des sujets ont présenté un niveau d'étude ne dépassant pas le cycle moyen (62.25%). Très peu d'entre eux ont pu poursuivre leurs études secondaires ou supérieures (soit 16.97%).

La répartition des patients selon leur niveau intellectuel est représentée dans la figure () ci-dessous :

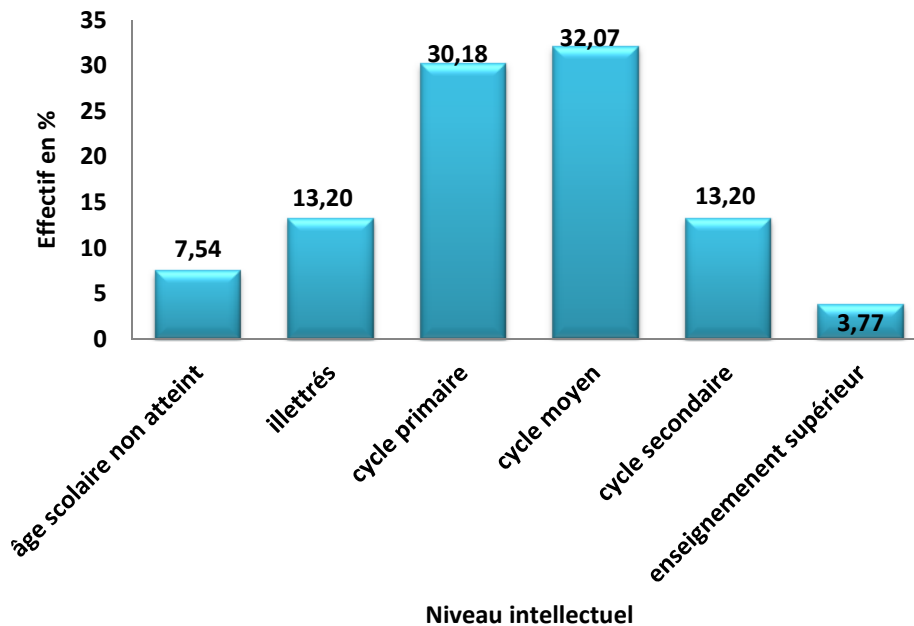


Figure 22: Répartition des patients selon leur niveau intellectuel.

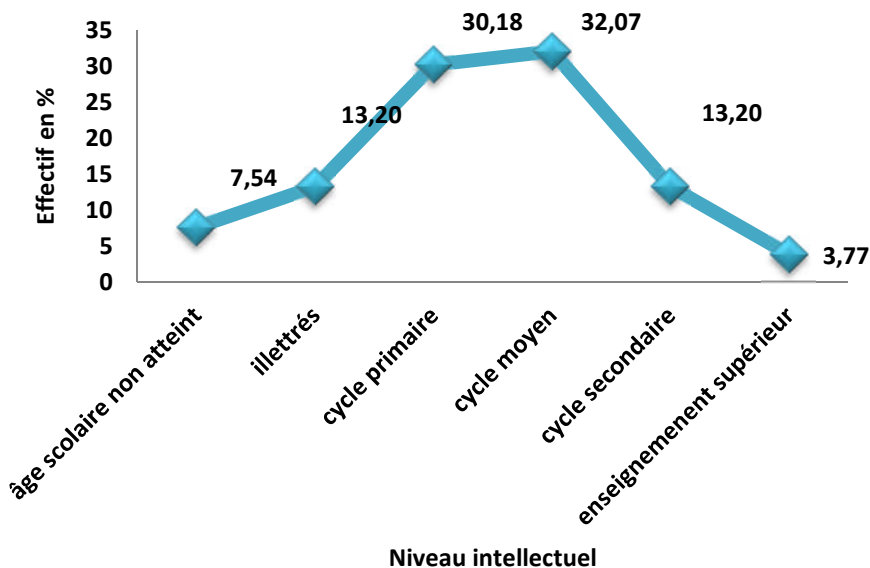


Figure 23: Courbe de répartition des patients selon leur niveau intellectuel

2. Caractérisation de l'épilepsie des sujets de la population d'étude

2.1. Répartition des patients selon l'âge de survenue de leur épilepsie

La distribution des patients épileptiques selon l'âge de survenue de leur épilepsie a montré que :

- Près de la moitié des patients, soit 26 (49.05%) ont eu un âge de survenue de la maladie entre 0 et 10 ans.
- la classe d'âge entre 10 et 20 ans a été enregistrée en second lieu pour 14 sujets (soit 26.41%).
- La survenue de l'épilepsie après l'âge de 40 ans a enregistré le taux le plus faible (13.2%) pour 7 patients seulement de l'ensemble de la population.

On peut ainsi noter que pour près de la moitié des patients (49.05%) l'épilepsie est survenue avant l'âge de 10ans.

La répartition des patients selon l'âge de survenue de leur épilepsie est représentée la figure () suivante :

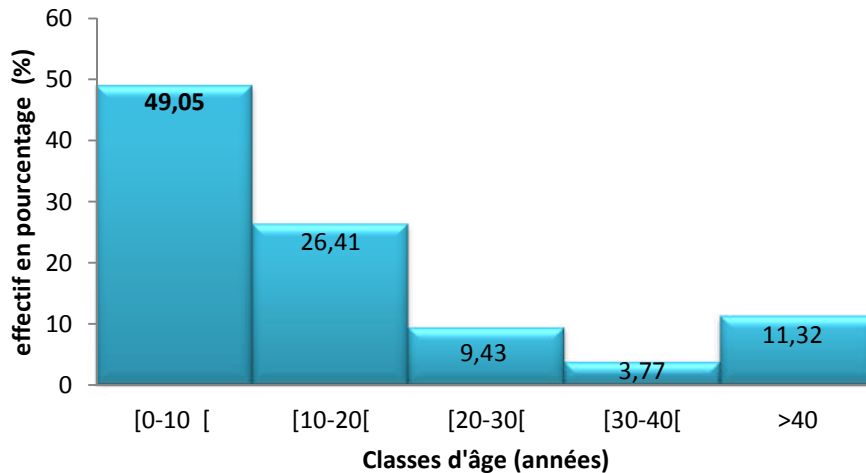


Figure 24 : Répartition des patients selon l'âge de survenue de leur épilepsie.

2.2. Répartition des patients selon le type de leurs crises épileptiques (CE)

La répartition des patients selon le type de leur crises épileptiques a montré que :

- Plus de la moitié des sujets ont présenté des CE de type partiel (29 patients soit 52.83%).
- Seulement cinq (05 soit 13.20%) autres sujets ont eu des crises partielles secondairement généralisées.

- Des crises d’emblée généralisées ont été notées chez 19 patients (soit 33.95%).

Il convient ainsi de noter que le caractère partiel des crises épileptiques est prédominant chez cette population.

La répartition des patients selon le type de leurs crises épileptiques est représentée dans la figure () ci-dessous :

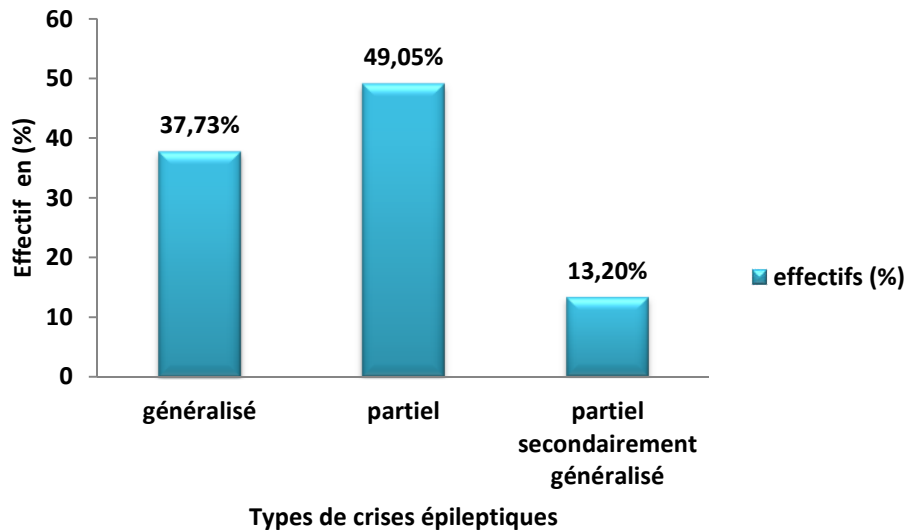


Figure 25: Répartition des patients selon le type de leurs crises épileptiques.

2.3. Répartition selon la présence d’antécédents pathologiques (AP)

Les résultats obtenus ont montré que 37 (soit 68%) parmi 53 cas étudiés n’ont pas présenté d’antécédents pathologiques.

La répartition des patients selon la Présence d’antécédents pathologiques est représentée dans la figure () suivante :

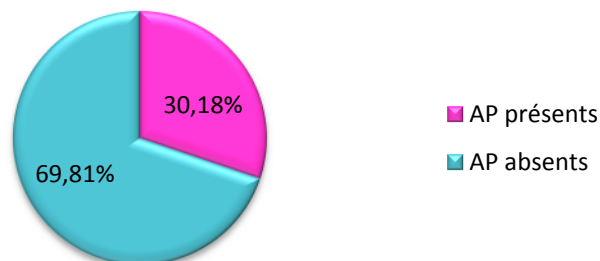


Figure 26: Répartition des patients selon la présence d’antécédents pathologiques (AP).

2.4. Répartition des patients selon le syndrome épileptique

-Les résultats de cette répartition ont montré que le syndrome épileptique le plus fréquent dans cette population a été « l'épilepsie frontale » avec un pourcentage de 32.07% (pour 17 patients) ; suivi de l'épilepsie temporale (22.64% pour 12 patients).

-Le syndrome de Kojewnikow et de Kinsbourne ont représenté le pourcentage le plus faible de la population d'étude (1 patient chacun, soit 1.88%).

-La répartition des patients selon le syndrome épileptique est représentée dans la figure () suivante :

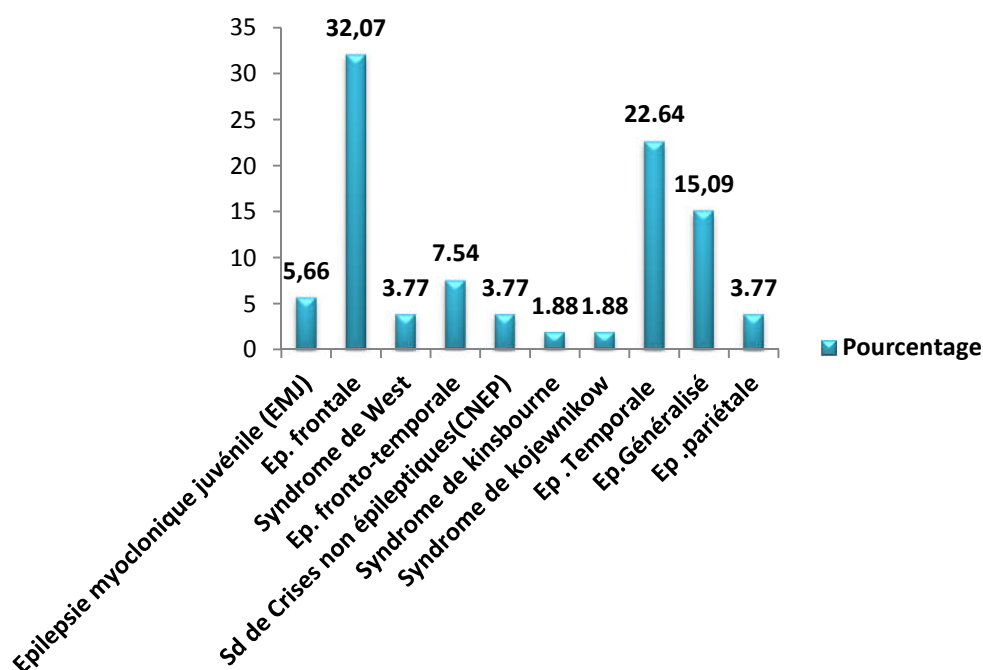


Figure 27 : Répartition des patients selon leur syndrome épileptique.

2.5. Répartition des patients selon leur état psychologique et psychiatrique

-La distribution selon l'état psychologique et psychiatrique de la population étudiée a montré que :

- Plus de la moitié des sujets (32 soit 69.81%) ont présenté un état psychologique et psychiatrique normal; tandis que le reste a manifesté des troubles entre anxiété (13.20%), dépression (également à 11.32%) et autres (5.66%).

La répartition des patients selon l'état psychique et psychiatrique est représentée dans la figure () ci-dessous :

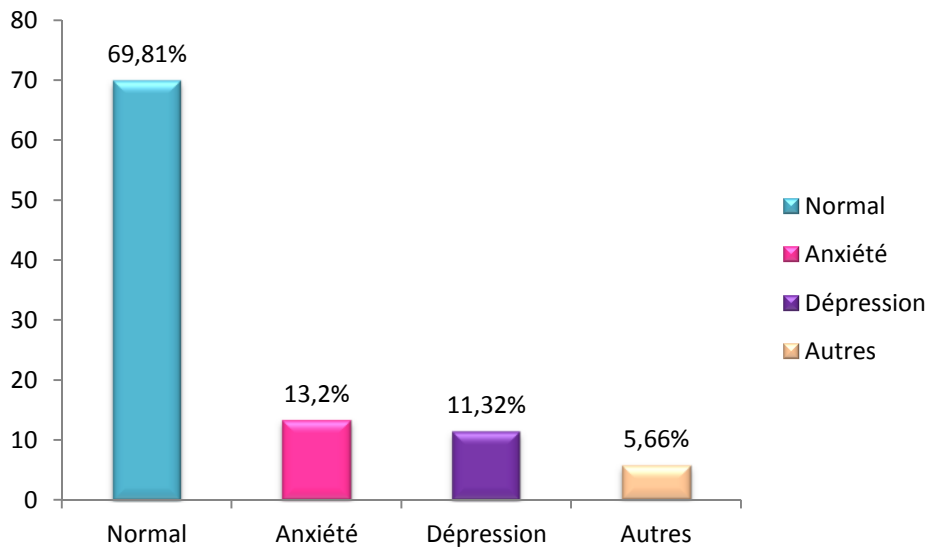


Figure 28 : Répartition des patients selon l'état psychique et psychiatrique.

2.6. Répartition des patients selon l'état des fonctions supérieures et intellectuelles

- Les résultats de cette répartition révèlent que 75% de nos sujets épileptiques ont présenté des troubles des fonctions supérieures et intellectuelles contre 25% sans anomalies.

-La répartition des patients selon la présence ou non de troubles des fonctions supérieures et intellectuelles est représentée dans la figure () suivante :

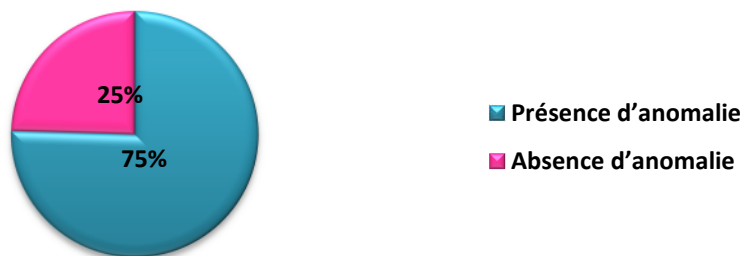


Figure 29 : Répartition des patients selon la présence d'anomalie dans les fonctions supérieures et intellectuelles.

2.7. Répartition des patients selon la nature des troubles des fonctions supérieures et intellectuelles

-D’après les résultats de cette répartition nous avons pu observer ceci :

- Plus de la moitié de la population étudiée (30 patients soit 56.60%) souffre de troubles mnésiques.
- Des troubles de concentration ainsi qu’un retard mental ont été enregistrés en second lieu avec un même taux de 18.86%.
- Un pourcentage de 9.43% (5 patients) a présenté des troubles de langage.
- Les troubles de comportement ont été enregistrés chez 3 patients (5.66%).
- Un pourcentage de (1.88%) a présenté d’autres troubles des fonctions supérieures et intellectuelles entre : troubles d’équilibre, troubles de sommeil et hallucinations.

La répartition des patients selon la nature d’anomalie des fonctions supérieures et intellectuelles est présentée dans la figure () ci-dessous:

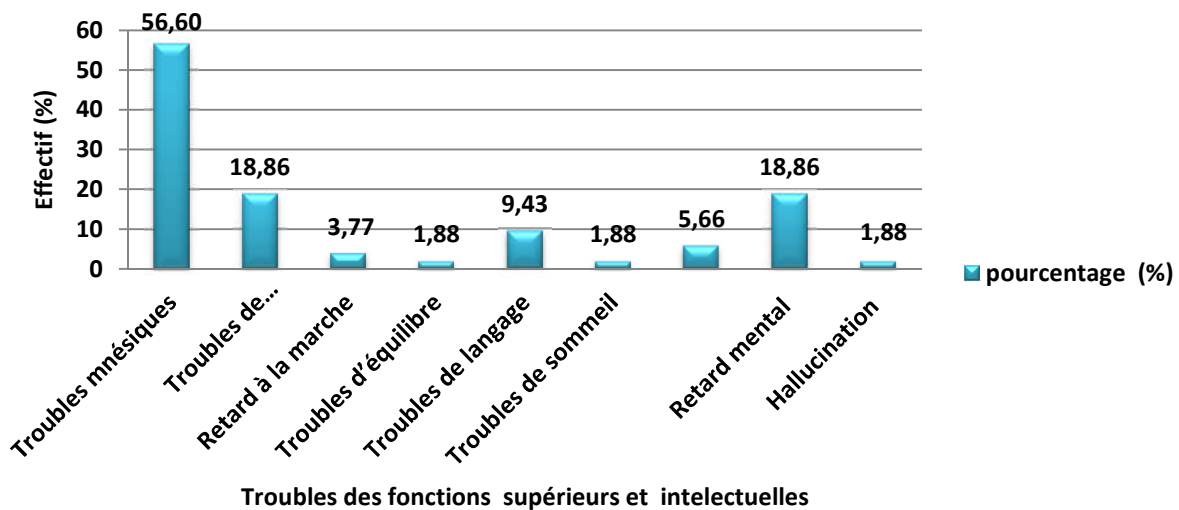


Figure 30 : Répartition des patients selon la nature des troubles des fonctions supérieures et intellectuelles

2.8. Répartition des patients selon qu’ils présentent ou non des facteurs favorisant la survenue des crises épileptiques

Les résultats de cette répartition révèlent que près de la moitié des épileptiques (40%) présentent au moins un facteur favorisant le déclenchement des crises épileptiques

La répartition des patients selon qu’ils présentent ou non des facteurs favorisant la survenue des crises épileptiques est représentée dans la figure () ci-dessous :

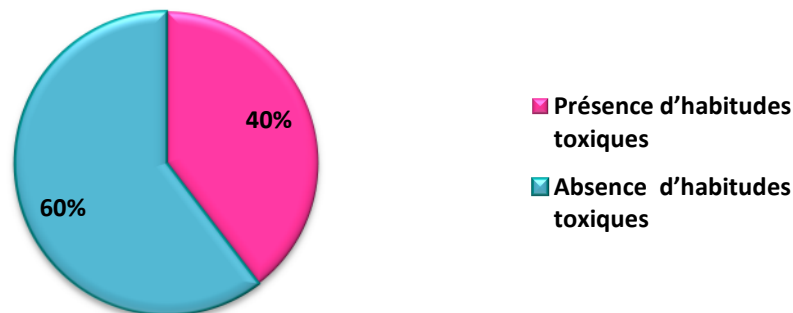


Figure 31 : Répartition des patients qu'ils présentent ou non des facteurs favorisant la survenue de crises épileptiques.

2.8. Répartition des patients selon le type du facteur auquel ils sont exposés :

Des résultats de cette répartition, nous avons noté les points suivants :

- Les taux de consommation des substances addictives, alcool, tabac et chique par nos patients ont été respectivement comme suit : 15.09%, 3.77% et 15.09%, tout en sachant qu'un seul patient peut être consommateur de deux ou de trois substances à la fois.
- Près de 40% des patients ont présentés des habitudes quotidiennes fréquentes, entre manque de sommeil (à un taux de 30.18%) et exposition à des stimulants lumineux (9.43%): écrans TV, PC, téléphones, jeux vidéos, etc.

La répartition selon le type du facteur favorisant auquel sont exposés les patients épileptiques est représentée dans la figure () ci-dessous :

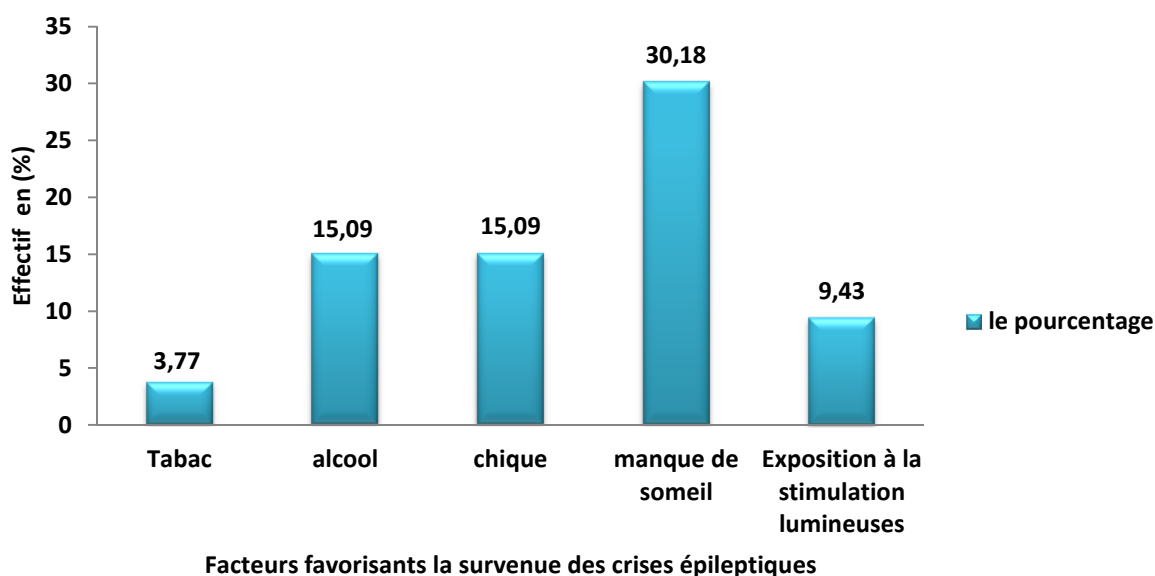


Figure 32 : Répartition des patients selon le type des facteurs favorisant la survenue des crises épileptiques.

3. Traitement antiépileptique de la population d'étude

3.1. Répartition des patients selon la mono ou la poly thérapie AE en cours

Nos patients ont été traités par : Acide valproïque, Carbamazépine, Phénobarbital en monothérapie ou en polythérapie (des associations entre ces molécules de première génération déjà citées ou avec des molécules de deuxième génération, fréquemment la Lamotrigine et le Lévitiracétam et à un degré moindre le Clonazépam et la Vigabatrine.

Suite à cette répartition, il convient de noter que :

- Une poly thérapie AE a été utilisée pour le contrôle de plus de moitié des patients de la population d'étude (55.14%).
- Un peu plus d'un tiers (37.73%) des patients sont soumis à une monothérapie AE.

La répartition des patients selon la mono ou la polythérapie AE en cours est représentée dans la figure ci-dessous :

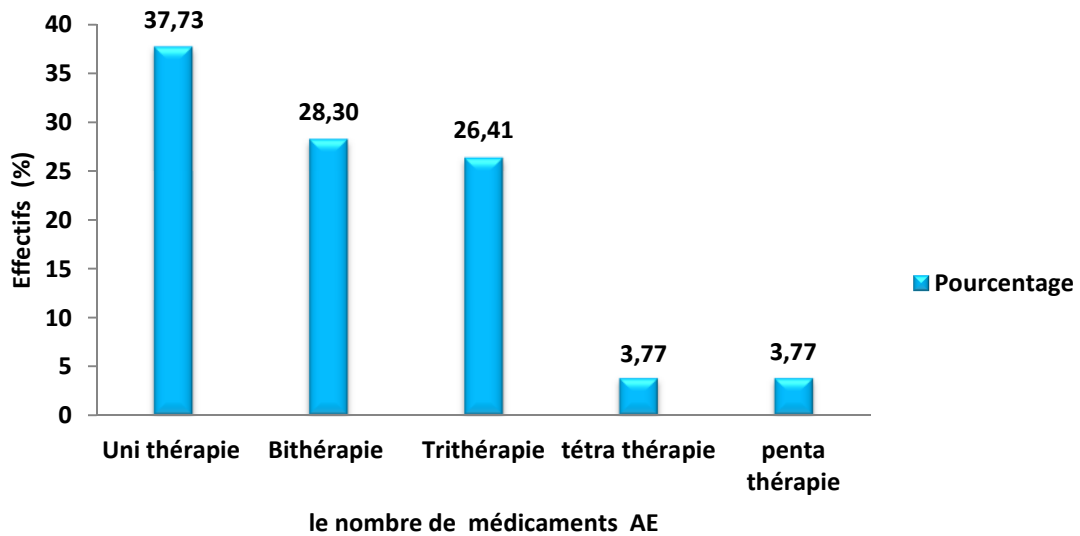


Figure 33: Répartition des patients selon la mono ou la poly thérapie en cours.

3.2. Répartition des patients sous monothérapie selon la spécialité pharmaceutique

- Les patients traités par la Carbamazépine en monothérapie constituent à eux seuls 18.86% de l'ensemble des épileptiques étudiés.

-L'acide valproïque vient en second lieu avec un pourcentage de 15.09%.

-Deux, patients (soit 3.77%) seulement sont traités par le phénobarbital en monothérapie.

La répartition des patients sous monothérapie AE selon la spécialité pharmaceutique est représentée la figure () suivante :

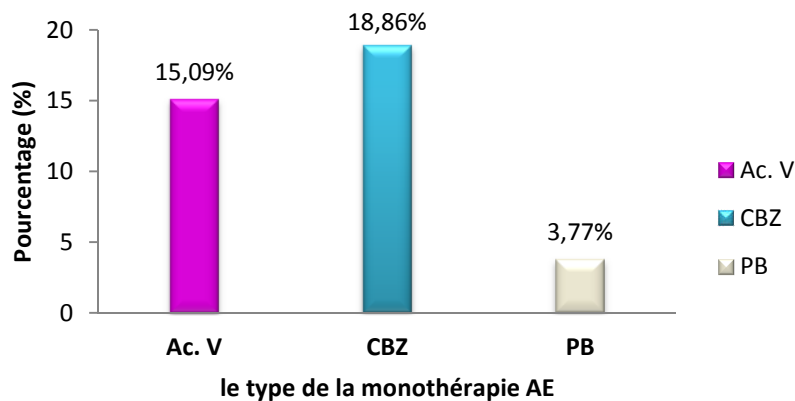


Figure 34 : Répartition des patients selon le type de leur monothérapie AE.

3.4. Répartition des patients selon la présence d'effets indésirables cliniques (EIC)

Cette répartition a montré que la majorité des patients (75%) ont présenté des effets indésirables cliniques.

La répartition des patients selon la présence ou non d'effets indésirables clinique est représentée dans la figure () ci-dessous :

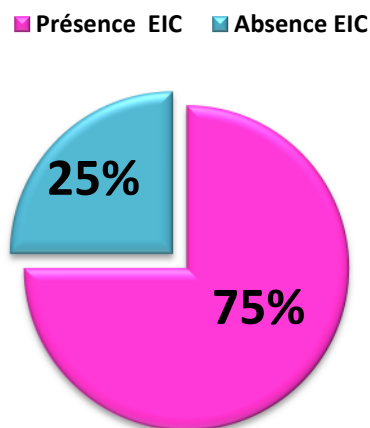


Figure 35 : Répartition des patients selon la présence ou non d'EIC.

3.5. Répartition des patients selon la nature des effets indésirables cliniques présentés

Nous avons observé que les effets indésirables cliniques les plus fréquents chez les patients sont : Nervosité, somnolence, stress et céphalées respectivement aux pourcentages suivants: 28.30%, 22.75%, 22.54%, et 11.32%.

D'autres effets ont également été notés à des taux plus faibles, à savoir des troubles digestifs, perte et gain de poids, agitation, lenteurs, etc.

La répartition des patients selon les effets indésirables est représentée dans la figure () suivante :

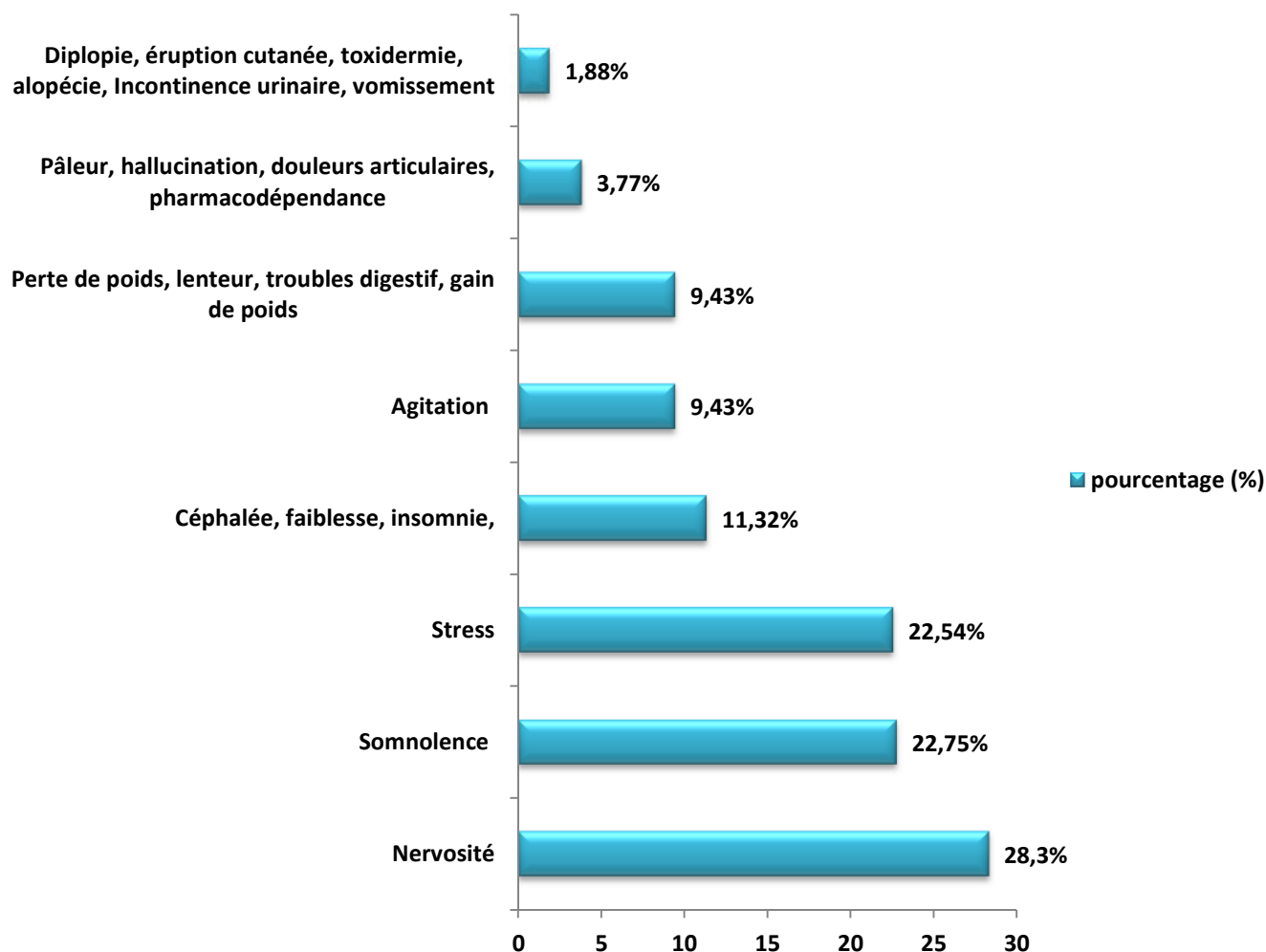


Figure 36 : Répartition des patients selon la nature des effets indésirables cliniques.

3.6. Répartition des patients selon la présence ou non d'effets indésirables biologiques

- Il paraît que seulement 13% de l'ensemble des patients épileptiques ont présenté des effets indésirables biologiques.
- Quatre patients (soit 8%) n'ont pas fait leurs bilans biologiques.

La répartition des patients selon la présence ou non d'effets indésirables biologiques est représentée dans la figure () :

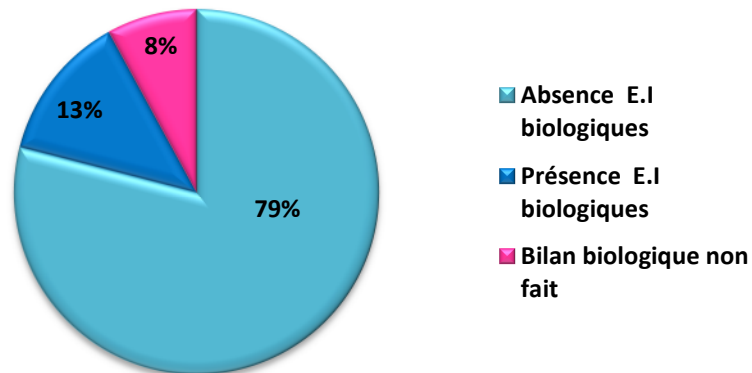


Figure 37: Répartition des patients selon la présence ou non d'effets indésirables biologiques

3.7 : Répartition des patients selon la nature des effets indésirables biologiques présentés

-L'élévation des YGT a constitué l'effet indésirable biologique le plus fréquent chez les patients épileptiques étudiés avec un taux de 57.16% parmi ceux ayant présentés des EIB, soit donc 7.55% de l'ensemble de la population d'étude.

La répartition des patients selon la nature des effets indésirables biologiques est représentée dans la figure () suivante :

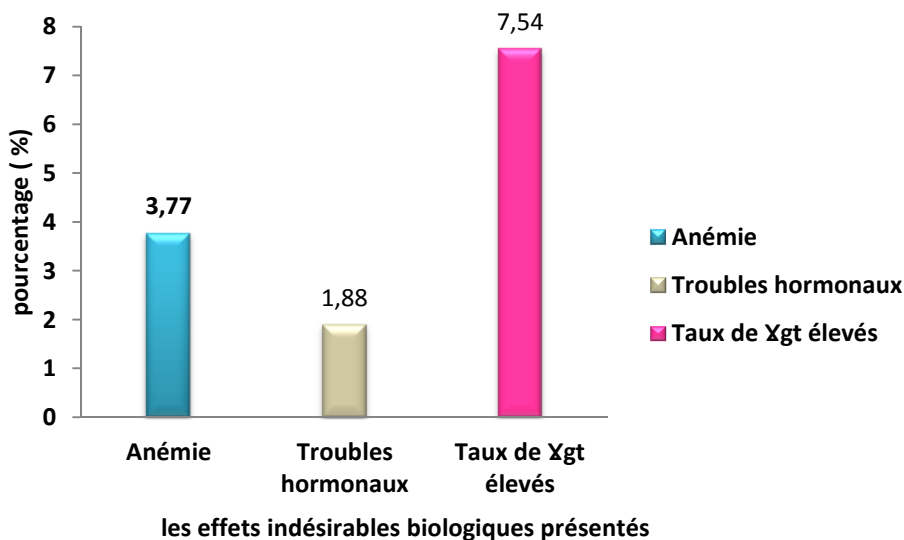


Figure 38 : Répartition des patients selon la nature des effets indésirables biologiques.

4 .Répartition des patients selon l’observance du traitement

4.1. Selon la notion d’oubli du traitement :

- Nous avons noté à partir de cette répartition qu’il existe une notion d’oubli chez près de la moitié de nos patients (23, soit un pourcentage de 47%).

La répartition des patients selon la notion d’oubli de traitement est représentée dans la figure () ci-dessous :

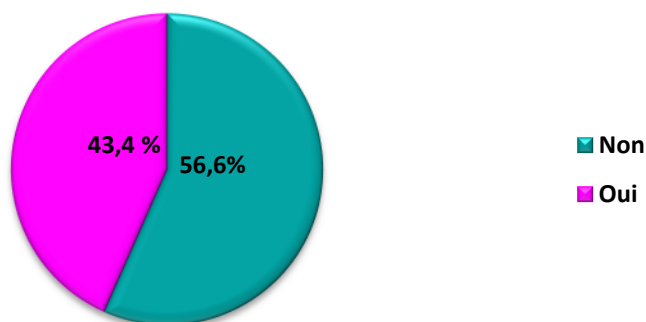


Figure 39: Répartition des patients selon l’oubli ou non du traitement.

4.2. Répartition des patients selon la conduite à tenir en cas d’oubli

Parmi les 23 patients ayant tendances à l’oubli de leurs traitements, 21 patients réclament poursuivre normalement leurs doses prochaines tandis que, deux patients procèdent à des conduites erronées de telle façon à ce que l’un d’entre eux (3.84%) a doublé la dose et l’autre (3.84%) a rattrapé la moitié de la dose.

La répartition des patients selon la conduite à tenir en cas d’oubli est représentée dans la figure (40) suivante :

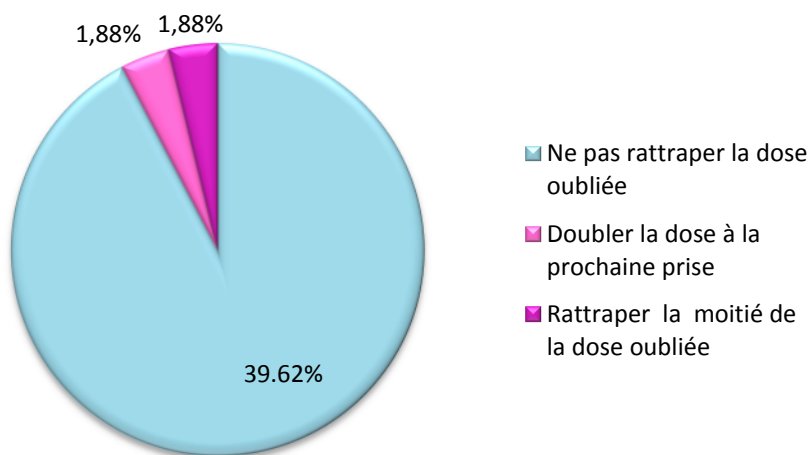


Figure 40 : Répartition des patients selon la conduite à tenir en cas d’oubli.

4.3. Répartition des patients selon le respect de la posologie

La répartition des patients selon le respect de posologie a montré que seulement 3 patients (soit un taux de 5.66%) ont eu tendance à commettre des erreurs de posologie.

La Répartition des patients selon le respect de la posologie est représentée dans la figure (41) ci-dessous :

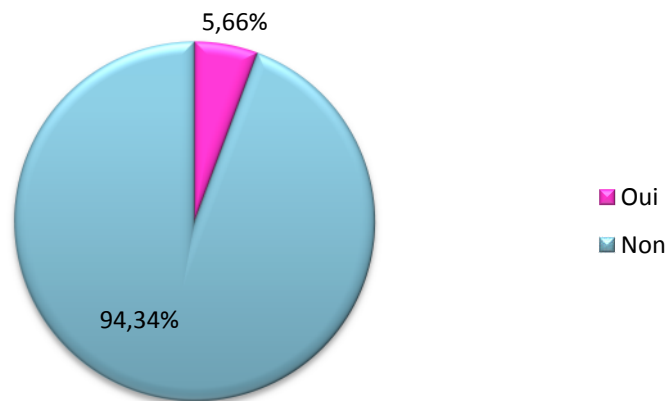


Figure 41 : Répartition des patients selon la présence ou non d'erreur de posologie.

3.3. Répartition des patients selon le gérant du traitement AE

La distribution des patients selon le gérant des prises médicamenteuses a montré que plus de la moitié des patients (36 patients soit 68%) gèrent eux-mêmes leur prises ; tandis que chez 17 patients seulement (soit 32%) la prise du traitement est gérée par des tierces personnes.

La répartition des malades selon le gérant des traitements est représentée dans la figure () suivante :

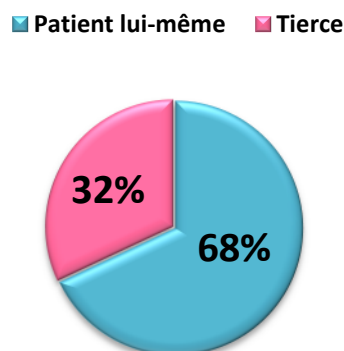


Figure 42: Répartition des patients selon le gérant des prises médicamenteuses.

4.4. Répartition des patients selon la présence ou non d’une pharmaco-résistance

La distribution des patients selon la présence ou non d’une résistance à la thérapie antiépileptique a montré que seulement 10 d’entre eux (soit 18.86%) ont été pharmaco-résistants.

La répartition des patients selon la présence de la pharmaco résistance est représentée dans la figure () ci-dessous :

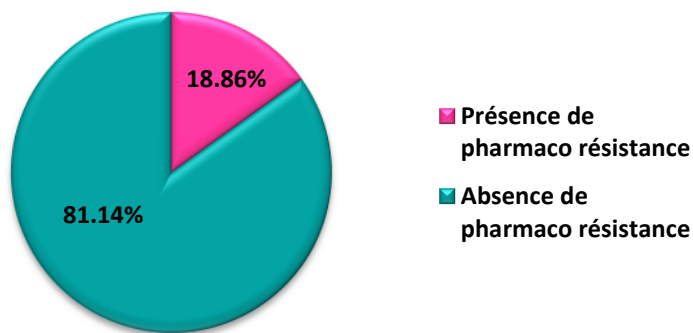


Figure 43: Répartition des patients selon la présence ou non d’une pharmaco-résistance.

4.5. Répartition des patients selon la présence ou non de pathologies associées

Nous avons constaté de cette répartition que plus de la moitié de nos sujets (51%) ont présenté des pathologies associées.

La répartition des patients selon la présence ou non de pathologies associées est représentée dans la figure () ci-dessous :

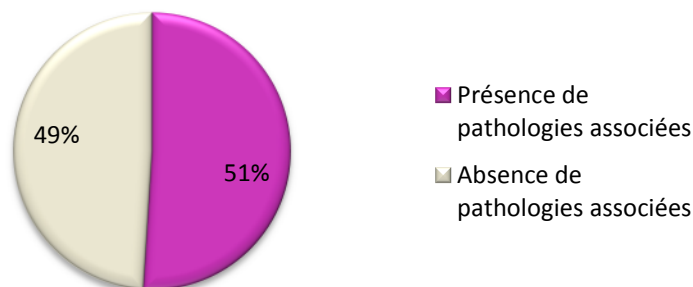


Figure 44 : Répartition des patients selon la présence ou non de pathologies associées.

4.6. Répartition des patients selon la nature des pathologies associées présentées

Nos patients épileptiques ont présenté différentes pathologies associées dont la dépression et l’anxiété ont constitué les entités les plus élevées avec un pourcentage de 11.32% chacune. L’arthrose a occupé la seconde position avec un taux de 7.54% (pour un effectif de 4 sujets) ; l’HTA et le diabète ont succédé respectivement avec les taux suivants : 5.66%et 3.77%.

La répartition des patients selon la nature des maladies associées est représentée dans la figure () suivante :

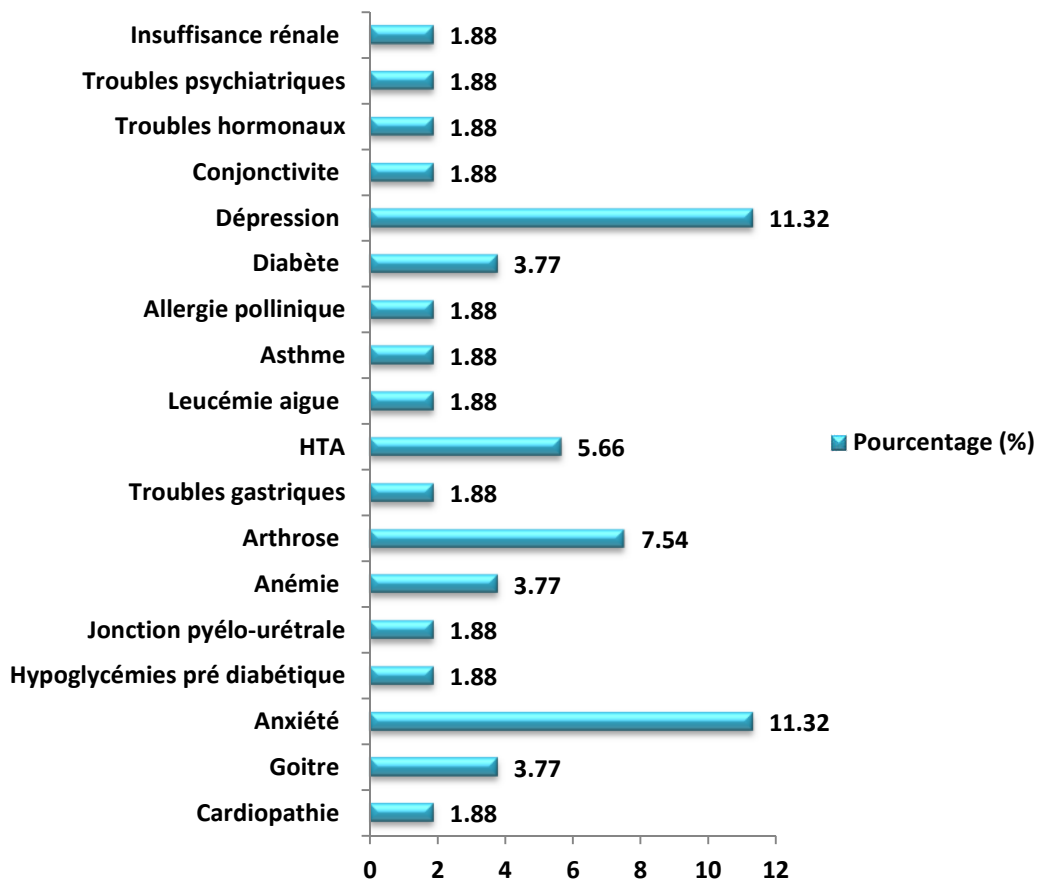


Figure 45: Répartition des patients selon la nature de la pathologie associée.

4.7. Répartition des patients selon les traitements associés

La répartition des patients selon les traitements associés est représentée dans la figure () suivante :

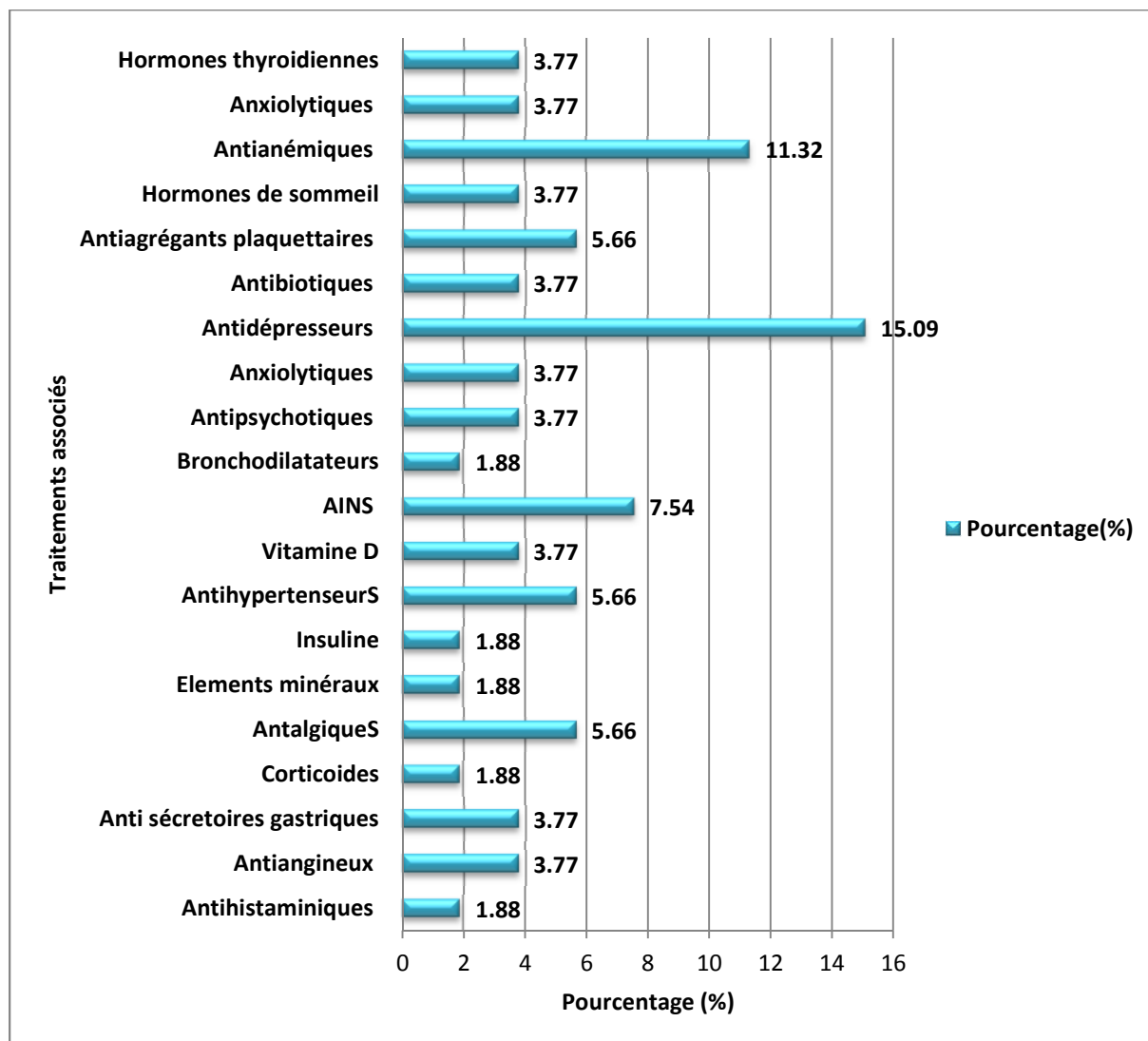


Figure 46 : Répartition des patients selon les traitements associés

4.8. Répartition des patients selon la prise de traitement sans avis médical

Parmi les 53 patients seulement 38 % ont pris de médicaments sans avis médical.

La répartition des patients selon la prise de traitement sans avis médical est représentée dans la figure () suivante :

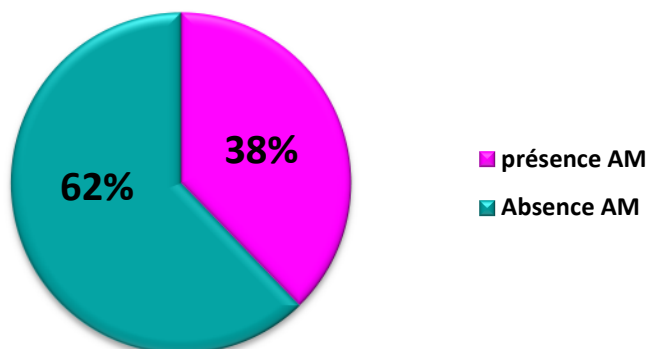


Figure 47 : Répartition des patients selon la présence d’automédication.

4.9. Répartition des patients selon le type de médicament pris sans avis médical

Parmi les 53 patients, un tiers de la population (18patients) ont pris des analgésiques (paracétamol) (33.96%).

La répartition des patients selon le médicament pris sans avis médical est représentée dans la figure () suivante :

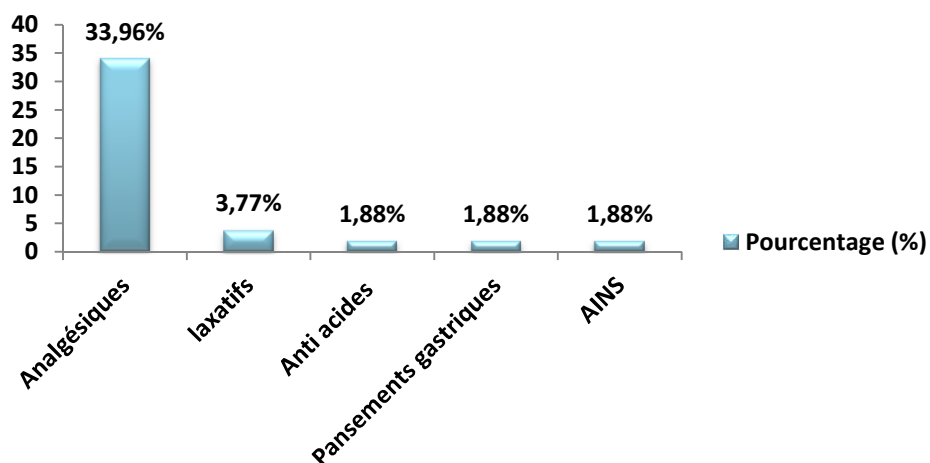


Figure 48: Répartition des patients selon le type de médicament pris sans avis médicale.

4.10. Répartition des patients selon la notion d’hospitalisation

Nos résultats ont montré que 34 patients (soit 64%) ont été déjà hospitalisés.

La répartition des patients selon la notion d'hospitalisation est représentée dans la figure () suivante :

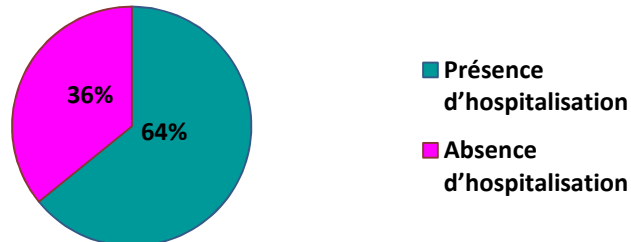


Figure 49 : Répartition des patients selon la notion d'hospitalisation.

4.11. Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation

Nos résultats montrent que parmi les 53 patients, 9 d'entre eux (soit 16.98%) ont été hospitalisés pour des crises épileptiques.

La répartition des patients selon le motif d'hospitalisation est présentée dans la figure () suivante :

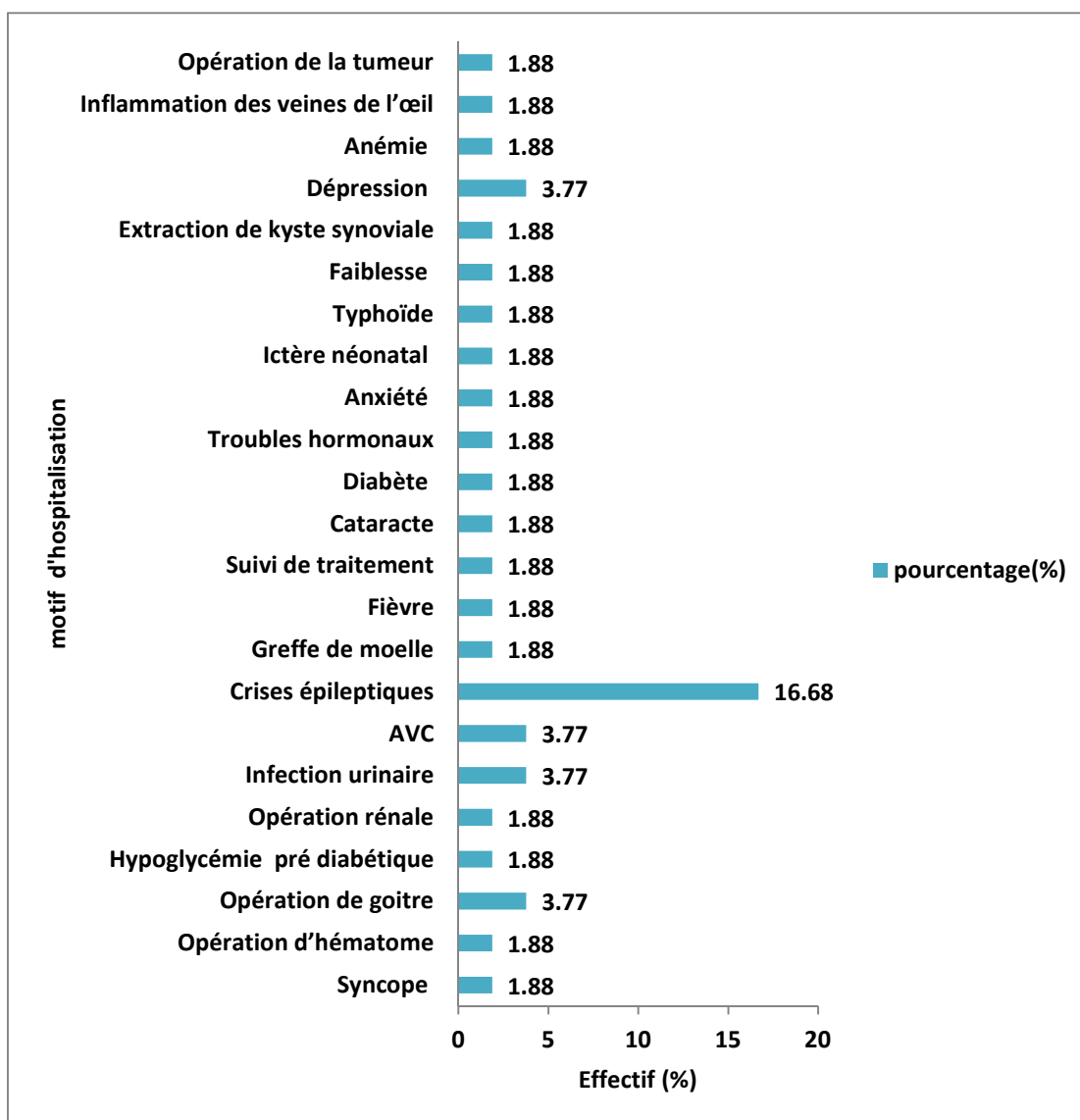


Figure 50: Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation.

4.12. Répartition des patients selon le nombre d'hospitalisation

Plus d'un tiers (19 patients) de notre population a été hospitalisée une seule fois (soit 53.84%).

La répartition des patients selon le nombre de fois hospitalisé est présentée dans la figure () suivante :

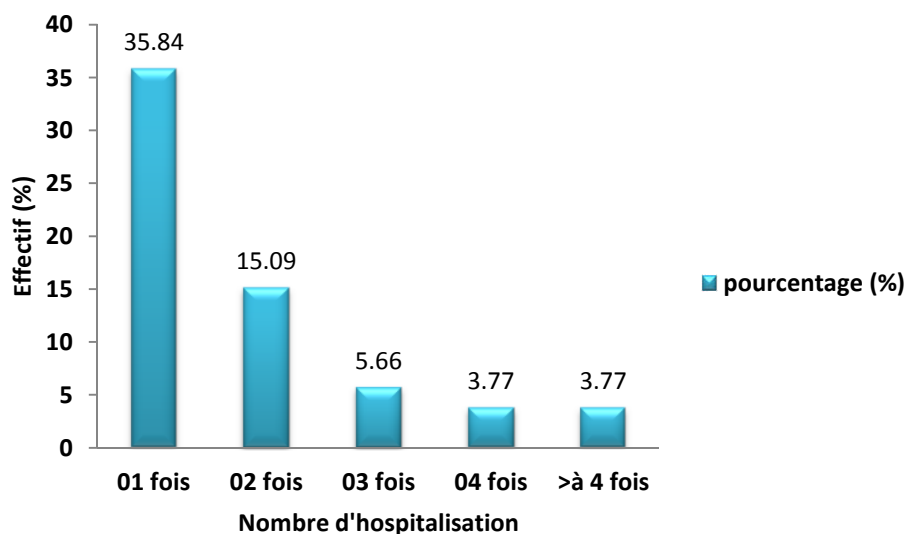


Figure 51: Répartition des patients selon le nombre d'hospitalisation.

4. Dosage sérique des antiépileptiques

4.1. Répartition des patients selon le motif de demande de dosage sérique

Les patients pour lesquels le dosage sérique des AE a été effectué ont présenté différents motifs de STP. La vérification de l'observance thérapeutique a constitué le motif le plus fréquent avec un taux de 50.94% (soit la moitié des patients sélectionnés). La surveillance de la toxicité des AE a été la deuxième indication du STP pour 39.62% des patients.

La surveillance des effets secondaires et des interactions médicamenteuses ont succédé respectivement aux taux suivants : 24.52% et 13.20%.

La répartition des patients selon le motif de demande du suivi thérapeutique est représentée dans la figure () suivante :

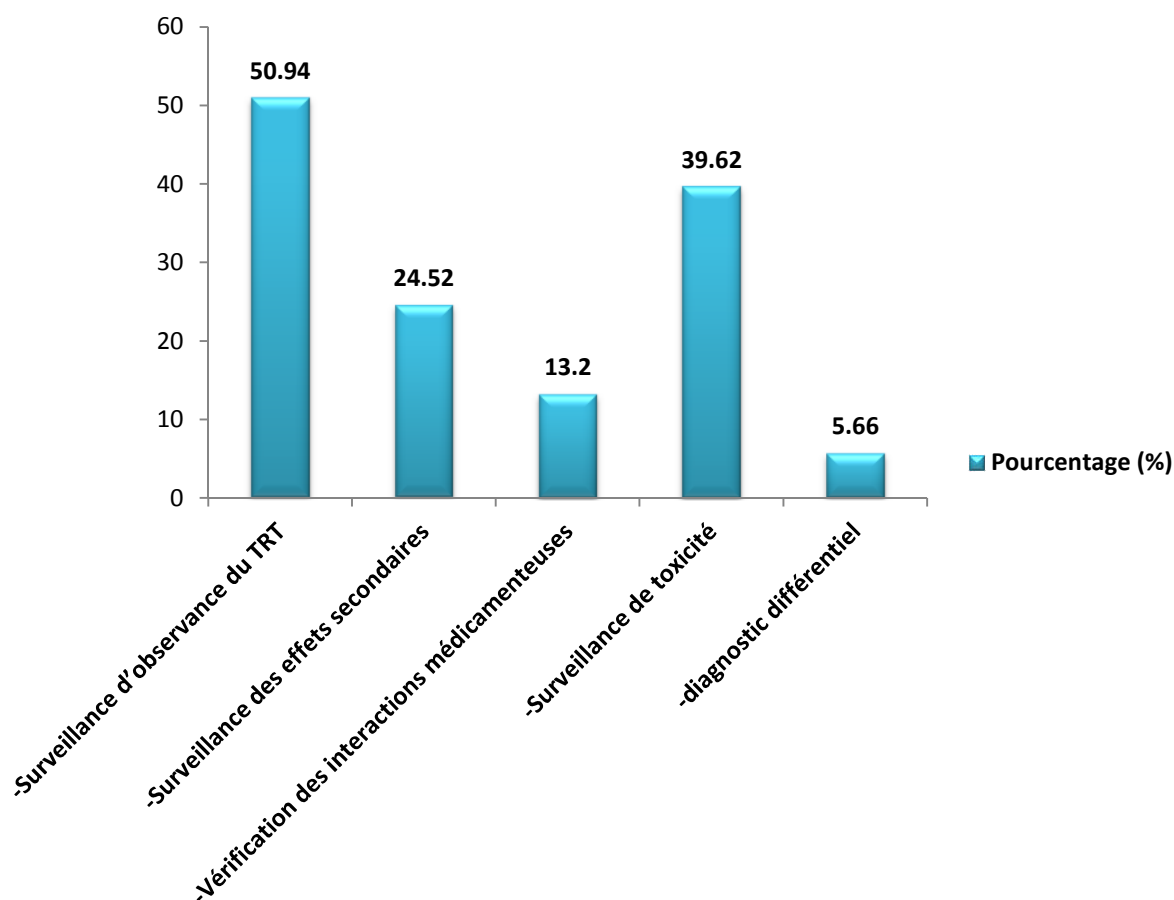


Figure 52 : Répartition des patients selon le motif du STP.

5. Résultats de dosage des antiépileptiques

Selon les normes du laboratoire de toxicologie du CHU Tizi-Ouzou, les intervalles thérapeutiques des concentrations sériques des trois médicaments concernés (Acide valproïque, Carbamazépine et Phénobarbital) ainsi que les valeurs de sous-dosage, surdosage et toxicité correspondantes sont comme suit :

➤ **Acide valproïque :**

- Intervalle thérapeutique : [50-100 μ g/ml].
- Sous-dosage : <50 μ g/ml
- Surdosage : [100-150 μ g/ml]
- Toxicité : >150 μ g/ml

➤ **Carbamazépine :**

- Intervalle thérapeutique : [6-12 μ g/ml], prise seule et [4-8 μ g/ml] en association.
- Sous-dosages : < 6 μ g/ml, prise seule et < 4 μ g/ml.

-Surdosage : $12\mu\text{g/ml}$ >, prise seule et $6\mu\text{g/ml}$ >, en association.

➤ **Phénobarbital :**

-Intervalle thérapeutique : [$15\text{-}40\mu\text{g/ml}$]

-Sous-dosage : $< 15\mu\text{g/ml}$

-Surdosage : [$40\text{-}50\mu\text{g/ml}$]

-Toxicité : $> 50\mu\text{g/ml}$.

-Les taux sériques de l'acide valproïque chez nos patients ont enregistré 8 sous-dosages pour les patients : 1, 2, 8, 11, 17, 21, 28, 38, 45, 47 et 52 dont trois valeurs étaient légèrement basses, il s'agit des patients 2 et 11 et 45 ayant eu respectivement : $48.58\mu\text{g/ml}$, $47.84\mu\text{g/ml}$ et $46.35\mu\text{g/ml}$.

-Un seul surdosage a été noté ($115.69\mu\text{g/ml}$) chez le patient 42.

-Les taux sériques de la carbamazépine ont enregistré 7 sous-dosages pour les patients : avec des 16, 24, 33, 37, 39, 51, 52 dont les valeurs des patients 16, 24, 33 et 37 sont légèrement basses, il s'agit des valeurs suivantes $3.85, 3.77, 5.55, 5.33, 5.50, 0.3 \mu\text{g/ml}$.

-Les taux sériques du phénobarbital ont enregistré un (01) surdosage avec le patient 52 avec une valeur de 45.2 et 07 sous-dosages, pour les patients : 5, 8, 12, 14, 19, 22, 38 dont une seule valeur légèrement basse, notée pour le patient 8 ($12.3\mu\text{g/ml}$).

Les résultats de dosage des antiépileptiques sont représentés dans le tableau () ci-dessous :

Tableau 14 : Résultats du dosage sérique des antiépileptiques : Acide valproïque, Carbamazépine et Phénobarbital.

Patients	Acide valproïque		Carbamazépine		Phénobarbital	
	Posologie (mg/kg/j)	Résultats de dosage ($\mu\text{g/ml}$)	Posologies (mg/kg/j)	Résultats de dosage ($\mu\text{g/ml}$)	Posologie (mg/kg/j)	Résultats de dosage ($\mu\text{g/ml}$)
1	1000	25.53	/	/	/	/
2	1500	48.58	1200	4.65	200	31.7
3	400	58.48	/	/	/	/
4	/	/	/	/	100	18
5	/	/	1200	5.91	25	3.9
6	460	66.83	/	/	/	/
7	1000	88.40	/	/	/	/
8	500	32.04	600	5.62	25	12.3
9	/	/	800	6.38	/	/

10	1000	81.88	/	/	/	/
11	1000	47.84	800	5.41	/	/
12	/	/	/	/	100	6.8
13	/	/	1000	7.02	/	/
14	/	/	1200	5.66	50	5.1
15	460	60.28	/	/	/	/
16	1500	84.04	1200	3.85	/	/
17	1000	41.51	/	/	/	/
18	/	/	600	6.68	/	/
19	/	/	600	6.41	100	9.1
20	1500	89	/	/	/	/
21	1500	33.72	800	4.30	/	/
22	/	/	1200	7.20	50	6.8
23	1000	/	1400	5.74	/	/
24	1000	50.27	1200	3.77	/	/
25	/	/	1200	6.66	/	/
26	/	/	1200	4.76	200	27.9
27	3000	77.59	1600	5.38	200	---
28	1000	43.89	/	/	/	/
29	/	/	1000	6.5	/	/
30	750	72.92	/	/	200	---
31	/	/	800	6.23	/	/
32	/	/	1000	5.75	150	24.4
33	/	/	600	5.55	/	/
34	1500	84.51	/	/	100	33.1
35	/	/	800	6.48	/	/
36	/	/	600	6.36	/	/
37	/	/	800	5.33	/	/
38	1000	9.52	800	5.04	50	7.2
39	/	/	400	2.4	/	/
40	/	/	1000	6.34	/	/
41	/	/	1200	6.90	50	---
42	1250	115.69	/	/	/	/
43	240	68.84	/	/	/	/
44	/	/	800	7.15	/	/
45	250	46.35	800	5.93	/	/
46	/	/	800	---	100	16.1
47	500	35.12	/	/	/	/
48	1000	61.54	/	/	/	/
49	/	/	1000	6.48	/	/
50	/	/	1200	5.05	150	18.3
51	/	/	400	5.50	/	/
52	1500	29.28	400	0.3	100	45.2
53	750	55.03	/	/	/	/

/ : Médicament non pris

--- : Paramètre non dosé

■ : Sous dosage

■ : Surdosage

5.1. Représentation graphique des résultats de dosage de chaque antiépileptique

5.1.1. Acide valproïque

Un sous dosage a été enregistré chez 11 sujets soit (42.30%) parmi les patients prenant l'acide valproïque ; seulement 1 (soit 3.84%) patient a présenté un surdosage ; le reste (14 patients) (soit 53.84%) ont enregistré des valeurs dans les normes.

Les résultats de dosage d'acide valproïque sont représentés dans la figure () Suivante :

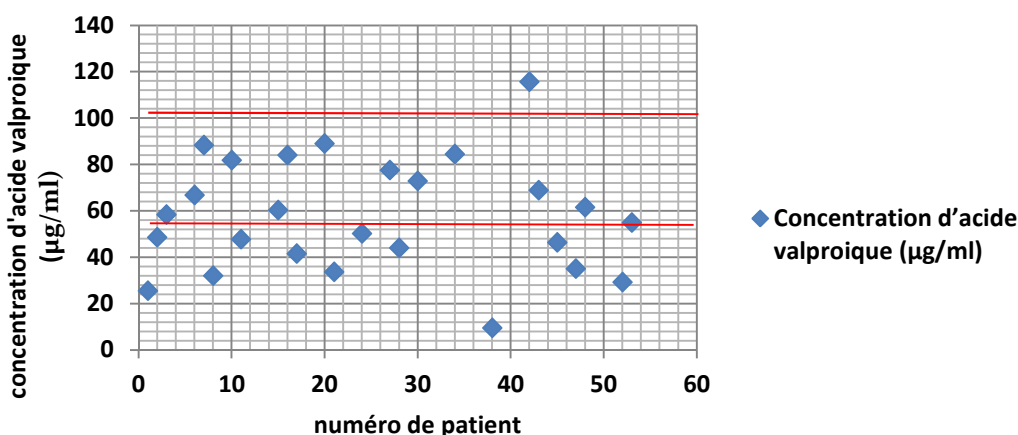


Figure 53: Représentation des résultats de dosage d'acide valproïque

5.1. 2.Carbamazépine :

5.1.2.1. Carbamazépine prise seule

Parmi les 15 patients qui prennent la Carbamazépine seule, un sous dosage a été enregistré Chez 04 patients (26.66%), tandis les 11 autres valeurs ont été dans les normes (soit 73.33%).

Les résultats de dosage de carbamazépine prise seule sont représentés dans la figure () suivante :

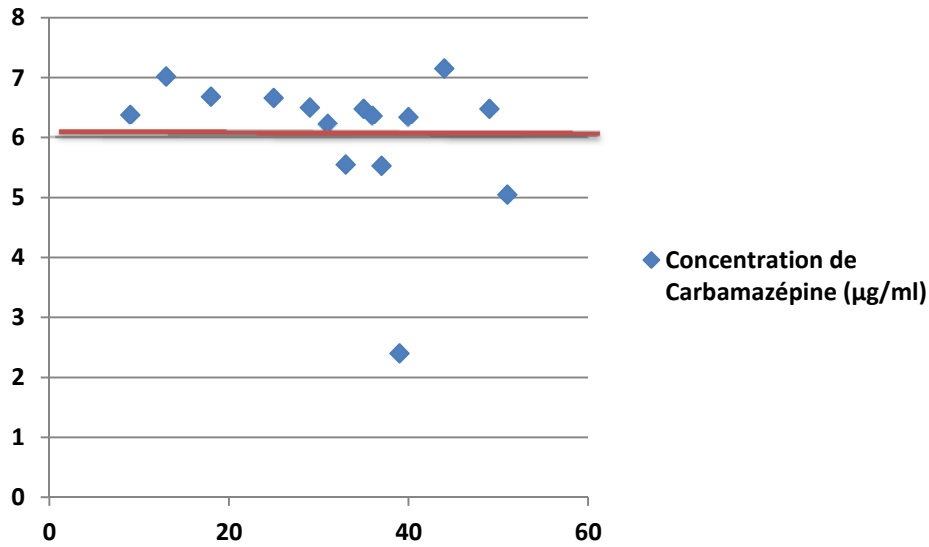


Figure 54 : Répartition des patients selon les résultats de dosage de Carbamazépine prise seule.

5.1.2.2. Carbamazépine pris en association

Un sous dosage été enregistré chez 03 patient (soit 15.78%), le reste (16 patients) a présenté des valeurs dans les normes (soit 84.21%).

Les concentrations plasmatiques de Carbamazépine pris en association sont représentées dans la figure () suivante :

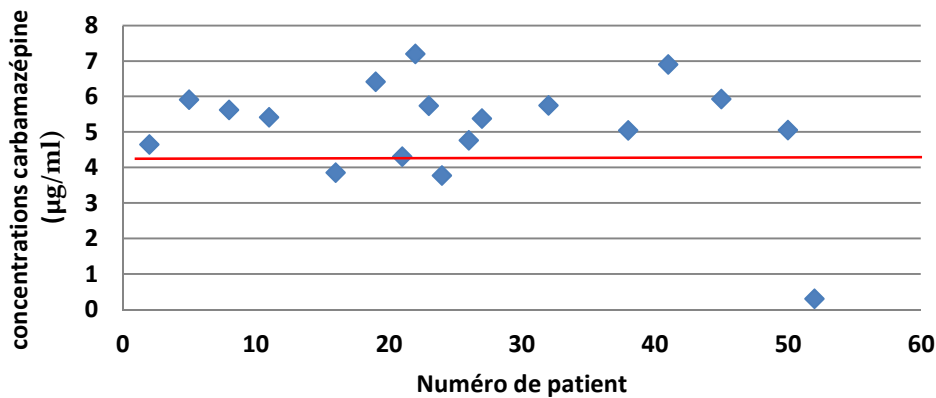


Figure 55: Représentation des résultats de dosage de Carbamazépine pris en association.

5.1.3. Phénobarbital

Parmi les 15 patients chez lesquels le dosage de Phénobarbital a été effectué, un sous dosage a été enregistré chez 07 patients (46.66%), un seul surdosage a été enregistré chez un patient (soit 6.66%), tandis que le reste 07 patients ont eu des valeurs dans les normes (soit 46.66%).

Les résultats de dosage sont représentés dans la figure () suivante :

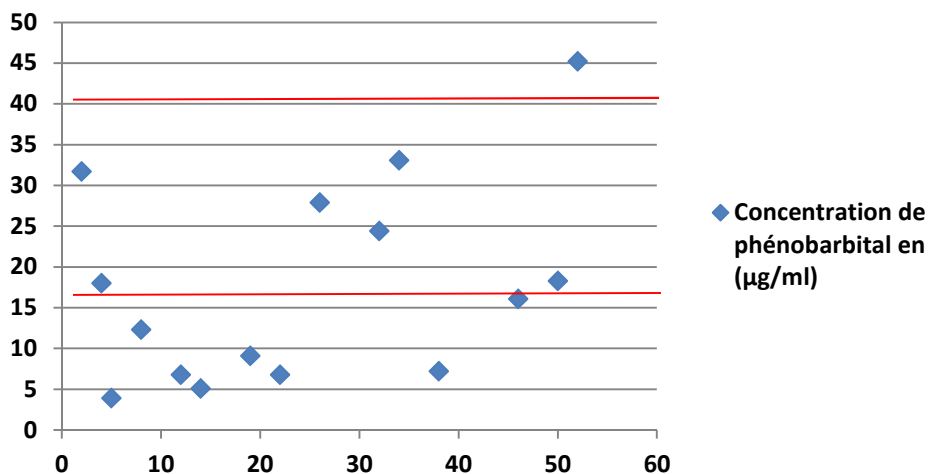


Figure 56: Représentation des résultats de dosage de Phénobarbital

5.2. Etude de corrélation entre les posologies et les concentrations obtenues de chaque antiépileptique

5.2.1. Acide valproïque

L'étude de corrélation entre les posologies administrés d'acide valproïque chez l'adulte et les concentrations sériques obtenues a donné un coefficient de corrélation ($R^2 = 0.16 \ll 1$) donc il existe une très faible corrélation entre les posologies et les concentrations d'acide valproïque obtenues.

L'étude de corrélation entre les posologies administrées d'acide valproïque chez l'adulte et les concentrations sériques obtenues est représentée dans la figure () ci-dessous :

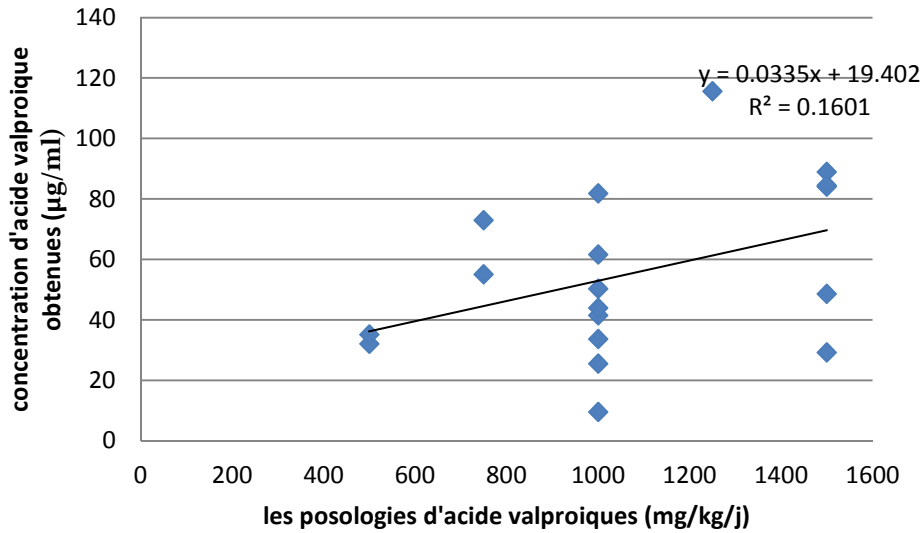


Figure 57 : Etude de corrélation entre les posologies et les concentrations d'acide valproïque obtenues chez l'adulte

5.2.2. Etude de corrélation entre les posologies et les concentrations de Carbamazépine

L'étude de corrélation entre les posologies administrés de Carbamazépine chez l'adulte et les concentrations sériques obtenues a donné un coefficient de corrélation ($R^2 = 0.10 \ll 1$) donc il existe une très faible corrélation entre les posologies et les concentrations de Carbamazépine obtenues.

L'étude de corrélation entre les posologies administrées de Carbamazépine chez l'adulte et les concentrations sériques obtenues est représentée dans la figure (76) ci-dessous :

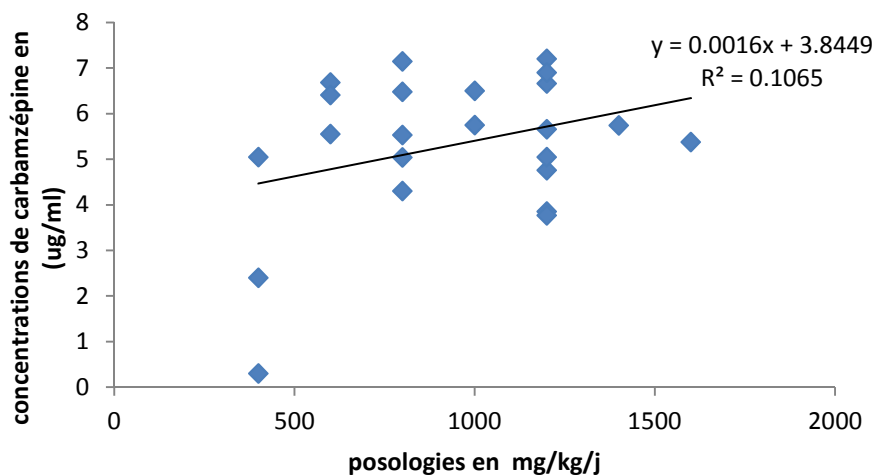


Figure 58: Etude de la corrélation entre les posologies et les concentrations de Carbamazépine obtenues

5.2.3. Phénobarbital

L'étude de corrélation entre les posologies administrés de Phénobarbital chez l'adulte et les concentrations sériques obtenues a donné un coefficient de corrélation ($R^2 = 0.38 \ll 1$) donc il existe une très faible corrélation entre les posologies et les concentrations de Phénobarbital obtenues.

L'étude de corrélation entre les posologies administrées de Phénobarbital et les concentrations sériques obtenues est représentée dans la figure () ci-dessous :

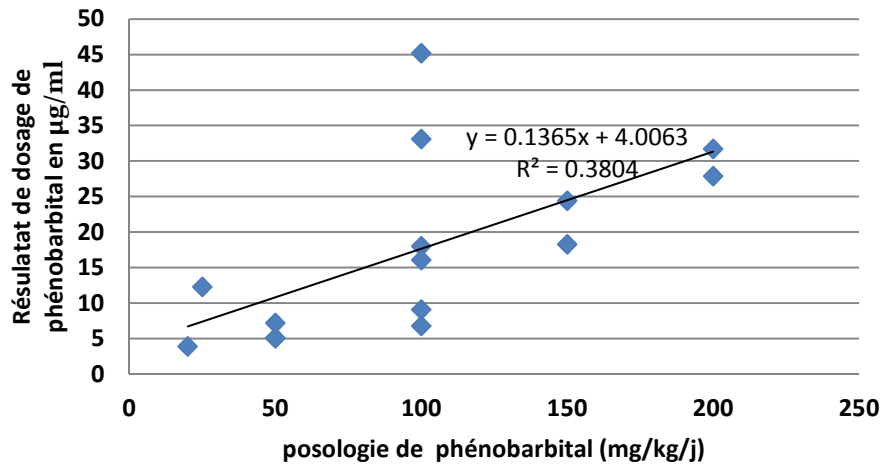
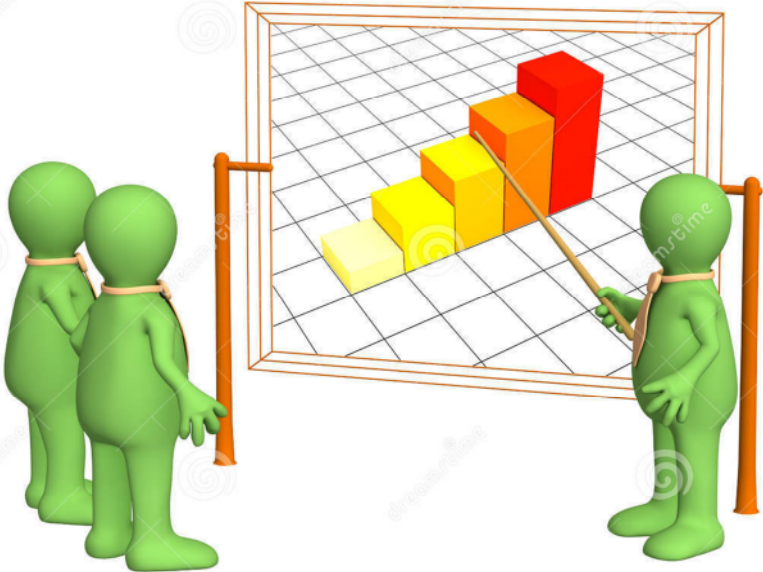


Figure 59 : Etude de corrélation entre les posologies de Phénobarbital et les concentrations obtenues.

Chapitre 3:

Discussion des résultats



1. Biais et limites de l'étude

Plusieurs réserves doivent être formulées concernant les résultats de cette étude :

- ✓ Les patients sur lesquels l'étude a été menée ne représentent pas la population d'épileptiques sur une unité géographique définie (inclusion de malades venant d'autres wilayas, suivi d'autres malades épileptiques par d'autres centres).
- ✓ La sélection des patients a eu pour objectif principal le thème abordé sans tenir compte de certains paramètres cliniques et épidémiologiques.
- ✓ Le dosage des AE ne prend pas en compte l'ancienneté de l'épilepsie choisie.
- ✓ Des difficultés ont été rencontrées lors des prélèvements en raison de l'existence de certaines épilepsies sévères (retard mental, crises pluriquotidiennes, difficultés de déplacements et de la nécessité de réaliser ces prélèvements avant la prise médicamenteuse matinale, chose qui a mené à effectuer un seul prélèvement par patient.
- ✓ Subjectivité des patients quant à fournir certaines informations : telles que les horaires de prises des AE, la fréquence d'oubli ainsi que la réserve quant à parler de leurs souffrances psychologiques et / ou psychiatriques.
- ✓ La période d'étude a été limitée dans le temps (Février 2018- Mai 2018).

2. Discussion des résultats

Notre étude a été de type descriptive transversale et s'est portée sur une population de 53 patients diagnostiqués comme épileptiques et non épileptiques (CNEP), à la consultation spécialisée de l'épileptologie au niveau du service de Neurologie, CHU de Tizi-Ouzou.

L'objectif principal de notre étude est de mettre en évidence l'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique dans la gestion de l'épilepsie chez des patients épileptiques.

En ce qui concerne les données sociodémographiques de notre population d'étude, nos résultats ont montré qu'elle est composée à 64% d'hommes et à 36% de femmes, soit un sexe ratio (H/F) de 1.78, dont l'âge varie de 20 mois jusqu'à 70 ans, avec une moyenne d'âge de 33 ± 16.49 ans. Plus de deux tiers des patients (69.89%) appartiennent à la classe d'âge [20-60 ans].

De ce fait, dans notre échantillon, l'épilepsie touche les deux sexes avec une légère prédominance masculine (64% d'hommes et 36% de femmes), chose qui est en concordance avec les résultats de deux autres études, MEKAOUCHÉ [103] et ATTOUCHE [104] réalisées respectivement sur 150 et 30 patients consultant au même service du CHU Tizi-Ouzou dans les deux dernières années (2016 et 2017) et pour lesquelles les résultats trouvés étaient dans l'ordre : 60% d'hommes contre 40% de femmes [103] et 63% d'hommes contre 60% de femmes [104].

Toutefois, au niveau national, plusieurs autres études ont été menées dans différents CHU (CHU de Tlemcen [105] en 2017, de Bechar [106] en l'an 2012, également dans les pays voisins tel que le Maroc [107], en Afrique de l'Ouest, au Bénin [108] et dans le rapportant toutes cette prédominance masculine. Celle-ci pourrait s'expliquer selon certains auteurs, CALLIXTE et al [109], DEVENDER et al [110] par des phénomènes socioculturels tels qu'une sous-déclaration de la pathologie chez les femmes jeunes en âge de se marier.

Quant à l'âge de notre population d'étude, il paraît que la classe des adultes se révèle la plus dominante avec un pourcentage de 69.89% pour les âges allant de 20 à 60 ans. Ces résultats ne discordent pas avec les données de littérature [1, 14] où l'on estime que l'épilepsie survient plus fréquemment aux âges extrêmes de la vie (enfants, adolescents et sujets âgés) car cela s'explique par le choix des situations où le dosage rapporte plus d'intérêt (mauvaise observance, oublis, diagnostics différentiels, pharmacorésistance avec prise des doses maximales), ce qui nous a amené à sélectionner moins d'enfants dont la majorité ne pose pas de problèmes diagnostics, de suivi thérapeutique, ni de problème de stabilisation de leur épilepsie. Mais aussi la population vieille est moins sélectionnée car l'épilepsie pose moins de problème de suivi tel que les épilepsies d'origines vasculaires, et les posologies sont prescrites à des doses faibles vu leur âge (domaine de la gériatrie).

D'après les résultats de répartition de l'IMC des patients épileptiques, il semble que près de la moitié d'entre eux (47.17%) présentent des valeurs hors normes entre maigreur (11.32%), sur poids (13.20%) et obésité (modérée à 16.98%, sévère à 1.88% et massive à 3.77%).

Une prise de poids par augmentation d'appétit chez les patients épileptiques a souvent été associée au traitement par certains antiépileptiques, particulièrement, l'acide valproïque et à un degré moindre la carbamazépine, c'est ce qu'ont prouvé de nombreuses études rapportées par certains auteurs (FABIENNE. P [111], ASQUIROL [112]). Mais aussi d'autres paramètres sont incriminés telle que la sédentarité (des patients sans profession) et la présence de syndrome dépressif chez certains, voir même l'interdiction de pratiquer certains sports violents chez certains malades.

Concernant la scolarité, sans tenir compte des patients dont l'âge scolaire n'a pas été atteint (4 enfants ont un âge inférieur à 6 ans, soit 7.54% de l'ensemble des malades) et des patients illettrés (13.20%), la répartition des patients selon leur niveau intellectuel révèle que 30.18% des patients n'ont pas dépassé un cycle primaire d'études. Puis, à partir du cycle moyen où le l'on a enregistré un taux de 32.07%, le nombre de patients diminue au fur et à mesure que le niveau d'étude augmente jusqu'à ce que l'on enregistre un nombre de 2 patients seulement à l'enseignement supérieur, soit un taux de 3.77%.

Ces résultats traduisent les échecs scolaires des patients épileptiques qui seraient expliqués par les difficultés d'apprentissage induites à moyen et à long terme par l'altération des fonctions cognitives, à savoir, les troubles de mémorisation, de raisonnement, de langage et

les lenteurs, associées aux syndromes épileptiques des patients, en particulier, les épilepsies temporales et frontales, ainsi qu' à cause des stigmatisations socio-familiales et scolaires auxquelles sont souvent sujets ces patients. [113, 114, 115].

Par ailleurs des études à l'université de Mascara, à l'Ouest d'Algérie (MOHAMED.R ont montré que les difficultés scolaires concernent 50% des patients épileptiques d'âge scolaire. [116]

En effet, le degré de l'échec scolaire est lié au type d'épilepsie, au quotient intellectuel, à l'existence de troubles du comportement et au nombre d'antiépileptiques [117].

En outre, conformément à l'étude : MEKAOUCHE, sus-citée [104], également réalisée à Belloua, l'âge de survenue de l'épilepsie chez nos patients a été plus marqué aux âges extrêmes de la vie, chez les enfants, adolescents et chez les sujets âgés, avec près de la moitié (49.05%) enregistrée entre 0 à 10 ans et plus d'un quart (26.41%) entre 10 et 20 ans ; soit donc, trois quarts de la population (75.46%) avant l'âge de 20 ans .

De même, ces résultats sont conformes aux déclarations du Professeur Moustapha Sadibelouiz, président de la Société Algérienne de Neurologie (SAN) et président de la Ligue Algérienne de lutte Contre l'Épilepsie (LACE), en l'an 2016 [3] estimant que plus de la moitié des épilepsies en Algérie surviennent avant l'âge 20 ans. De plus, diverses sources rapportent cette survenue fréquente de l'épilepsie aux âges extrêmes de la vie. [1, 16, 21, 106].

Les crises épileptiques partielles (ou focales) sont les plus fréquentes chez les patients étudiés avec un taux de 49.05%. Celles-ci, seraient en relation avec les causes de leurs épilepsies qui sont surtout, structurelles (tumeurs, hématomes, sclérose méningée, etc.) et qui semblent les plus impliquées dans ce type de crises [15, 74].

Les crises d'emblée généralisées (affectant simultanément les deux hémisphères cérébraux) viennent en seconde position avec un taux de 37.73%.

Les crises secondairement généralisées occupent la dernière position avec un pourcentage de 13.20%. Celles-ci résultent de la généralisation des crises à début partiel simple ou complexe via les réseaux neuronaux affectant ainsi la totalité du cortex cérébral.

Près de trois quarts (3/4) des patients (69.81%) n'ont pas présenté d'antécédents pathologiques.

L'épilepsie frontale a constitué l'entité la plus dominante des syndromes épileptiques de nos patients avec un pourcentage de 32.07%, suivie par l'épilepsie temporale à un taux de 22.64%. Ces deux résultats sont inverses aux données de littérature où l'épilepsie temporale est considérée comme la plus fréquente de toutes les épilepsies chez l'homme touchant environ 30 millions parmi 50 millions de personnes épileptiques dans le monde [57] suivie par l'épilepsie frontale [60]. Ceci pourrait être expliqué par la petite taille de l'échantillon choisi, n'appartenant pas à une zone géographique bien définie.

Certains de ces syndromes estimés comme rares dans la littérature, tel que celui de Kojewnikow [57], ont été enregistrés à des taux très faibles dans notre étude (un seul cas pour Kojewnikow, soit 1.88/100 %).

L'épilepsie a souvent été considérée comme un facteur de risque supplémentaire de morbidité psychiatrique, en particulier les troubles dépressifs qui lui sont plus fréquemment associés [118]. Ces troubles sont considérés comme majeurs avec les épilepsies temporales d'atteintes cognitives importantes [12, 107].

En étudiant les dossiers des patients, nous avons noté que plus de la moitié de nos épileptiques (69.81%) ont présenté un état psychologique et psychiatrique normal. Cependant, des troubles d'humeur ont bel et bien été retrouvés chez ces patients. Il s'agit plus fréquemment des troubles dépressifs et anxieux qui ont enregistré les taux les plus élevés (11.32% chacun). D'autres troubles psychiatriques ont été trouvés à un taux de (5.66%).

Il paraît que la correspondance entre les cas de troubles psychiatriques diagnostiqués (dépression, anxiété et autres) avec leurs syndromes épileptiques montre que pour la quasi-totalité des patients (soit %), il s'agissait d'épilepsies temporales et frontales. Ceci pourrait s'expliquer par l'implication des aires préfrontales et temporales hippocampiques et amygdaliennes dans la cognition et l'émotion et qui seraient cibles très probables de vulnérabilité émotionnelle, du stress quotidien et des peurs permanentes que vivent ces patients en attendant une survenue prochaine de crises épileptiques, chose qui les rendraient de façon non surprenante sources de perturbations physiologiques et psychologiques [118, 119].

De même, plusieurs études ont rapporté la relation entre l'épilepsie et la dépression, une étude rétrospective, AMINA et al [120], menée sur des patients épileptiques au service de Neurologie du CHU d'Oran, entre décembre 2015 et décembre 2016, a montré que 29.9% d'entre eux, ont porté un diagnostic de dépression. En outre, il paraît que ces cas dépressifs enregistrés ont été significativement associés aux épilepsies temporales et frontales.

Une autre étude, C. VALLEE et al [121], réalisée en 2016 sur 223 patients épileptiques du centre d'épileptologie de Rennes dont le but était d'évaluer l'épidémiologie et les facteurs associés à la dépression chez ces patients, a montré que plus de 22% parmi eux ont présenté un syndrome dépressif. Dans le même contexte la présence de troubles anxieux chez ces patients a été évaluée par rapport à des individus de la population générale de Rennes. Les résultats trouvés ont bien démontré une relation significative entre l'épilepsie et les troubles anxieux qui étaient parfois associés à des idées suicidaires.

Le rôle de la consommation excessive de substances addictives tel que l'alcool et le tabac ainsi que de disposer de certaines habitudes quotidiennes fréquentes lorsqu'on est épileptique à savoir le manque de sommeil, l'exposition prolongée aux stimulants lumineux (écrans télévision, PC, téléphones portables, jeux vidéos, etc.) a bel et bien été documenté dans

plusieurs articles et revues scientifiques comme facteurs favorisant le déclenchement des crises épileptiques. Pour cela, nous avons cherché la présence de ces facteurs chez nos patients. [122, 123, 124].

Nos résultats ont montré que 30.18% des sujets ont présenté le manque de sommeil comme l'habitude quotidienne la plus fréquente. Près de 10% autres se sont réclamés exposés aux écrans de télévision et de téléphones portables de façon prolongée.

La consommation d'alcool et de tabac à chiquer a occupé la première position chez nos patients avec un pourcentage de 30.18% (15.09% chacun). Les fumeurs de tabac industrialisé quant à eux, ont présenté le pourcentage le plus bas (3.77%).

Une étude a été réalisée dans ce sens (Barbara Dworetzky et son équipe [124]), publiée sur la revue "Epilepsy", a montré que les fumeurs risquent 2,6 fois plus que d'autres épileptiques de faire une crise d'épilepsie.

La nature du lien existant entre l'épilepsie et le tabac serait due à la nicotine présente dans ce dernier et qui constitue un ligand des récepteurs nicotiques cholinergiques, se trouvant dans le cerveau et les muscles. On suggère que la nicotine se lie à une sous-unité ($\beta 2$) des récepteurs nicotiques des neurones dopaminergiques situés dans le système limbique (2) et serait à la cause du déclenchement des crises d'épilepsie, surtout que des mutations de ces récepteurs sont à l'origine de certaines formes d'épilepsie, telle que l'épilepsie frontale nocturne autosomique dominante. De plus, une exacerbation des crises a été décrite suite à un sevrage tabagique non substitué ou à la prise de l'hypochloride de bupropion (Zyban^R), qui est un antidépresseur très efficace dans le sevrage tabagique [123].

Une consommation quotidienne d'alcool chez un patient épileptique combinée à un traitement antiépileptique (notamment, le phénobarbital et les benzodiazépines) semble diminuer l'efficacité de ce dernier par augmentation de son élimination favorisant ainsi les récives de crises, avec une majoration de l'effet sédatif des AE [15, 125].

La répartition des patients selon le nombre de médicament antiépileptique pris révèle que 37.73% d'entre eux sont sous monothérapie AE, tandis que les 62.27% restants sont tous sous polythérapie dont 28.30% et 26.41% sont respectivement sous bi et trithérapie.

Les patients sous monothérapie ne présentent pas de pharmaco-résistance.

La répartition des patients selon le type leur monothérapie AE (acide valproïque ou carbamazépine ou phénobarbital) montre que la carbamazépine est la molécule la plus

prescrite en monothérapie (18.86%), ceci serait dû aux épilepsies partielles dominantes dans cette population vu que c'est la molécule indiquée en première intention contre les épilepsies à crises partielles [15, 126, 127].

L'acide valproïque, avec un taux de 15.09% (soit donc 8 patients parmi 53) vient en second lieu dans le traitement en monothérapie de la population étudiée. Ce traitement est indiqué en première intention contre les épilepsies à crises généralisées [15,74, 126]. Ces dernières ont également été enregistrées en deuxième position après les crises partielles chez nos patients.

Le phénobarbital est faiblement prescrit en monothérapie (3.77% de l'ensemble des patients, soit donc, deux patients seulement parmi 53). Ceci pourrait être expliqué par ses nombreux effets indésirables et le phénomène de dépendance fréquent qu'il génère après un traitement à long terme, malgré son large spectre d'action (efficace contre les crises partielles et généralisées de type tonico-clonique) [74,118]. Ceci pourrait témoigner de l'adéquation des monothérapies AE prescrites pour ces sujets vis-à-vis de leurs crises épileptiques.

L'étude de la présence d'effets indésirables cliniques (EIC) chez nos patients et leurs types a révélé que trois quart d'entre eux (75%) en souffraient avec de multiples formes. Ces EIC ont été pour la majorité des malades, des nervosités (28.30%), des somnolences (22.75%) et stress à 22.54% des cas. Des céphalées, des fatigues, une faiblesse, des agitations et des troubles digestifs ont également été notés à des taux moindres. Des réactions cutanées plus ou moins dangereuses telle qu'une toxidermie a été observé chez un patient parmi 53 (1.88%) ainsi que deux cas de pharmacodépendance à l'acide valproïque ont été notés chez deux frères jumeaux atteints d'Epilepsie Myoclonique Juvénile (EMJ), une forme d'épilepsie souvent de bon pronostic mais nécessitant un maintien indéfini du traitement AE [12,14]. Un gain de poids a été enregistré à un taux de 9.43% (soit 5 patients). Une forte teneur en graisse du corps pourrait être à l'origine d'un surdosage voire même une toxicité chez ces patients par augmentation de la pénétration des AE fortement lipophiles tels que le phénobarbital dans le SNC [127].

En 2016, une étude, NEVITT SJ et al [126], réalisée au Royaume Uni sur un groupe de 12 391 patients épileptiques en évaluant des données issues de 77 essais cliniques, a montré que les effets indésirables observés suite au traitement par les médicaments antiépileptiques suivants : acide valproïque, carbamazépine, phénobarbital, lamotrigine, gabapentine, oxcarbazépine, phénytoïne, topiramate, lévitéracétam et le zonisamide étaient : Somnolences,

fatigue, maux de tête ou migraines, troubles gastro-intestinaux (maux d'estomac), vertiges ou sensation de faiblesse et éruptions ou autres problèmes cutanés [126].

Ces effets sont comparables à ceux trouvés chez nos patients traitant par l'acide valproïque, la carbamazépine, le phénobarbital, la lamotrigine, le vigabatrin, le lévitéracétam et le clonazépam.

La variabilité des formes d'EIC ainsi que leurs chiffres assez élevés (75%) seraient dus d'une part au fait que 62.27% des patients sont sous polythérapie AE, sans oublier l'effet d'autres traitements (automédication ou traitements d'autres pathologies). D'autre part, les monothérapies utilisées dans le traitement de certains de nos patients sont des molécules de première génération (acide valproïque, carbamazépine et phénobarbital) connues pour leurs efficacités meilleures en monothérapie mais aussi, par la fréquence de leurs effets indésirables. [2], ce qui rend difficile pour le clinicien de gérer tous ces paramètres sans avoir recours aux dosages plasmatiques des AE.

Les effets indésirables biologiques ont été présents chez 13% des patients et pour plus de la moitié d'entre eux (soit donc 7.55% de la population générale d'étude), ils ont consisté en une élévation des gamma GT. Le reste s'est présumé en anémie et troubles hormonaux respectivement, chez 3.77% et 1.88% des patients. Quatre sujets n'ont pas effectué leurs bilans biologiques en raison d'un défaut de prise en charge familiale.

Une élévation des gammas GT (gamma glutamyl-transférases) qui sont des enzymes particulièrement présentes dans le foie, pourrait constituer un signe d'endommagement hépatique chez les patients qui en présentent, surtout que le traitement par les anticonvulsivants, en particulier l'acide valproïque, peut être à l'origine d'une hépato-toxicité. Entre autres, ces enzymes sont naturellement élevées chez le sujet âgé et peuvent être élevées en cas d'alcoolisme chronique, diabète, hyperthyroïdie, et en cas de traitement par d'autres médicaments tels que les hormones stéroïdes [128]. De ce fait, il est important d'étudier les cas pathologiques et physiologiques des patients cas par cas ainsi que leurs traitements et de procéder à un dosage plasmatique des AE afin d'écarter ou confirmer une éventuelle toxicité hépatique.

L'observance du traitement AE constitue un paramètre primordial dans la réponse au traitement ; elle a été étudiée chez nos patients en cherchant l'identité du gérant des prises médicamenteuses (patient lui-même ou tierce personne), la notion d'oubli du traitement AE, d'erreur de posologie et leurs fréquences ainsi que les conduites à tenir en l'occurrence.

En effet, nous avons constaté d'après les résultats que près de la moitié de nos patients (45.28%) ont présenté des tendances à l'oubli de leur traitement AE de façon plus ou moins fréquente dont deux patients (3.77% de l'ensemble de la population) prennent de fausses conduites en cas d'oubli, l'un d'entre eux procède à doubler sa prochaine dose et l'autre rattrape son oubli par une moitié de dose en plus à la prochaine prise.

Un pourcentage de 5.66% (soit un nombre de 3 patients) a réclamé avoir tendance à commettre des erreurs de posologie.

La répartition de nos patients en fonction des gérants de leurs prises médicamenteuses (AE) a révélé que plus de deux tiers d'entre eux (68%) gèrent eux-mêmes leurs prises, or que beaucoup parmi ceux-ci se plaignent de troubles mnésiques et dépressifs (3 parmi 18 patients gérant leurs prises eux-mêmes ont présenté des troubles anxieux et 2 autres ont présenté des troubles dépressifs). De plus, nous avons noté que la fréquence d'oubli du traitement AE a été plus importante chez les patients gérant eux-mêmes leurs prises que lorsqu'une tierce personne ne s'en charge (22 parmi 38 gérants eux-mêmes leurs prises ont tendance à l'oubli contre 7 parmi 15 tierce personnes gérantes de prises).

Par ailleurs, une étude menée au service de neurologie du CHU de Bretonneau en France (B. Toffol [5]), a montré qu'un tiers des épileptique étudiés ont présenté une mauvaise observance thérapeutique significativement liée à l'existence de comorbidités dépressives et à des effets indésirables fréquents aux AE.

Le respect de la posologie est un élément indispensable pour l'obtention d'un effet optimal du traitement, surtout que de telles erreurs peuvent mettre en péril la vie des patients. De même, Il a été démontré que dans l'épilepsie, il existe une corrélation positive entre l'adhésion au traitement médicamenteux y compris l'observance thérapeutique et le contrôle de la maladie et qu'une mauvaise observance serait une cause très probable de la pharmacorésistance [130].

La pharmaco-résistance est définie par la LICE par la persistance de crises de nature épileptique certaine, suffisamment fréquentes et/ou délétères, malgré la prise régulière, depuis au moins deux ans, d'une médication antiépileptique a priori correctement prescrite, chez un patient compliant [125].

Parmi les 53 patients étudiés, il paraît qu'un taux de 18.86% est réfractaire au traitement AE, ce chiffre est comparable aux données de littérature où l'on estime que les épilepsies pharmaco-résistantes présentent entre 20 et 30% du total des épilepsies [131]. Ces patients sont tous sous polythérapie.

Il ya une variabilité de réponse au traitement par les antiépileptiques pouvant être attestée par l'existence des cas pharmaco-résistants. Cette absence de réponse peut résulter d'une pseudo-résistance ou traduire une vraie pharmaco-résistance. Les causes de pseudo-résistance peuvent être liées à la pathologie (erreur diagnostique, complexité du syndrome épileptique, inobservance thérapeutique) ou au traitement (inadéquation du choix de l'anti-épileptique à la forme d'épilepsie, dose ou concentration plasmatique insuffisante, interactions médicamenteuses, effets indésirables).

Plus de la moitié de nos malades (51%) présentent au moins une autre pathologie associée à leur épilepsie. Ces pathologies sont surtout d'ordre psychiatrique (dépression et anxiété à 11.32% chacune). L'arthrose constitue aussi une maladie fréquente chez ces patients avec un taux de 7.54%, suivie par l'HTA à 5,66%, puis par le diabète et l'anémie à un taux de 3.77% chacun.

Le traitement par les antiépileptiques, notamment, la carbamazépine est souvent associé à des troubles sanguins, en particulier, l'anémie, ceci nécessite la prescription d'une supplémentation en vitamines et antianémiques [132], c'est ce qui pourrait justifier le traitement par certains de nos patients par la cyanocobalamine, la Vitamine B1B6, le fer et l'acide folique, etc.

Les traitements associés à nos patients sont principalement, des antidépresseurs (à 15.09%) des anxiolytiques (à 3.77%) et antipsychotiques (3.77%) pour le traitement de leurs troubles psychiatriques, suivis par les antianémiques à 11.32% prescrits contre les troubles sanguins engendrés par les AE. Des antalgiques sont également prescrits (probablement contre les céphalées dont se plaignent les sujets épileptiques) à un taux de 5.66%. D'autres classes

médicamenteuses telles que les antihypertenseurs, les anti-thrombotiques sont également présentes, il s'agirait de traitement contre certaines pathologies des patients notamment l'HTA.

Les médicaments AE par leur pouvoir inducteur, notamment, la carbamazépine et le phénobarbital, peuvent interagir avec de nombreuses molécules tels que des anti-thrombotiques, en particulier les AVK et avec d'autres classes thérapeutiques telles que les corticoïdes et les antalgiques (ex : Tramadol) augmentant ainsi leur métabolisme hépatique, favorisant leur élimination et diminuant ainsi leur efficacité [15, 132].

De même, l'association de plusieurs AE chez un même individu peut être parfois dangereuse et doit se faire avec précaution, notamment en cas d'association d'un AE à effet inhibiteur enzymatique tel que l'acide valproïque avec un autre AE à effet inducteur tel que la lamotrigine, où le premier inhibe le métabolisme hépatique du deuxième élevant ainsi ses concentrations plasmatiques et retardant sa clairance pouvant conduire à une toxicité. [15]

Concernant l'automédication, 20% des patients ont réclamé la prise de médicaments sans avis médical. Bien que certaines classes de médicaments, telles que les AINS, soient utilisées par un nombre minime de patients (1.88%), leurs interactions avec les AE sont connues et le patient doit être informé sur le risque qu'il entreprend avec toute automédication.

La répartition des patients en fonction de leurs hospitalisations révèle que 64% d'entre eux ont déjà présenté au moins, une (01) hospitalisation dont le motif le plus fréquent était une récurrence de crises épileptiques (16.68%).

La répartition des patients selon le motif de demande de leur STP montre que pour plus de la moitié des patients (50.94%), l'observance thérapeutique a constitué le motif le plus fréquent, suivi par la surveillance de toxicité des AE à un taux de 39.62%. La surveillance des effets indésirables ainsi que des interactions médicamenteuses ont été observés successivement aux taux : 24.52% et 13.20%.

Les résultats du dosage sérique des trois AE : Acide valproïque, carbamazépine et phénobarbital, a montré que 26 cas parmi 53, ont eu des valeurs en dehors de la fourchette thérapeutique qui est de [50-100]. Il s'agit de deux cas de surdosage, l'un à l'acide valproïque (115.69µg/ml) et le second au phénobarbital (45.2µg/ml). Les 24 autres, constituent des cas de sous-dosages aux différents AE concernés.

De plus, nous avons constaté que les mêmes doses d'antiépileptiques ne produisent pas les mêmes concentrations plasmatiques chez tous les patients.

Exemples :

-Tous les patients traitant par de l'acide valproïque à une dose de 1000mg/jour (1, 10, 11, 17, 28 et 38) ont chacun une concentration plasmatique différente de celle des autres).

-Tous les patients traitant par de la carbamazépine à raison de 1200 mg/jour (2, 5, 14, 16, 22, 24, 25, 41 et 50) n'ont pas les mêmes concentrations plasmatiques.

-Tous les patients traitant par le phénobarbital à raison de 100 mg/jour (4, 19, 34, 46 et 52), n'ont également pas les mêmes concentrations plasmatiques.

Ceci pourrait témoigner de la variabilité interindividuelle importante avec cette catégorie de médicaments, abordée dans beaucoup de documents [94, 95, 97, 99].

Il est rapporté dans la littérature qu'il existe une relation « dose-concentration » et « dose-effet » non linéaire pour les médicaments antiépileptiques, c'est-à-dire que les mêmes doses ne produisent pas les mêmes concentrations plasmatiques ni donc les mêmes effets pharmacologiques [94, 99].

La représentation graphique en nuage de points des concentrations plasmatiques de nos patients appartenant à la catégorie d'âge adulte en fonction des mêmes posologies en AE concernés, administrées cherchant la corrélation entre ces deux paramètres, montre qu'il n'y a pas de linéarité entre eux (le $R^2= 0.17\%$, ce chiffre étant inférieur à 1, il n'est pas significatif), ce qui signifie que les concentrations en ces médicaments n'augmentent pas systématiquement avec l'augmentation de la posologie ; on obtiendra donc pas l'effet voulu en augmentant ou en diminuant simplement les doses pour les patients . Cette variabilité interindividuelle importante serait due à plusieurs facteurs [132] :

- Pharmacogénétique : conséquences des variations cinétiques et dynamiques héréditaires en termes d'efficacité et toxicité.
- Sexe : la physiologie de l'homme est différente de celle de la femme
- Poids
- Métabolisation
- Age : avec l'âge il y a défaillance des organes.

Ce point pourrait donc attester de l'authenticité de la relation non linéaire des AE sus-citée et argumenter en addition de l'intérêt important du STP pour surveiller les taux plasmatiques des AE, notamment, dans des situations estimées si nécessaires par le clinicien pour une éventuelle adaptation de posologie aux sujets épileptiques.

Exemples de cas d'adaptation posologique

Le patient (21) âgé de 24 ans, pesant 110 kg, portant le diagnostic d'épilepsie frontale à crises généralisées, prends une association d'acide valproïque et de carbamazépine aux doses journalières suivantes respectivement : 1000mg/jr et 800 mg/jr. Ce patient présente une récurrence fréquente de crises (chaque jour) et se trouve suivi pour suspicion de mauvaise observance thérapeutique en raison des troubles dépressifs associés à son épilepsie, auparavant, à l'origine de ses oublis fréquents de la prise du traitement AE. Malgré la gérance actuelle de son traitement par une tierce personne, les résultats du dosage sérique des AE chez ce sujet ont montré un sous dosage à l'acide valproïque (33, 72µg/ml).

Sachant que le T1/2 de l'acide valproïque est en moyenne de 12heures [79], et que les heures approximatives de prélèvement et de la dernière prise de cet AE (l'heure de prise du traitement à la veille du prélèvement a été notée d'après le responsable de sa prise en charge) ont été respectivement de 9h15 et 20h.

Le taux résiduel prélevé chez ce patient est de 33.72µg/ml, cette valeur est inférieure à la concentration minimale efficace estimée à 50µg/ml et semble insuffisante pour maintenir son efficacité contre ses récurrences fréquentes.

La paroxétine utilisée pour le traitement des troubles dépressifs chez ce sujet ne semble pas abaisser son seuil épiléptogène puisqu'elle ne présente pas les mêmes caractéristiques d'interagir avec l'acide valproïque par un effet inducteur diminuant son métabolisme hépatique comme le sont les antidépresseurs tricycliques [74].

De plus, malgré que ce patient soit un consommateur quotidien de tabac à chiquer et périodiquement d'alcool, chose qui serait probablement un facteur de majoration des récurrences, ce patient nécessite un réajustement de dose.

Le patient 42, âgé de 40 ans, pesant 90Kg, souffre d'une épilepsie généralisée avec troubles psychiatriques et mnésiques fréquents. Ce sujet prend une dose journalière de 1250g d'acide valproïque à raison de deux prises par jour (500-750). Dernièrement il a présenté des œdèmes des membres inférieurs, une prise de poids et réclame avoir des céphalées et des vertiges fréquents, ceux-ci étant notés comme des effets indésirables toxiques au traitement par l'acide valproïque [132] c'est pourquoi il est suivi pour suspicion de toxicité à ce médicament. Ce sujet présente également un glaucome sous traitement par un bêtabloquant ne semblant pas interagir avec l'acide valproïque.

Le dosage sérique de l'acide valproïque pour ce sujet a révélé un surdosage (115.69µg/ml). Ce patient étant stabilisé sur le plan clinique et ne présentant pas de récurrences de crises depuis plus d'un an, semble ne pas tolérer la dose prescrite et s'approche de la toxicité, ce qui nécessiterait une diminution de la dose d'AE.

Le patient (52), âgé de 39 ans pesant 48kg, souffre d'une épilepsie fronto-temporale gauche et traité par une association de quatre AE : L'acide valproïque à une dose de 1500mg/jr, la carbamazépine à 400mg/jr, le phénobarbital à 100 mg/jr et le lévitéracétam à 1000mg/jr. Ce patient est suivi pour surveillance de l'observance thérapeutique (troubles psychiatriques et mnésiques fréquents, tout en gérant lui-même ses prises) et pour surveillance des interactions médicamenteuses (polythérapie).

L'heure de prélèvement pour ce sujet a été d'environ 9h 50min et l'heure de la dernière prise a été approximativement de 20h selon le patient. Les taux résiduels des AE concernés sont prélevés dans les normes en comparaison avec leurs T1/2 qui sont de 8-24heures pour la carbamazépine, de 5 à 20 heures pour l'acide valproïque et de 40 à 140 heures pour le phénobarbital.

La carbamazépinémie étant de 0.3µg/ml est très proche de zéro, ce qui signifie que le patient n'observe pas son traitement, puisque déjà, le traitement associé par l'acide valproïque est censé ralentir son élimination, car, celui-ci inhibe le métabolisme hépatique de la carbamazépine. Ce résidu (0.3µg/ml) encore présent dans son sérum serait dû au fait que même après arrêt total du médicament, celui-ci nécessite un temps de 5 T1/2 pour qu'il soit complètement éliminé de l'organisme (le 5 T1/2 de la carbamazépine est d'environ 2 à 4 jours).

La valproatémie étant également diminuée (29.28µg/ml) serait due à l'effet de l'association avec le phénobarbital à effet inducteur augmentant le métabolisme hépatique de l'acide valproïque et favorisant ainsi son élimination. Inversement, ce dernier à effet inhibiteur diminue le métabolisme hépatique du phénobarbital ralentissant ainsi son élimination et favorisant son accumulation au niveau plasmatique, ce qui serait à l'origine du surdosage au phénobarbital (45.2µg/ml). Ce patient nécessite un réajustement pour le phénobarbital et l'acide valproïque seulement, la carbamazépine doit d'abord être prise de façon régulière.

Conclusion :

Les épilepsies avec leurs syndromes et types de crises variés induisent des pertes neuronales importantes à moyen et à long terme, à l'origine de difficultés cognitives, affectives et sociales, ce qui fait qu'une prise en charge précoce et adéquate des patients épileptiques se trouve primordial.

Un traitement symptomatique par les médicaments antiépileptiques vise à éliminer ou à réduire la fréquence des crises tout en minimisant les effets indésirables. Cependant, ceux-ci, étant souvent de marge thérapeutique étroite et de variabilité pharmacocinétique inter et intra-individuelle importante, rendent difficile la gestion de l'épilepsie chez les patients qui en souffrent. Pour ce, un suivi thérapeutique pharmacologique des antiépileptiques est recommandé pour le contrôle de leurs fourchettes thérapeutiques.

Dans notre étude, l'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique de trois antiépileptiques de première génération : L'acide valproïque, la carbamazépine et le phénobarbital a été mis en évidence dans plusieurs situations (la surveillance de la thérapie antiépileptique, la surveillance des effets indésirables ainsi que des interactions médicamenteuses, dans la recherche de toxicité et pour révéler une pharmacorésistance) ainsi qu'une adaptation individuelle de la posologie a été établie pour un nombre considérables de patients épileptiques toute en tenant compte de leur état clinique et biologique.

Références

Bibliographiques

- [1]. L'épilepsie. Vidal Eureka Santé. Mise à jour le 05/06/2018. Disponible sur : <https://eurekasante.vidal.fr/>
- [2]. Alexandre N Data. Traitement antiépileptique de l'enfant. *Pediatrica* [Revue]. Volume 25. N° 1. 2014. Bâle, Suisse.
- [3]. Wassila Behamed. Journée mondiale de l'épilepsie : 400.000 cas en Algérie. El moudjahid. Dz. [En ligne]. Publié le 08-02-2016. Disponible sur : <http://www.elmoudjahid.com/fr/actualites/90338>
- [4]. Mohamed Refsi. Epilepsie de l'enfant. Université de Mascara (Algérie). Société Pédiatrique de l'Ouest. 8ème Journée pédiatrique de Mascara. 20-02-2015.
- [5]. M. Sadibelouiz. Traitement des épilepsies pharmaco-résistantes. Service de neurologie, hôpital, EHS Ali Ait Idir, 1, boulevard Hahad Abderezak, 16000 Alger, Algérie. [Revue neurologique]. Volume : 169. Supplément (2). Pages (191-193). Ed. Masson. 2013.
- [6]. Sylvain C, Nicolas P. Le suivi thérapeutique pharmacologique, 2017. *Actualités Pharmaceutiques. Pratiques thérapeutiques*. [Article]. Pages (47-50). Edition Elsevier Masson SAS.
- [7]. Histoire de l'épilepsie-AAE. 21/02/2018. (who media centre). Disponible sur : <https://www.aae-epilepsie.com/Histoire-de-l-epilepsie.html>
- [8]. A. Vincent, B. Marc, B. Helder, T. Ludovic. L'épilepsie. [Thèse de doctorat]. Pages (5-6). 2004. PDF.
- [9]. Epilepsie : Nombres. Musée Allemand de l'épilepsie à Kork, Schneble. 21/02/2008. Disponible sur : http://www.epilepsiemuseum.de/alt/body_historfr.html
- [10]. M. Weber. Les Epilepsies. *Epilepsie et histoire de la médecine*. [Revue]. Volume: 17, supplément(3). Pages (172-175). 2005.
- [11]. Borner. B, Starckenmann. V. L'épilepsie: Des croyances populaires à la réalité de la pathologie. 2012. Disponible sur : http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module4/immersion/archives/2011_2012/presentations/Presentation_epilepsie.pdf

- [12]. Jean Cambier. Epilepsie. Neurologie. Chapitre7. Pages (150-173). [Livre]. 13ème édition -2012-Edition Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Des moulins, 92442 –Issy-Les Molineaux cedex.
- [13]. Les antiépileptiques (anticonvulsivants). Pharmacologie du Système Nerveux. Chapitre (6). Pages (298- 322) .PDF.
- [14]. Jean Baptiste Davidon. UE et ECN de Neurologie-Neurochirurgie. Chapitre 27 : Epilepsies, généralités et symptomatologie des crises. Pages (200-241). Ed. VG. 2017.
- [15]. Talbert-Willoquet-Gervais. Préface de Jean Calop. Guide de Pharmacologie Clinique(GPC) Pages (1277-1317). Edition Wolters Kluwer, France- 2013.
- [16]. Laurent Sabbah. Épilepsie : Méga-guide stages IFSI-[livre]. Chapitre 9. Pages (1072-1079). Ed. Elsevier Masson. 2015.
- [17]. Sémiologie des crises épileptiques. Collège des Enseignants de Neurologie. [Site]. Disponible sur:
<https://www.cen-neurologie.fr/premier-cycle/semiologie-analytique/syndrome-myogene-myopathique/semiologie-crisis-epileptiques>
- [18]. Si Ahmed H. Les épilepsies de l'adulte et de l'enfant. [Cours de Neurologie-4^{ème} année Médecine]. Faculté De Médecine. Université de Mouloud Mammeri. Tizi-Ouzou (UMMTO). 2011/ 2012.
- [19]. Dr M. Refsi- L'épilepsie de l'enfant-Université de Mascara-Société Pédiatrique de l'Ouest- 8ème journée pédiatrique de Mascara-Vendredi 20-02-2015 (pdf).
- [20]. Principaux repères sur l'épilepsie. L'Organisation Mondiale de la Santé. Fevrier 2018. Disponible sur : <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
- [21]. Andrey Pelé. Sciences et Avenir. Futura Sciences. 2017. Disponible sur:
https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cerveau-et-psy/l-epilepsie-definition-symptomes-traitement_12855
- [22]. Marielle Ammouche. L'épilepsie, une complication du diabète? Actualités médicales – diabétologie. Egora.fr. le 28-04-2017. Disponible sur :
<https://www.egora.fr/actus-medicales/diabetologie/26528-l-epilepsie-une-complication-du-diabete>.

[23]. Quelles sont les causes des épilepsies et les causes de crises épileptiques [en ligne]. Association de la Ligue Française Contre l'Épilepsie (LFCE). Disponible sur : https://www.lfce.fr/faq/Quelles-sont-les-causes-des-epilepsies-Et-les-causes-des-crisis-epileptiques_fq7099.html. 2018.

[24]. Laurence Moisdon. Alcool et épilepsie : Une relation explosive. 09/11/2015. Disponible sur : https://www.allodocteurs.fr/maladies/cerveau-et-neurologie/epilepsie/alcool-et-epilepsie-une-relation-explosive_17804.html

[25]. Dr Tugendhaft. Les crises d'épilepsie liées au sevrage. Media Pedia. L'encyclopédie des maladies. 2018. Disponible sur : <https://fr.medipedia.be/epilepsie/causes/les-crisis-epilepsie-liees-au-sevrage>

[26]. S. Dupont. Facteurs favorisants des crises d'épilepsie : Rôle du tabac. La lettre du neurologue. [Revue]. Février 2005. Volume : 9. N° 2. Pages (1-2).

[27]. Maxime Cadieux-Dion. Utilisation du séquençage à haut débit dans l'identification des gènes prédisposant à l'épilepsie et aux syndromes neurocutanés. [Thèse]. Pages (1-8). Université de Montréal. Canada. 2016.

[28]. Anne Thiriaux. Epilepsies : Que recouvre le concept d'épilepsie vasculaire ? [Revue]. Volume : 22. N° 4. Pages (255-257). Décembre 2010.

[29]. P.J. Le Reste, A. Biraben- Etiologies des épilepsies-EMC-Neurologie. [Livre]. Pages (1-4). Elsevier Masson SAS.2011.

[30]. Bureau Michelle, Genton Pierre et Dravet Charlotte. Syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent. [Livre]. Pages (494-498). 5 ème édition. John Libbey Eurotext. 2013.

[31]. M. Baldy Moulinier, A. Crespel. Physiopathologie des crises et des états de mal épileptiques. Annales françaises d'anesthésie et de réanimation. [Revue]. Volume : 20. Pages (97-107). 2001. Ed. Masson. Service explorations neurologiques et épileptologie, hôpital Guide-Chauliac, 34295 Montpellier cedex 5, France

[32]. M. Ananya Mandal, DM. Physiopathologie de l'épilepsie. Medical-News-Life –Science. 27/02/2017. Disponible sur: [https://www.news-medical.net/health/Epilepsy-Pathophysiology-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Epilepsy-Pathophysiology-(French).aspx)

[33]. Noémie Jorand. L'analyse fonctionnelle et la structuration du milieu auprès d'un enfant atteint d'un Syndrome de West [thèse]. Université Toulouse III-Paul Sabatier. Juin 2014.

[34]. Marie Céline Ray. Biologie de la crise épileptique. 15/09/2015.PDF.

[35]. Mohamed Cissé. Mécanismes neurobiologiques de l'épilepsie [cours]. 2016.
Disponible sur :
<https://www.scribd.com/document/117537319/Mecanismes-Neurobiologiques-de-l-Epilepsie>

[36]. J M. Maloteaux. Pharmacothérapie de l'épilepsie : Médicaments récents et en développement [cours]. Université catholique de Louvain, Bruxelles.PDF.

[37]. Hardy Alexis. La surprenante entrée de poissons dans le challenge de l'épilepsie.
Etendue des crises épileptiques. 12 Mars 2018. [Article en ligne]. Disponible sur :
<https://i0.wp.com/bionum.univ-paris-diderot.fr/wp-content/uploads/2018/03/null-14.png?resize=484%2C245>

[38]. V. Bouilleret, H. Maurey. L'épilepsie absence de l'enfant. Journal de pédiatrie et de puériculture. Ed Masson, SAS, 2016. Unité de Neurophysiologie Clinique et d'Epileptologie (UNCE), hôpitaux universitaires Paris Sud, CHU Bicetre, AP-HP, rue de général-Leclerc, 94275 le Kremlin-Bicetre, France.

[39]. Dr. Günter Krämer. Info Epilepsie. La Ligue Suisse contre l'Epilepsie (LSCE). PDF.

[40]. Cym. Sémiologie des crises épileptiques. Collège des Enseignants de Neurologie [en ligne]. Disponible sur :
<https://www.cen-neurologie.fr/premier-cycle/semiologie-analytique/syndrome-myogene-myopathique/semiologie-crisis-epileptiques>

[41]. Mathilde Chipaux et Stéphane Charpier. Les Epilepsies absences. [Revue Neurologique]. Volume 14. N° 137. Pages (238-240). 2012.

[42]. S. Dupont. De l'ancienne classification à la nouvelle classification.8/10/2014. PDF.

[43]. S Auvin. Physiopathologie des épilepsies absences. Les épilepsies absences. [Revue]. Volume 14. N° 137. Pages (234-238). 2012. Hôpital Robert Debré Service de Neurologie Pédiatrique 48 Bd Sérurier 75935 Paris Cedex 19

- [44]. Doxa Eleni Sareideki et al. Aspect électro-cliniques des crises néonatales (à propos de 29 nouveau-nés avec crises enregistrées en EEG-Vidéo). *Neurophysiologie clinique [revue]*. Volume 46. Issue 3. Pages (230-231). 2016.
- [45]. Thierry Grisar. Nouveau gène responsable de l'Epilepsie myoclonique juvénile. *Giga Neurosciences Institute. Université de Liège, Belgique*. 16/03/ 2018.
- [46]. Giovanni Battista Foletti. IGE : Pronostic après l'adolescence : Thérapie à vie ou un arrêt est-il possible ? *Epileptologie [revue]*. Volume : 26, Page 139. 2009.
- [47]. B. Ayadi, R.Jomaa, W.Bouchaala. Syndrome de West : Profil neurocognitif après 10 ans d'évolution. [Revue]. Volume: 174. Supplément (24). Pages (90-95). 2018. Service neurologie pédiatrique, CHU Hédi chaker, Sfax, Tunisie.
- [48]. Véronique Beudet. Syndrome de West : symptômes, traitement, qu'est ce que l'épilepsie du nourrisson ? 27 Juin 2016.
- [49]. Gaëlle Vexiau. Spasmes Infantiles : Comparaison de deux cohortes rétrospectives prises en charge à 40 ans d'intervalle à Nancy [Thèse]. Pages (27-33). **2013**.
- [50]. C. Korff, A. Viaccoz, PH et al. Auto-immunité, épilepsies et encéphalopathies chez. *Epileptologie [Revue]* Page 27. Service de Neuropédiatrie, Hôpitaux Universitaires de Genève. 2014.
- [51]. Joel Fluss. De l'épilepsie à paroxysmes rolandiques au syndrome de Landau-Kleffner en passant par les troubles spécifiques du langage oral et l'autisme : impact des anomalies interictales sur le langage. *Epileptologie [revue]*. Volume : 27. Pages (35-42). 2010.
- [52]. Anne de Saint Martin. Epilepsie à paroxysmes rolandiques et encéphalopathie avec POCS. *Neurologie pédiatrique .Centre référent des épilepsies rares. Hôpital de Haute Pierre-67098-Strasbourg Cedex*. 2014.
- [53]. Hélène Maurey . Epilepsie bénigne à pointes centro-temporales de l'enfant. CHU Bicêtre. France. 2017. PDF.
- [54]. Personnel de l'hôpital Kid Kids. Epilepsie partielle infantile bénigne à pointes centro-temporales. About Kids Health. [En ligne]. 2010.
- [55] : Bureau Michelle, Genton Pierre, Dravet Charlotte. Syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent- 5^{ème} édition ,2013.

[56]. Claire Hourrègue. Épilepsie partielle continue : étude vidéo-EEG et évolution à partir d'une série de 28 patients.[Thèse]. Université de Nice Sophia-Antipolis. Faculté de Médecine de Nice. 2016.

[57]. Anders Victor Petersen, Jean-François Perrier. La sérotonine prévient l'épilepsie du lobe temporal en inhibant les neurones à bouffées du subiculum. Département de neurosciences- Université de Copenhague, Blegdamsvej 3, 2200 Copenhague, Danemark. subiculum. Ed. Elsevier Masson.2017.

[58]. Charline D. Neuroplasticité : Le cerveau des astronautes. Février 2017.

[59]. BLÜMCKE I. et al. Epilepsie du lobe temporal. Epilepsia [revue]. Volume 54. Pages (1315-1329). 2013.

[60]. [49] : P. Thomas - Crises et épilepsies du lobe frontal -Vignettes électrocliniques (seminaire).CHU Nice, France. PDF.

[61]. P.Kahane. Sont-elles toutes focales ? [Revue]. Volume 174. Page 165. Ligue Française Contre l'Épilepsie (LFCE). 2018.

[62]. Syndrome de Dravet ou Epilepsie myoclonique sévère du nourrisson (EMSN). Maladies rares. Encyclopédie Orphanet Grand Public. Pages (1-15). 2011.

[63]. Stéphane A et al. Evaluation d'un enfant après une crise fébrile : Focus sur trois problèmes de pratique clinique. Archives de pédiatrie. [Revue]. Volume 24. Pages (1137-1146). 2017.

[64]. Nicolas M et Ran D G. Antipyrétiques en prophylaxie pour prévenir les convulsions fébriles après vaccination. Canadian Family Physician (CFP). [Revue]. Volume 63, supplément 2. Pages (94-96). 2017.

[65]. P. Crespel A. Gento P. Les médicaments de l'épilepsie. Thérapie. [Revue]. Volume63 .N°6. Page (425-451).2008.

[66]. Enguehar-Gueiffier C. Gueiffier A. Antiépileptiques. In association française des enseignants de chimie thérapeutique. Traité de chimie thérapeutique. [Livre]. Les médicaments actifs sur le système nerveux central. Cachan Cedex .Lavoisier . Page (3-86). 2011.

- [68]. Vallée L. Nouveaux et anciens antiépileptiques. Ce que le pédiatre doit connaître. Réalité pédiatrique .Cahier 1(203). Page (14-20).2016.
- [69]. Romain L. L'épilepsie et son traitement par les médicaments antiépileptiques. Université de Rennes I. UFR SVE. Page (1-30).2011
- [70]. Bianchi V. Sarra El anbassi.Neurologie,antiépileptiques In V. Bianchi. El anbassi S. Médicament. 2éme édition. Deboeck superieur. Page (15-21).2018
- [71]. Alexandre N, Datta B. Traitements antiépileptique de l'enfant. Pediatrca. Volume 25.numéro 1. Page (12-19).2014.
- [72]. Hanfer M, Mezdoor H, Amedah S , Menad A. L'acide valproïque et sa relation dans la survenue de l'hépatotoxicité. Batna journal of medical science. 2016.
- [73]. Antiépileptiques, les points essentiels. Collège National de Pharmacologie Médical [site]. 31 mai 2017. Consulté le 30/03/2018.
Disponible sur : www.pharmacomédical.org.
- [74]. Gelisse P. Matignon.E.Genton P. Intéractions entre médicaments antiépileptiques et antiinfectieux (antibiotiques, antiviraux, antiparasitaires et antifongiques). Epilepsie. Volume22. Numéro 2. Pages (143-150) Avril, mai, juin. 2010.
- [75]. Charfi et al. Suivi thérapeutique de l'acide valproïque chez les enfants : étude prospective de l'effet de l'observance du niveau économique sur les concentrations plasmatiques résiduelles et les crises épileptiques. Thérapie 2015. Volume70.Supplément 5. Pages (415-424). 2015.
- [76]. Ministère de solidarités et de santé. Base de données de médicaments. France. 2018 disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.
- [77]. Bentué. Ferrer et al. Suivi thérapeutique pharmacologique de la Primidon et phénobarbital. Thérapie 2012 .Volume 67. Supplément (4). Pages (381-390). 2012.
- [78]. Navaro V. J-X Mazoit. Réanimation In Navaro V .J-X Mazoit. Réanimation Agent utilisé dans l'état de mal épileptique. France .Elsevier Masson. Page (60-89). Octobre 2009.
- [79]. Masson R. Huberfeld G. Que soignent les traitements anticonvulsivants ? Effets positifs et négatifs des médicaments antiépileptiques en psychiatrie. Annales médico-psychologiques. Elsevier Masson. Pages (1-7). 2016.
- [80]. Merdji H. Malinovski J. M. Anesthésie réanimation In Merdji H.Malinovski J-M. Anesthésie de patient épileptique. France. Elsevier masson. Pages (117-122). 2016.

- [81]. Faure S. Médicaments antiépileptiques. Actualité pharmaceutique .Numéro 542. Pages (51-54).
- [82]. Renet S et al. Antiépileptiques et pédiatrie. J Pharm Clin .Volume 32 numéro(1). Pages (7-16). 2013.
- [83]. Thomas P. Traitements médical des épilepsies. Encyclopédie Médico- chirurgical .17-045-A-50 .Pages (1-16).2004.
- [84]. Louis T. Prise en charge d'épilepsie nouvellement diagnostiquée. Presse médical. Pages (1-7). 2018.
- [85]. Desbiens R. Savara M. Le traitement pharmacologique de l'épilepsie comment s'y trouvé. Le médecin de Qubec.Volume48.Numéro 7.Pages (31-37).2013.
- [86]. Haute autorité de santé. Likozam, Clobazam en solution buvable. Bezodiazépine. 2016 .Disponible sur www.Has-santé.fr.
- [87]. Loizon M, Rheims S. Prise en charge d'une épilepsie pharmaco- résistante. Epilepsie de l'adulte. Presse Médical. Page (1-9). (2018).
- [88]. Fondation française pour la recherche sur l'épilepsie. Consulté le 01/04/2018.Disponible Sur www.fondation epilepsie.fr.
- [89]. Tugendhaft. Epilepsie, traitement chirurgical 2018.Disponible sur <https://fr.medipedia.be/epilepsie/traitement/-chirurgical>.
- [90]. Epilepsie rebelle. Louis Gaudro l'Ado.12.06.2015. Disponible sur <http://ensemblepoulouis.com/2015/09/25/epilepsie-rebelle/>.
- [91]. La corporation de paramédicaux du Québec. Le stimulateur de nerf vague en contexte d'intervention de l'activité électrique cérébrale, Québec 2018.
- [92]. Ligue contre l'épilepsie. Info épilepsie. La stimulation de nerf vague. Disponible sur https://www.epi.ch/_files/Info_Epilepsie/Vagusnervstimulation_F_Internet.pdf.
- [93]. Mercola. Le régime cétogène pourrait être la clé pour guérir du cancer.10 mars 2013 consulté le 17/06/2018. Disponible sur <https://fr.sott.net/article/17015-Le-regime-cétogène-pourrait-être-la-clé-pour-guerir-du-cancer>.
- [94]. Sylvain Couderc et Nicolas Picard. Le Suivi thérapeutique pharmacologique. Pratique thérapeutique. Actualités pharmaceutiques (revue). Pages (1-4). Ed. Masson. 2017.

[95]. Nicolas Wedmer et al. Suivi thérapeutique des médicaments (II), la pratique clinique. (Revue médicale suisse). Volume 4, pages (6949-1660). 2008.

[96]. Pierre marquet. Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie de médicaments. Ed. Elsevier Masson. 2004.

[97]. Claudia Zaugg. Evaluation et optimisation du "Therapeutic Drug Monitoring" en Néonatalogie. Master of Advanced Studies en Pharmacie Hospitalière. Université de Genève. Janvier 2010.

[98]. Matthieu Roustit. Variabilité de la réponse aux médicaments, adaptation posologique. Cours de pharmacologie clinique. Faculté de Médecine et de Pharmacie. Université Joseph Fourier. 2014/2015.

[99]. Mohammed Abdessadek et al. Personnalisation posologique des médicaments Quel apport du suivi thérapeutique pharmacologique ? Ann Biol Clin, volume 72, supplément (1), pages (15-24). [Revue]. 2014.

[100]. Sophie Renet et al. Antiépileptiques et pédiatrie. J Pharm Clin [Revue]. Volume : 32, N° 1. Pages (7-16). 2013.

[101]. M Billing Wolf. Les anticonvulsivants. Cours de Pharmacologie Clinique. Faculté de Médecine de Strasbourg. 2012.

[102]. René Lafont. Techniques immunologiques : Méthodes physiques de séparation et d'analyse et méthodes de dosage des biomolécules. UFR des sciences de la vie. Université Sorbonne.

[103]. Matthieu Roustit. Variabilité de la réponse aux médicaments, adaptation posologique. Cours de pharmacologie clinique. Faculté de Médecine et de Pharmacie. Université Joseph Fourier. 2014/2015.

[104]. Mohammed Abdessadek et al. Personnalisation posologique des médicaments Quel apport du suivi thérapeutique pharmacologique ? Ann Biol Clin, volume 72, supplément (1), pages (15-24). [Revue]. 2014.

[105]. Sophie Renet et al. Antiépileptiques et pédiatrie. J Pharm Clin [Revue]. Volume : 32, N° 1. Pages (7-16). 2013.

[106]. M Billing Wolf. Les anticonvulsivants. Cours de Pharmacologie Clinique. Faculté de Médecine de Strasbourg. 2012.

[107]. René Lafont. Techniques immunologiques : Méthodes physiques de séparation et d'analyse et méthodes de dosage des biomolécules. UFR des sciences de la vie. Université Sorbonne.

[108]. Attouche A, Kaci K. Etude rétrospective sur l'épilepsie chez l'adulte et l'enfant. [Rapport de stage au service de Neurologie de l'unité Baloua du CHU Tizi-Ouzou]. Encadré par D^r Si Ahmed. H, maitre assistant en Neurologie au CHU Tizi-Ouzou. 2016.

[109]. Mekaouche. L. Education thérapeutique d'un épileptique. Mémoire de fin d'études. Encadré par M. saad

[110]. Corbas H, Khettab A et Serridj M. Etude épidémiologique sur les enfants épileptiques à Tlemcen. [Mémoire de fin d'étude]. Encadré par Kakouadji k. EHS Mère et Enfant Tlemcen, service de pédiatrie. 2016/ 2017.

[111]. Amel Ibtissem Tatai. Profil de l'épilepsie à Bechar en Algérie : Etude d'une cohorte de 100 cas. African and Middle East Epilepsy Journal. [Revue]. Volume 1. Pages 12.2012.

[112]. Bertrand de T, Coraline H, Julien B, Wissam E. Les comorbidités psychiatriques dans l'épilepsie. Presse médicale.2017.

[113]. Zalagh F et al. Le suivi thérapeutique pharmacologique des antiépileptiques chez l'enfant : Données du Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc de 2010 à 2014. Décembre 2016.

[114]. Adoukonou T et al. Enquête sur la prévalence de l'épilepsie chez l'adulte à Tourou au nord du Bénin en 2011. Médecine et santé tropicale, 2013.[Revue]. Volume : 23. Pages : 83-88.

[115]. Callixte Kuate et al. Étiologies et facteurs de risque des épilepsies de l'adulte : l'expérience de l'hôpital central de Yaoundé (Cameroun). [Revue : Epilepsie et société]. Volume 22(N° 1) : Epilepsies. Pages : 74-78.

[116]. Devender B. Luce-Perrine Y. Dismand H. Epilepsie cachée, ignorée ou sous évaluée? Epilepsies 2009. [Revue].Volume : 21(N° 4). Pages 359-361.

[117]. Fabienne P. Médicaments antiépileptiques et prise de poids. Epileptologie [revue]. Volume : 25. Pages (153-158). 2008.

[118]. D^r Asquirol. Les médicaments peuvent favoriser la prise de poids. 28/01/2012. Article disponible sur : <https://www.lindependant.fr/2012/01/28/les-medicaments-peuvent-favoriser-la-prise-de-poids,111756.php>

[119]. Delphine C Z. Irène B. Comment prendre en charge les troubles d'apprentissage chez les enfants avec épilepsie ? .2013. Revue. Volume : 2(N° 38). Pages (237-256).

[120]. Moustapha Ndiaye. Epilepsie en milieu scolaire. 9^{ème} Congrès International de la SPE. Novembre 2013.Pdf.

[121]. Marie-Hélène C et Véronique Simon. Epilepsies : Parents, enseignants, comment accompagner l'enfant pour éviter l'échec scolaire ? 2014.

[122] : Amina Chentouf. Mohand Laid Oubaich. Facteurs de risque de la dépression chez les épileptiques suivis au CHU d'Oran, Algérie. [Revue]. Volume : 17. Supplément 49. Pages (36-80).

[123]. C. Vallée, A. Biraben, A. Nica, M. Loiseau. Epidémiologie et facteurs associés au syndrome dépressifs chez les patients suivis au centre hospitalo-universitaire de Rennes pour une épilepsie. Encéphale (2017).

[124]. Laura Lanteaume et al. La vulnérabilité émotionnelle dans les épilepsies temporales : un lien entre psychogénèse et épileptogénèse ? Session scientifique 2 : Particularité de l'épilepsie chez la femme. Epilepsies. [Revue]. Volume 21 N° 4. Pages (349-355). 2009.

[125]. René S et al. Antiépileptiques et pédiatrie. Gpharm Clin. [Revue]. Volume 32. Pages (7-16).2013.

[126]. S. Dupont. Facteurs favorisant des crises d'épilepsie : rôle du tabac. La lettre du neurologue. [Revue]. Février 2005. Volume : 9. N° 2. Pages (1-2).

[127]. Anne Jean Blanc. Le tabac au banc des accusés. 25/11/2009. Article disponible sur : <http://www.lepoint.fr/actualites-sciences-sante/2009-11-25/le-tabac-encore-au-banc-des-accuses/1055/0/398829>

[128]. Marine Loizon et al. Prise en charge d'une épilepsie Pharmaco-résistance. Epilepsie de l'adulte. Presse médicale. Pages (1-9). 2018.

[129]. Nevitt SJ et al. Traitement de l'épilepsie avec un seul médicament antiépileptique (monothérapie). 29 juin 2017.

[130]. Bertrand de T, Coraline H, Julien B, Wissam E. Les comorbidités psychiatriques dans l'épilepsie. Presse médicale.2017. Ed. Masson. Disponible sur

[131] : La rédaction d'Allodocteur.fr. Alcool et médicaments : Quels sont les mélanges les plus risqués ? Publié le 23/08/2016. Disponible sur : https://www.francetvinfo.fr/sante/drogue-addictions/alcool-et-medicaments-quels-sont-les-melanges-les-plus-risques_1649319.html

[132]. Nicolas C, Jacques J, Nicolas G et al. L'adhésion au traitement médicamenteux et épilepsie: Un enjeu d'actualité. Pharmacologie clinique et thérapeutique. Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT). 2013. Nancy, France.

[133] : B. Toffol. Observance du traitement antiépileptique. Revue neurologique. Volume 169. Supplément 2. Pages (191-193).Ed. Masson. 2013.

[134]: Nicolas C, Jacques J, Nicolas G et al. L'adhésion au traitement médicamenteux et épilepsie: Un enjeu d'actualité. Pharmacologie clinique et thérapeutique. Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT). 2013. Nancy, France.

[135]: Thomas Will. Troubles psychiatriques chez des patients épileptiques et leurs traitements. Epileptologie [Revue neurologique]. 2008. Volume 25. Pages (2 – 9). PDF.

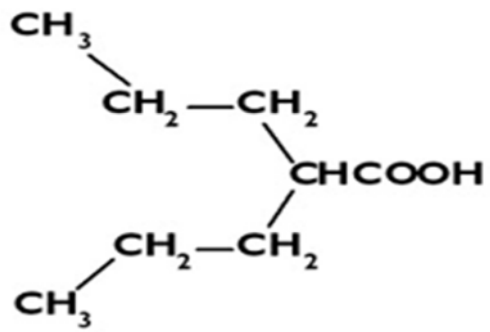
Annexe I

Proposition de la LICE pour une Révision de la Terminologie et l'Organisation des crises et des épilepsies 2010.

Classification des syndromes épileptiques par l'âge du début de des symptômes

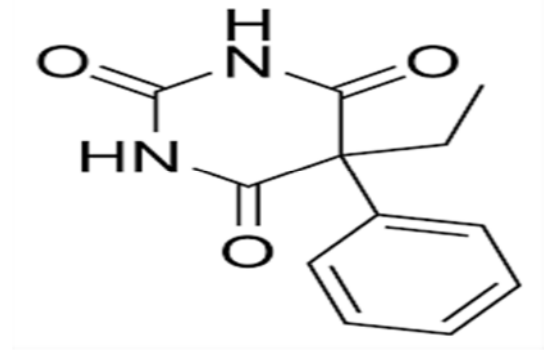
1- Période néonatale :
<ul style="list-style-type: none">• Epilepsie néonatale bénigne• Encéphalopathie myoclonique précoce• Syndrome d'Ohtahara
2- Nourrisson
<ul style="list-style-type: none">• Epilepsie du nourrisson avec crises partielles migratoires• Syndrome de West• Epilepsie myoclonique du nourrisson• Epilepsie bénigne familiale du nourrisson• Syndrome de Dravet• Encéphalopathie myoclonique dans les syndromes non progressifs
3-Enfance
<ul style="list-style-type: none">• Crises fébriles plus• Syndrome de Panayiotopoulos• Epilepsie avec crises myocloniques atoniques• Bénigne avec décharges centro-temporales• Epilepsie nocturne du lobe frontal autosomique dominante• Epilepsie du lobe occipitale à début tardif (type Gastaut)• Epilepsie avec absence myoclonique• Syndrome de Lennox- Gastaut• Encéphalopathie épileptique avec Pointes Ondes Pendant le Sommeil (POCS)• Syndrome de Landau Kleffner• Epilepsie absence de l'enfant
4-Adolescence / Adulte
<ul style="list-style-type: none">• Epilepsie absence juvénile• Epilepsie myoclonique juvénile• Epilepsie avec crises généralisées tonico-cloniques• Epilepsie Myoclonique progressive• Epilepsie autosomique dominante avec manifestations auditives• Autres épilepsies du lobe temporal de l'adulte
5-Epilepsie sans âge de début précis
<ul style="list-style-type: none">• Epilepsie partielle familiale à foyer variable• Epilepsies réflexes

Annexe II



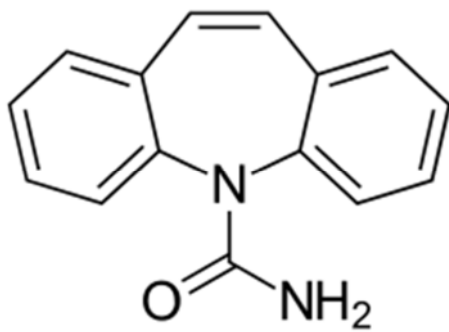
Structure chimique d'acide valproïque [13]

Annexe III



Structure chimique de Phénobarbital [13]

Annexe III



Structure chimique de Carbamazépine [13]

Annexe V : Principales spécifications techniques du COBAS INTEGRA 400 plus

Principe du système	<ul style="list-style-type: none"> • Analyseur sélectif patient par patient, à accès aléatoire et continu. • Intégration de 4 principes de mesure, avec une capacité de 36 paramètres en ligne. <ul style="list-style-type: none"> 1-Absorbance : Enzymes, substrats. 2-Turbidimétrie : Protéines spécifiques 3-Polarisation de fluorescence : dosage de médicaments et toxiques sériques 4-Electrodes sélectives (ISE) : Na+, K+, Cl-, Li+ 5- Technique KIMS : Dépistage de drogues urinaires
Cadence analytique	Jusqu'à 400 tests / h avec les ISE (les échantillons urgents sont prioritaires et analysés immédiatement).
Type d'échantillons	Sérum, plasma, urine, LCR, hémolysat et sang total
Chargement échantillons	<ul style="list-style-type: none"> • Capacité de chargement de 90 tubes primaires ou secondaires : 6 racks de 15 positions. • Une position rack réfrigéré pour les calibrants et les contrôles • Prédilution automatique. • Postdilution ou concentration • Lecture code-barres par scanner laser. • Gestion immédiate des urgences
Tubes	<ul style="list-style-type: none"> • Tubes primaires : 5 à 10 ml • Godets : 1,5 ml • Cupules sur tube
Volume échantillons	<ul style="list-style-type: none"> • 2 à 10 μL par test en général • 97 μL pour ISE direct • 20 μL pour ISE indirect • 20 μL pour ISE sur urine

<p>Gestions de réactifs à bord</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 32 cassettes. • Capacité de 50 à 800 tests par cassette (le concept de cassette évite l'évaporation et l'oxydation des réactifs) • Réfrigération à 10 et 15° C permettant une stabilité à bord jusqu'à 6 mois, réduisant le nombre de calibration (une calibration par lot).
------------------------------------	--

Annexe VI : Cassette réactif COBAS INTEGRA 400 plus de l'acide valproïque.



Annexe VII : Cassette réactif COBAS INTEGRA 400 plus de la carbamazépine.



Annexe VIII : Cassette réactif COBAS INTEGRA 400 plus du Phénobarbital.



Annexe IX : Preciset TDM I calibrateur A.



Annexe X : Preciset TDM I calibrateurs B.



Annexe XI : Preciset TDM I calibrateur C.



Annexe XII : Preciset TDM I calibrateur D.



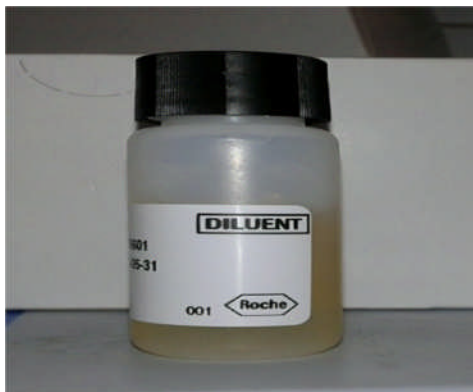
Annexe XIII : Preciset TDMI calibrateur E.



Annexe XIV : Preciset TDM I calibrateur F.



Annexe XV : Preciset TDM I Diluant.



Annexe XVI : TDM control Set(1).



Annexe XVII : TDM Control Set (2).



Annexe XVIII : TDM Control Set (3).



Résumé

L'objectif de notre travail est de mettre en évidence l'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) des médicaments antiépileptiques : Acide valproïque, carbamazépine et phénobarbital dans la gestion de l'épilepsie chez une population de 53 patients épileptiques consultant au service de neurologie du CHU Tizi-Ouzou.

Notre étude, qui a été de type descriptive transversale, s'est étalée sur une période de trois mois (Février 2018/Mai 2018) et s'est répartie en trois phases : Recueil des informations et prélèvements sanguins des patients, dosage plasmatique des antiépileptiques et enfin, discussion et interprétation des résultats.

Les résultats de notre étude ont montré que pour cette population dont l'âge varie de 20 mois jusqu'à 70 ans, avec un sexe ratio de 1.76, le STP des antiépileptiques dosés a montré un intérêt particulier, dans la surveillance de l'observance thérapeutique, de toxicité, des interactions médicamenteuses et des effets indésirables.

Mots clés : Epilepsie /Antiépileptique / STP /Acide Valproïque /Carbamazépine / Phénobarbital

Summary

The objective of our work is to highlight the interest of pharmacological therapeutic monitoring (STP) of antiepileptic drugs: valproic acid, carbamazepine and phenobarbital in the management of epilepsy in a population of 53 epileptic patients consulting in the neurology department of Tizi-Ouzou University Hospital.

Our study, which was of descriptive transversal type, was spread over a period of three months (February 2018 / May 2018) and was divided into three phases: Collection of information and blood samples of patients, plasma level of antiepileptic drugs and finally, discussion and interpretation of the results.

The results of our study showed that for this population ranging in age from 20 months to 70 years old, with a sex ratio of 1.76, the PTS of antiepileptic drugs dosed showed a particular interest, in monitoring adherence therapeutic, toxicity, drug interactions and adverse effects.

Keywords: Epilepsy / antiepileptic / PTDM / Valproic acid / Carbamazepine / Phenobarbital.