



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2016

FACULTE DE PHARMACIE

**PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE
DANS LA PRISE EN CHARGE D'UN
TRAITEMENT PAR ANTIEPILEPTIQUE
CHEZ LE SUJET AGE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement

Le 24 juin 2016

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par : **Maxime TOGNERI**

né le 8 juin 1991 à Thionville

Membres du Jury

Président : M. Stéphane GIBAUD

Maître de Conférences universitaires,
Pharmacien Hospitalier.

Juges : Mme Anne MAHEUT-BOSSER

Docteur en médecine,
Professeur associé.

M. François DUPUIS

Maître de Conférences universitaires.

Mme Hélène LOUBET

Pharmacien titulaire.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2015-2016

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Béatrice FAIVRE

Responsables de la filière Industrie

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Responsable de la filière Hôpital

Béatrice FAIVRE

Responsable Pharma Plus ENSIC

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Raphaël DUVAL

Responsable de la Communication

Marie-Paule SAUDER

Responsable de la Cellule de Formation Continue

Béatrice FAIVRE

et individuelle

Responsable de la Commission d'agrément

Béatrice FAIVRE

des maîtres de stage

Responsables des échanges internationaux

Bertrand RIHN

Responsable ERASMUS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Francine KEDZIEREWICZ

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENOUESSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>
MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
MAITRES DE CONFÉRENCES		
Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAZ	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

ENSEIGNANTS (suite)**Section CNU*****Discipline d'enseignement**

Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Gabriel TROCKLE	86	<i>Pharmacologie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
Colette ZINUTTI	85	<i>Pharmacie galénique</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>
--------------------	----	-------------------

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
-----------------	----	--

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAires



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

D'e ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDERES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR »

REMERCIEMENTS

À mon président de thèse,

Monsieur Stéphane GIBAUD,

Je vous remercie d'avoir accepté ma présidence de jury de thèse. Merci également pour votre disponibilité et vos enseignements tout au long de mon cursus.

À mes co-directeurs de thèse,

Madame Anne MAHEUT-BOSSER et Monsieur François DUPUIS,

Je vous remercie d'avoir accepté la co-direction de ma thèse ainsi que l'investissement et l'écoute dont vous avez fait preuve, le tout dans la bonne humeur et la sympathie.

À ma juge,

Madame Hélène GHANEM,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci à vous et Mr GHANEM, pour l'ensemble de vos enseignements depuis le début de mon cursus, ainsi que la gentillesse et la bienveillance que vous avez toujours eu envers moi depuis toutes ces années.

À mes parents,

Merci pour votre dévotion sans limite et votre soutien inflexible. Merci de m'avoir toujours accompagné dans tout ce que j'ai entrepris et soutenu dans mes décisions.

À mon frère Lucas et sa compagne Laura pour notre relation depuis toujours,

Je n'oublierai jamais ce que tu as fait pour moi lors de ma première année à Nancy, tu m'as permis de tenir le cap.

À mes grands-parents,

Pour vos petits plats et pour m'avoir inconsciemment donné envie de faire ce métier.

À ma bande,

Adrien, Arnaud, Julien, Pierre, Thomas,

Je vous remercie pour ces années d'amitié et toutes celles qui vont encore suivre,

Nos moments de folie, nos éclats de rire, nos échecs et réussites que nous avons toujours su partager.

À mes amis nancéens et notamment ceux du groupe 5 et de l'AHNEP,

Antoine, Emmanuel, Sara, Mickael, Charles, Marine et tous les autres que je ne peux citer,

Pour avoir rendu mes années nancéennes inoubliables dans l'humour, le rire et parfois l'excès.

À la pharmacie Sainte Thérèse à Florange, Cathy, Françoise, Nathalie et Marie-Christine,

Pour m'avoir accueilli de la première année jusqu'à aujourd'hui,

Pour tout ce que vous m'avez appris dans la bonne humeur et le sourire.

À toutes celles et ceux que je n'ai pu citer mais qui compte pour moi,

Merci pour tout.

Table des matières :

Introduction	9
I. Le sujet âgé.....	10
A. Définition.....	10
B. Données démographiques	10
C. Les différents types de vieillissement	10
D. La population âgée, une population singulière.....	11
1) Le concept de « fragilité »	11
2) Polymédication.....	12
3) Iatrogénie	13
E. Modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques lors du vieillissement ...	17
1) Modifications pharmacocinétiques.....	17
2) Modifications pharmacodynamiques	24
II. L'épilepsie chez le sujet âgé.....	25
A. Définitions.....	25
B. Physiopathologie	26
C. Historique	27
D. Classification	28
E. Clinique et épidémiologie chez le sujet âgé	31
F. Principales étiologies des épilepsies en gériatrie :	33
III. Les médicaments antiépileptiques chez le sujet âgé	35
A. Définition.....	35
B. Classification	35
C. Formes galéniques.....	36
D. Propriétés pharmacocinétiques	40
1) Absorption.....	40
2) Distribution	41
3) Métabolisme.....	41
4) Inducteurs/inhibiteurs enzymatiques	42

5) Elimination	42
E. Mécanisme d'action des antiépileptiques	47
1) Réduction de l'excitabilité neuronale	47
2) Renforcement de l'inhibition neuronale.....	47
3) Stabilisation de la membrane neuronale.....	48
F. Effets indésirables et contre-indications.....	50
G. Surveillance	57
1) L'électroencéphalogramme	57
2) Imagerie	57
3) Examens biologiques	57
4) Dosages plasmatiques	58
5) Autres surveillances	59
H. Interactions médicamenteuses.....	60
1) Antiépileptiques fortement métabolisés	60
2) Antiépileptiques inducteurs enzymatiques.....	60
3) Autres antiépileptiques	63
4) Interactions entre antiépileptiques	64
IV. Indications des antiépileptiques chez le sujet âgé et rôle du pharmacien d'officine.....	66
A. Critères de choix de l'antiépileptique chez le sujet âgé	66
B. Indications des antiépileptiques chez le sujet âgé.....	67
1) Epilepsie	67
2) Douleurs neuropathiques	73
3) Autres indications	78
C. Rôle du pharmacien d'officine	83
1) Intérêt du traitement	84
2) Choix de la molécule	84
3) Modalité de conduite du traitement.....	85
4) Effets indésirables éventuels.....	85
5) Historique médicamenteux	86

6) Observance.....	86
7) Suivi	88
8) Alternatives thérapeutiques	88
9) Mesures hygiéno-diététiques.....	89
10) Gestion de la crise	92
11) Autres intervenants	92
Conclusion	94
Références	96
Annexes	107

Liste des abréviations et acronymes :

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AMPA : Acide 2-amino-3-(5-méthyl-3-hydroxy-1,2-oxazol-4-yl) propanoïque

ANPAA : Association Nationale de Prévention en Alcoologie et Addictologie

AVK : Anti-vitamine K

CHU : Centre hospitalo-universitaire

Cnamts : Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

DFG : Débit de filtration glomérulaire

EEG : Electro-encéphalogramme

EIM : Evènement indésirable médicamenteux

GABA : Acide γ -aminobutyrique

GAT : GABA amino-transférase

HAS : Haute autorité de Santé

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

INR : International normalized ratio

INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques

IRM : Imagerie par résonnance magnétique

ISRNA : Inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

LP : Libération prolongée

NACO : Nouveaux anticoagulants oraux

NFS : Numération de formule sanguine

OMS : Organisation mondiale de la Santé

REIN : Réseau épidémiologie information néphrologie

SFGG : Société française de gériatrie et de gérontologie

STOPNEP : Study of the prevalence of neuropathic pain

SV2a : Synaptic vesicle protein 2

TAG : Troubles anxieux généralisés

Vd : Volume de distribution

Table des tableaux :

TABLEAU I : PRINCIPALES MODIFICATIONS PHARMACOCINÉTIQUES CHEZ LE SUJET Âgé	23
TABLEAU II : LES CRISES D'ÉPILEPSIE GÉNÉRALISÉES.	29
TABLEAU III : PRINCIPALES ÉTILOGIES DES ÉPILEPSIES EN GÉRIATRIE	33
TABLEAU IV : LES ANTIÉPILEPTIQUES DISPONIBLES EN FRANCE.....	38
TABLEAU V : PRINCIPALES PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES DES ANTIÉPILEPTIQUES DISPONIBLES SUR LE MARCHÉ.	44
TABLEAU VI : MÉCANISME D'ACTION DES ANTIÉPILEPTIQUES PRÉSENTANT UN EFFET STABILISATEUR DE MEMBRANES.....	49
TABLEAU VII : EFFETS INDÉSIRABLES DES ANTIÉPILEPTIQUES COMMERCIALISÉS EN FRANCE.....	51
TABLEAU VIII : CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOIS DES ANTIÉPILEPTIQUES COMMERCIALISÉS EN FRANCE.	55
TABLEAU IX: MOLÉCULES AGGRAVANT CERTAINS SYNDROMES ÉPILEPTIQUES.	56
TABLEAU X : SURVEILLANCES BIOLOGIQUES OBLIGATOIRES LORS DE LA PRISE EN CHARGE D'UN TRAITEMENT ANTIÉPILEPTIQUE.	58
TABLEAU XI : AUTRES SURVEILLANCES NÉCESSAIRES LORS DE LA PRISE EN CHARGE PAR UN TRAITEMENT ANTIÉPILEPTIQUE.	59
TABLEAU XII : INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ENTRE ANTIÉPILEPTIQUES	65
TABLEAU XIII : PRINCIPALES INDICATIONS DES ANTIÉPILEPTIQUES DANS L'ÉPILEPSIE	68
TABLEAU XIV : BITHÉRAPIES CONSEILLÉES EN GÉRIATRIE.	73
TABLEAU XV : SYNTHÈSE DES TRAITEMENTS COMMERCIALISÉS EN FRANCE DANS LE TRAITEMENT DES DOULEURS NEUROPATHIQUES. 75	
TABLEAU XVI : ANTIÉPILEPTIQUES DISPOSANT D'UNE AMM DANS LA PRISE EN CHARGE DES DOULEURS NEUROPATHIQUES.....	76
TABLEAU XVII : CONDUITE DU TRAITEMENT CHEZ LE SUJET Âgé PAR DES ANTIÉPILEPTIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DES DOULEURS NEUROPATHIQUES	77
TABLEAU XVIII : ANTIÉPILEPTIQUES DISPOSANT D'UNE AMM DANS LA PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES.	79
TABLEAU XIX : ANTIÉPILEPTIQUE DISPOSANT D'UNE AMM DANS LE TRAITEMENT DE FOND DE LA MIGRAINE.....	81

Table des illustrations :

FIGURE 1 : LE RÉFLEXE IATROGÉNIQUE	16
FIGURE 2 : PRINCIPAUX MÉCANISMES D'ACTION DES ANTIÉPILEPTIQUES	50

Table des annexes :

ANNEXE 1 : PRINCIPAUX MÉDICAMENTS SUBISSANT DES MODIFICATIONS PHARMACOCINÉTIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES AU COURS DU VIEILLISSEMENT	107
ANNEXE 2: CLASSIFICATION DES STADES D'ÉVOLUTION DE LA MALADIE RÉNALE CHRONIQUE	108
ANNEXE 3 : CLASSIFICATION INTERNATIONALE DES CRISES D'ÉPILEPSIE	109
ANNEXE 4 : CLASSIFICATION INTERNATIONALE DES SYNDROMES ÉPILEPTIQUES	110
ANNEXE 5 : MÉCANISME D'ACTION DES ANTIÉPILEPTIQUES	111
ANNEXE 6 : PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES DES ANTIÉPILEPTIQUES	112
ANNEXE 7 : MÉDICAMENTS À L'ORIGINE DE CRISES D'ÉPILEPSIE	114
ANNEXE 8 : MÉDICAMENTS MÉTABOLISÉS PAR L'ISOENZYME CYP 3A4 DU CYTOCHROME P450	115
ANNEXE 9 : MÉDICAMENTS INFLUENÇANT LA GLUCURONISATION DE LA LAMOTRIGINE	116

Introduction

Au 1^{er} janvier 2015, la France comptait plus de 12 millions de personnes de plus de 65 ans, ce qui en fait une classe de population majeure. La gériatrie est une spécialité médicale à part entière permettant d'assurer une prise en charge adaptée des sujets âgés. Le vieillissement s'accompagnant de nombreuses modifications, il est donc primordial de connaître les particularités de cette population en thérapeutique.

Il existe actuellement 26 antiépileptiques disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en 2016, d'autres sont encore en phase de recherche. Chacun d'entre eux est indiqué dans le traitement de l'épilepsie mais également pour certains dans d'autres indications. Le pharmacien se devra donc de connaître les particularités de chacune de ces molécules et leurs places en thérapeutique, notamment chez certains patients à risque. L'utilisation de cette classe en gériatrie est peu référencée, les sujets âgés étant bien souvent exclus des essais cliniques. Les résultats de ces études sont donc la plupart du temps extrapolés pour les populations gériatriques, rendant difficiles leur utilisation chez le sujet âgé.

Partant de ces constats, au cours de cette thèse, nous essaierons de décrire les particularités propres aux patients en gériatrie et les adaptations à mener au cours du traitement médicamenteux. Par la suite, nous tenterons de définir la place du pharmacien d'officine auprès du patient âgé au moment de la dispensation d'un médicament antiépileptique. Pour finir, nous expliquerons son apport par rapport à d'autres professionnels de santé, toujours dans le but de rendre la prise en charge d'un traitement par antiépileptique en gériatrie la plus efficiente possible.

I. Le sujet âgé

Dans cette première partie, nous allons définir cette classe de population ainsi que les particularités propres au sujet âgé devant être prises en compte au moment de la dispensation.

A. Définition

Selon la définition donnée par la Haute autorité de santé (HAS), on entend par sujet âgé tout sujet de plus de 75 ans ou de 65 ans poly-pathologique. [HAS, 2005]

D'après la HAS, un sujet âgé est considéré comme poly-pathologique s'il présente au moins 3 maladies chroniques. [HAS, 2015a]

Il est important de noter que la plupart des études concernant la population gériatrique ne respecte pas ces critères comme nous pourrons le constater au cours de cette thèse.

B. Données démographiques

D'après les dernières estimations fournies par l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques), on compte au 1^{er} janvier 2016, 6 386 793 personnes de plus de 75 ans en France, soit environ 10% de la population totale. [INSEE, 2015a]

Cette classe va continuer à augmenter dans les années à venir. Les projections de l'INSEE à l'orée 2060 prévoient notamment une augmentation de près de 80% des plus de 60 ans, avec des estimations de presque 12 millions de personnes de plus de 75 ans. [INSEE, 2010]

En revanche l'espérance de vie sans incapacité reste stable (64.6 ans en 2008 contre 63.8 ans en 2012 chez la femme et 62.8 ans en 2007 contre 62.6 ans en 2012 chez l'homme). [INSEE, 2015b]

C. Les différents types de vieillissement

La notion de vieillissement peut être définie de différentes manières. Dans le plan national « bien vieillir » on parle de « l'effet général du temps sur un organisme biologique ». [AQUINO, 2007] Il est également défini comme « l'ensemble des mécanismes qui font

baisser la capacité de l'organisme à s'adapter aux conditions variables de l'environnement ». [LABAS-ROBERT, ROBERT, 2003]

Le processus de vieillissement de l'organisme varie d'un individu à l'autre et l'origine de ces différences reste à ce jour non encore parfaitement élucidée. Selon Kahn et Rowe, on distingue 3 modes principaux de vieillissement :

- **Le vieillissement réussi ou optimal (25% des cas)** : il se caractérise par une longévité sans pathologie accompagnée d'un sentiment de bien-être physiologique, de bonheur et de qualité de vie.
- **Le vieillissement habituel ou usuel (50% des cas)** : il se traduit par des atteintes considérées comme physiologiques de certaines fonctions mais sans pathologie bien définie. L'individu dispose de capacités d'adaptation limitée par rapport à un sujet plus jeune.
- **Le vieillissement pathologique (25% des cas)** : il est associé à des comorbidités telles que la dénutrition, la dépression, des troubles cognitifs ou encore des troubles sensoriels.

[KAHN, ROWE, 1998]

Il est important de noter qu'un même patient n'est pas cloisonné dans un seul type de vieillissement. Prenons l'exemple du sujet atteint d'une cataracte, pathologie considérée comme faisant partie du vieillissement normal. En cas d'opération chirurgicale, le patient présentera un vieillissement considéré comme réussi. Au contraire, si le patient n'est pas traité, le risque de cécité qui s'en suit le mènera dans le vieillissement pathologique.

Il n'existe donc pas un mais plusieurs types de vieillissement, plus ou moins réussi. Cette population présente cependant des particularités les distinguant des autres groupes.

D. La population âgée, une population singulière.

Le sujet âgé présente différentes singularités pouvant être à risque dans la prise en charge médicamenteuse du patient qu'il est primordial de connaître et de prévoir afin de limiter la survenue d'effets indésirables.

1) Le concept de « fragilité »

La société française de gériatrie et de gérontologie a proposé en 2011 une définition de la fragilité, reprise par la HAS en 2013. La fragilité y est définie comme « un syndrome clinique reflétant une diminution des capacités physiologiques de réserve qui altère les

mécanismes d'adaptation au stress. Son expression clinique est modulée par les comorbidités et des facteurs psychologiques, sociaux, économiques et comportementaux. Le syndrome de fragilité est un marqueur de risque de mortalité et d'événements péjoratifs, notamment d'incapacités, de chutes, d'hospitalisation et d'entrée en institution. L'âge est un déterminant majeur de fragilité mais n'explique pas à lui seul ce syndrome. La prise en charge des déterminants de la fragilité peut réduire ou retarder ses conséquences. Ainsi, la fragilité s'inscrirait dans un processus potentiellement réversible ». [HAS, 2013]

L'utilisation de la notion de « fragilité » comme outil est un bon indicateur du risque de perte d'autonomie, de chutes, d'institutionnalisation, d'hospitalisation ou de décès dans les 1 à 3 ans. [HAS, 2013]

Les critères de Fried datant de 2001 sont les plus fréquemment utilisés dans le repérage précoce et prennent en compte des critères uniquement physiques chez les personnes de plus de 65 ans. Ils sont au nombre de cinq :

- Perte de poids involontaire de plus de 4,5 kg (ou $\geq 5\%$ du poids) depuis 1 an
- Epuisement ressenti par le patient
- Vitesse de marche ralentie
- Baisse de la force musculaire
- Sédentarité.

[FRIED, TANGEN, WALSTON *et al.*, 2001]

Un patient est considéré comme fragile s'il présente au moins trois de ces critères et on estime que 15,5% des sujets de plus de 65 ans vivant à domicile présentent un syndrome de fragilité. [SHARE, 2015]

2) Polymédication

Outre la notion de fragilité, limitant les capacités d'adaptation de l'individu, le sujet âgé présente bien souvent des prescriptions multiples. Il n'existe pas de consensus clair relatif à une définition de la polymédication. On distingue néanmoins classiquement une définition qualitative et quantitative. Qualitativement, d'après l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), elle se définit comme « l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou par l'administration d'un nombre excessif de médicaments. » Le seuil quotidien de 5 médicaments et plus pris de manière chronique est celui fixé et retenu par la HAS. Ce seuil n'étant néanmoins pas toujours celui retenu dans les études. [IRDES, 2014]

En 2012, la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts) a estimé que plus de 10% des plus de 75 ans en France prenaient quotidiennement entre 8 et 10 médicaments. La HAS considère de plus que 30 % de la consommation totale de médicaments est le fait de 5 % des assurés. Il s'agit, pour l'essentiel, de personnes en affection de longue durée (ALD) et de personnes âgées, ces deux catégories se recouplant pour l'essentiel. [HAS, 2005b]

Cette polymédication résulte à la fois de la multiplicité des prescripteurs mais également de la prise de médicaments sans ordonnance, notamment ceux en vente libre. Elle peut être à l'origine de nombreuses conséquences :

- Une majoration du risque d'interactions médicamenteuses et d'accidents iatrogènes en grande partie évitable (chutes, troubles cognitifs voire décès). On estime à 8.6% le risque d'apparition d'un évènement indésirable lors de l'ajout d'un médicament. [PIRE, FOURNIER, SCHOEVAERDTS *et al.*, 2009]
- Une augmentation du nombre d'hospitalisation. Chez les plus de 65 ans, 10% des hospitalisations sont causées par l'apparition d'un évènement iatrogène médicamenteux. [NASEER, 2008]
- Le risque de prescription en cascade, c'est-à-dire lorsqu'un évènement indésirable d'un médicament se déclare et qu'il est non détecté, un traitement supplémentaire est mis en place afin de soigner cet effet indésirable. [NASEER, 2008]
- L'inobservance du patient. En effet, le grand nombre de médicaments et la multiplicité des prises compliquent la compréhension et l'adhésion du traitement par le patient. [PIRE, FOURNIER, SCHOEVAERDTS *et al.*, 2009]

Nous nous attarderons à présent plus en détail sur le principal risque lié à la polymédication qui est la survenue d'effets indésirables.

3) Iatrogénie

La iatrogénie médicamenteuse (ou effet indésirable médicamenteux (EIM)) se définit selon l'OMS comme « toute réaction nocive et non voulue d'un médicament se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement » [AFSSAPS, 2011] mais aussi comme « l'ensemble des effets indésirables

directement liés à l'effet pharmacologique d'un médicament lors de son utilisation » selon la section 13 du code de Santé publique.

L'apparition d'EIM est deux fois plus fréquente chez les sujets de plus de 65 ans par rapport au reste de la population et serait directement responsable de 10 à 20% des hospitalisations et de 12000 décès par an dans cette classe de population. [AFSSAPS, 2005]

De plus, 30 à 60% de ces évènements sont considérés comme évitables c'est-à-dire le plus souvent liés à une erreur médicamenteuse. [ANKRI, 2002] Il est à noter que cette fourchette très large rend compte de la difficulté à évaluer avec certitude le caractère évitable de l'évènement.

Les principales classes médicamenteuses à l'origine d'évènements iatrogènes chez le sujet âgé sont :

- Les médicaments à visée cardiovasculaire
- Les anticoagulants
- Les psychotropes
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

[AFSSAPS, 2005]

Cette singularité est multifactorielle, les principaux facteurs de risques à prendre en considération sont les suivants : [AFSSAPS, 2005]

Facteurs de risques propres au vieillissement

- Mauvaise observance.
- Modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.
- Modifications métaboliques.
- Troubles sensoriels (baisse de l'acuité visuelle, auditive, troubles de la déglutition).
- Troubles cognitifs (perte de mémoire, difficulté de compréhension).

Facteurs de risques sociaux et environnementaux

- L'isolement
- La dépression
- La précarité
- Les modifications des lieux de vie (déménagement, institutionnalisation)

- Les conditions climatiques extrêmes

Facteurs de risques liés à une mauvaise utilisation des médicaments

L'étape de prescription est la principale étape sujette au risque iatrogénique. On distingue classiquement 3 types de prescriptions inadaptées :

- **L'excès de traitement ou « overuse »** : l'HAS a défini en 2005 l'overuse comme l'utilisation de médicaments prescrits en l'absence d'indication (l'indication n'a jamais existé ou n'existe plus), ou qui n'ont pas prouvé leur efficacité (service médical rendu insuffisant).
- **La prescription inappropriée ou « misuse »** : cela correspond à la prescription de médicaments dont les risques sont supérieurs aux bénéfices.
- **L'insuffisance de traitement ou « underuse »** : défini comme le défaut d'instauration d'un traitement efficace chez les sujets ayant une pathologie pour laquelle une ou plusieurs classes médicamenteuses ont démontré leur efficacité.

[HAS, 2005a]

En 2010, la Société de Gérontologie de l'Ouest et du Centre a réalisé une étude auprès 200 patients de plus de 75 ans, hospitalisés en service de court séjour au CHU de Brest. Cette étude a démontré que :

- 77% des patients présentaient au moins un médicament en overuse.
- 47.5% des patients présentaient au moins un médicament en misuse.
- 73.5% des patients présentaient au moins un médicament en underuse.

[ANDRO, ESTIVIN, GENTRIC *et al.*, 2010]

Facteurs de risques liés aux médicaments eux-mêmes

Paradoxalement, bien qu'étant les plus gros consommateurs de médicaments, les sujets âgés sont la plupart du temps exclus des essais cliniques. L'action d'un médicament sur cette population particulière est évaluée par extrapolation le plus souvent.

Nous venons donc de voir que la survenue d'évènements iatrogènes est plus fréquente en gériatrie et peut s'expliquer par différentes raisons. Certaines classes médicamenteuses étant plus à risque dans cette population, il conviendra donc de limiter voire d'éviter leurs prescriptions.

Devant la survenue de tout évènement iatrogène, chaque professionnel de santé se devra d'opter pour le « réflexe iatrogénique » tel que recommandé par la HAS. Dans le cas où l'origine médicamenteuse est confirmée, le praticien devra adapter le traitement soit en modifiant la posologie, soit en changeant de molécules, et si besoin en informer le centre de pharmacovigilance. La figure 1 ci-dessous reprend la bonne méthodologie à adopter devant tout nouvel effet indésirable.

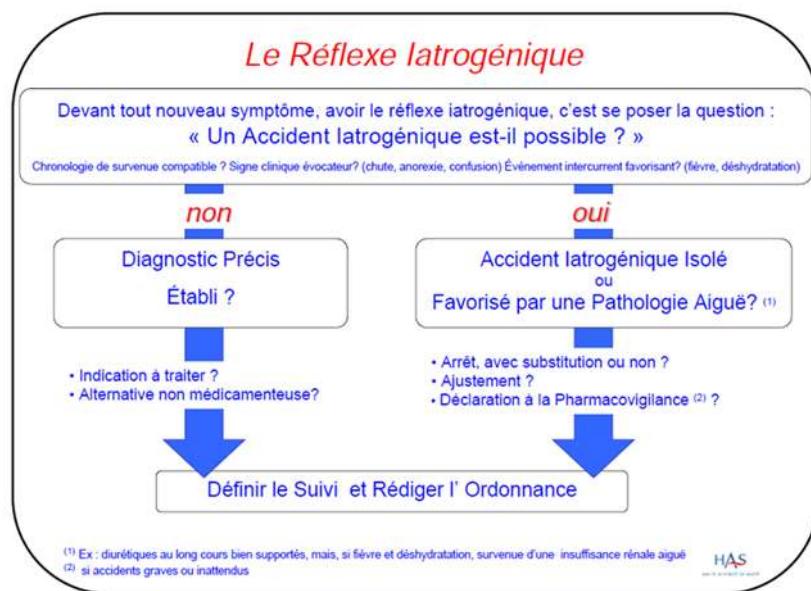


Figure 1 : Le réflexe iatrogénique [HAS, 2005b]

Le sujet âgé présente donc une fragilité bien plus importante que le reste de la population. Cette fragilité s'inscrit dans un contexte de vulnérabilité qui s'explique notamment par une polymédication accrue, un plus grand isolement social ou encore un défaut d'observance plus fréquent, ce qui rend le patient plus à risque de présenter un évènement iatrogène. Le vieillissement s'accompagne également de modifications concernant l'action de l'organisme sur le médicament et du médicament sur l'organisme comme nous allons le voir par la suite.

E. Modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques lors du vieillissement

1) Modifications pharmacocinétiques

La pharmacocinétique étudie le devenir du principe actif d'un médicament dans l'organisme. [GENTILI, JOUFFROY, PAQUERON *et al.*, 2005] La pharmacocinétique pourrait donc être définie comme l'action de l'organisme sur une substance. On la retrouve également parfois désignée sous le nom de « l'ADME » en référence aux 4 grandes étapes qui composent le parcours du médicament dans l'organisme :

- 1. Absorption
- 2. Distribution
- 3. Métabolisme
- 4. Elimination

Cette notion est d'autant plus importante chez le sujet âgé, chez lequel d'importantes modifications à toutes les étapes peuvent apparaître au fil des années. Les professionnels de santé, notamment les pharmaciens devront se montrer attentifs à ces sujets et éventuellement adapter la posologie de certains médicaments, comme par exemple les médicaments à marge thérapeutique étroite.

a) Absorption

L'absorption est le processus par lequel un médicament atteint la circulation générale à partir de son milieu d'administration. Elle est subdivisée en 2 étapes :

- La résorption : remplaçant souvent à tort dans l'usage le terme d'absorption et qui correspond au passage transmembranaire du médicament.
- L'effet de premier passage : cette étape correspond à la métabolisation du médicament, la plupart du temps au niveau hépatique. Elle est préalable au passage du médicament dans la circulation systémique.

[TOUITOU, 2011].

La voie d'administration la plus fréquente est la voie orale. L'absorption orale est peu modifiée avec l'âge. Les principales modifications observées au cours du vieillissement sont :

- Une diminution du nombre de cellules sécrétrices d'acide chlorhydrique à l'origine d'une augmentation du pH. Ce pH plus basique va diminuer les capacités et la vitesse d'absorption gastro-intestinale. [MANGEREL, ARMAND-BRANGER, RHALIMI *et al.*, 2011]
 - o Les médicaments acides, sous forme majoritairement ionisés, comme par exemple l'acide valproïque ou la phénytoïne seront de ce fait moins bien absorbés. (Voir annexe 1)
 - o Les médicaments basiques, majoritairement sous forme non ionisées, comme par exemple les benzodiazépines verront quant à eux leurs absorptions intestinales s'amplifier. (Voir annexe 1)
- Un ralentissement de la motricité gastro-intestinale et par conséquent d'un retard à la vidange gastrique. Le médicament verra donc son temps de demi-vie augmenté. [MOLIMARD, 2002]
- Une modification du passage d'un médicament de la paroi intestinale vers la circulation sanguine qui peut s'opérer de 3 façons différentes :
 - o La diffusion passive : elle est peu modifiée au cours du vieillissement et correspond à la forme majoritaire de transport.
 - o Le transport actif : il correspond au passage de la barrière gastro-intestinale à l'aide d'un transporteur, le plus fréquemment de nature protéique. Ces transporteurs au cours du vieillissement verront leur nombre diminuer. [MOLIMARD, 2002]
 - o La diffusion facilitée : il s'agit d'une forme minoritaire peu impactée par le vieillissement.
- Une diminution de la surface d'absorption et du débit mésentérique, ayant peu d'influence en pratique. [MANGEREL, ARMAND-BRANGER, RHALIMI *et al.*, 2011]

L'ensemble de ces variations liées à l'âge aura peu d'effets sur la quantité de principes actifs absorbés mais plutôt sur leurs vitesses d'absorption. Le professionnel de santé ne devra donc que rarement se préoccuper de ces modifications chez le sujet âgé, contrairement à l'étape de distribution. [MANGEREL, ARMAND-BRANGER, RHALIMI *et al.*, 2011]

b) Distribution

L'étape de distribution correspond au passage d'un médicament du compartiment sanguin à son site d'action, son lieu de stockage, de métabolisme ou encore d'élimination. [TOUITOU, 2011]

Au cours du vieillissement, la distribution va être modifiée par différents éléments.

- **La modification de la composition corporelle :**

Le vieillissement s'accompagne d'un changement de composition corporelle. On observe une baisse de l'eau corporelle totale (de 10 à 15% après 80 ans) ainsi que de la masse musculaire également appelée masse maigre au profit d'un accroissement du contenu lipidique (de 33 à 45% chez la femme et de 18 à 36% chez l'homme). [PERUCCA, 2007]

Ces modifications vont être à l'origine d'une variation du volume de distribution des médicaments hydrosolubles et liposolubles :

- Les médicaments hydrosolubles aux volumes de distribution (Vd) plus faibles nécessiteront une réduction posologique afin d'éviter un surdosage. C'est notamment le cas des médicaments hydrosolubles à marge thérapeutique étroite comme la digoxine. (Voir annexe 1)
- Les médicaments liposolubles verront leurs temps de séjour dans l'organisme augmenter. Cette modification explique l'accumulation de médicaments comme les benzodiazépines à temps de demi-vie > 24H dans l'organisme lorsqu'ils sont pris de manière chronique. (Voir annexe 1) [LAFUENTE-LAFUENTE, BAUDRY, PAILLAUD *et al.*, 2013]

- **La modification de la liaison aux protéines plasmatiques :**

La liaison médicament-protéines plasmatiques constitue une forme de réserve du médicament dans l'organisme. Les médicaments peuvent se lier à différents types de protéines plasmatiques de manière réversible. La principale étant l'albumine quantitativement la plus représentée et fixant préférentiellement les molécules acides. Toutes les molécules ne se lient pas de la même façon avec cette protéine, cela dépendra surtout de l'affinité médicament-albumine et également de la concentration de cette dernière. [LAFUENTE-LAFUENTE, BAUDRY, PAILLAUD *et al.*, 2013]

Chez les sujets âgés, on note une hypoalbuminémie d'origine multifactorielle pouvant s'expliquer par une baisse de la synthèse hépatique, une altération de la fonction rénale ou encore une dénutrition. Cela aura pour conséquence une augmentation de la fraction libre qui est la forme active dans l'organisme. Différents médicaments sont fortement fixés à l'albumine comme par exemple :

- La phénytoïne
- Le valproate de sodium
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- Les anti-vitamines K (AVK) ...

[BARRY, CUSACK, 2004]

Ces médicaments sont en concurrence sur ces sites de fixation et sont à l'origine de la survenue d'effets indésirables, comme par exemple d'hémorragies liées une diminution du taux de fixation des AVK. [BARRY, CUSACK, 2004]

La distribution des médicaments peut donc être modifiée par la diminution de l'albumine à l'origine d'une augmentation de la fraction libre ainsi que la modification de la composition corporelle avec l'âge.

c) Métabolisme hépatique

Le métabolisme correspond à un ensemble de réactions enzymatiques responsable de la transformation d'un médicament en un ensemble de composés actifs ou non pharmacologiquement. [TOUITOU, 2011]

Le foie, richement irrigué par le système porte, va transformer le médicament en un métabolite plus hydrosoluble et plus facilement éliminable. Ce métabolite est majoritairement destiné à être éliminé mais il peut dans le cas des pro-médicaments être transformé en un métabolite actif pharmacologiquement. On observe lors du vieillissement :

- Une baisse du nombre d'hépatocytes fonctionnels à l'origine d'une baisse du pouvoir de métabolisation.
- Une diminution de l'efficacité des réactions de phase 1 (oxydation, réduction, hydrolyse) notamment celles en relation avec le cytochrome p450. Les médicaments subissant l'action de ces enzymes seront épurés plus lentement. (acide valproïque, carbamazépine, phénytoïne, diazépam...). Les réactions de phase 2 telles que la conjugaison ne seront quant à elles pas influencées par le vieillissement. Ces réactions de

conjugaison consistent en la formation d'un complexe entre le médicament ou son métabolite avec un composé d'origine hépatique (groupement méthyle, acétyl ou glucuronique) afin de former un sel plus hydrosoluble et donc plus facilement épuré par voie rénale.

- Une conservation des capacités d'induction et d'inhibition enzymatiques.
[LAFUENTE-LAFUENTE, BAUDRY, PAILLAUD *et al.*, 2013]

Nous venons donc de voir qu'au cours du vieillissement, seules certaines molécules subissant des réactions de phase 1 en relation avec le cytochrome p450 voient leurs métabolismes hépatiques diminués.

d) Elimination

Les médicaments sont majoritairement éliminés de l'organisme par voie rénale. Le vieillissement physiologique du rein varie selon les sujets. D'après le rapport annuel de 2013 du registre français REIN (Réseau Epidémiologie Information Néphrologie), l'incidence globale de l'insuffisance rénale terminale augmente fortement avec l'âge jusqu'à 75 ans notamment chez l'homme. [AGENCE DE BIOMEDECINE, 2013]

La principale modification liée au vieillissement est une diminution du nombre de néphrons fonctionnels à l'origine d'une baisse du débit de filtration glomérulaire. On observe entre 20 et 90 ans, une réduction moyenne de 40 à 50% de cette filtration. On note également une diminution de la fonction tubulaire et de la capacité d'absorption aux conséquences plus négligeables. [LAFUENTE-LAFUENTE, BAUDRY, PAILLAUD *et al.*, 2013]

La maladie rénale chronique est définie indépendamment de sa cause par un débit de filtration glomérulaire estimé (DFG estimé) inférieur à 60 ml/min/1,73 m² ou par la présence pendant plus de 3 mois de marqueurs d'atteinte rénale comme :

- Une albuminurie
- Une hématurie
- Une leucocyturie
- Des anomalies morphologiques ou histologiques
- Des marqueurs de dysfonction tubulaire.

[HAS, 2012]

L'annexe 2 reprend la classification officielle des stades de la maladie rénale chronique définie par la HAS.

Cela est à l'origine d'une augmentation du temps de demi-vie de certains médicaments fortement éliminés par voie rénale, à l'origine de la survenue d'effets indésirables. Les principaux médicaments influencés par ces modifications sont :

- Les AINS
- Le lithium
- La digoxine
- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)
- Certains antiépileptiques comme le lévetiracetam ou la gabapentine.

[LAFUENTE-LAFUENTE, BAUDRY, PAILLAUD *et al.*, 2013]

Ces médicaments nécessiteront donc des adaptations posologiques avec une réduction de la dose ou un allongement de l'intervalle entre 2 prises.

En résumé, de nombreuses modifications pharmacocinétiques peuvent survenir avec l'âge aux différentes étapes de la vie du médicament dans l'organisme. La phase d'élimination est la plus touchée et impose une réduction posologique avec contrôle par des dosages plasmatiques, si nécessaire, notamment pour les médicaments à index thérapeutique étroit. [CUEN, 2014]

Le tableau 1 ci-dessous reprend les principales modifications pharmacocinétiques accompagnant le vieillissement ainsi que les principales molécules concernées.

Tableau I : Principales modifications pharmacocinétiques chez le sujet âgé [MANGEREL, ARMAND-BRANGER, RHALIMI et al., 2011]

Etapes	Modifications avec l'âge	Conséquences	Principales molécules concernées
Absorption	↗pH gastrique	↗absorption en milieu alcalin	Médicaments basiques
		↘absorption en milieu alcalin	Médicaments acides
	↘surface de la muqueuse digestive Vidange gastrique Motilité sanguine Débit sanguin	↘biodisponibilité orale	Nifédipine Propranolol Calcium Fer
		↗vitesse d'absorption et Tmax	Digoxine Nitrazepam Gabapentine
Distribution	↗masse grasse ↘masse musculaire	↗Vd et t1/2 vie	Médicaments lipophiles
	↘eau totale	↘Vd et t1/2 vie	Médicaments hydrophiles
	↘albuminémie	↗fraction libre	Amiodarone Antiépileptiques AINS AVK Diazépam Digoxine Sulfamides
	↘débit cardiaque	↗délai d'action	Inducteurs d'anesthésie
Métabolisme hépatique	↘pouvoir de métabolisation	Saturation des voies de métabolisation et ↘ t1/2	Propranolol Métoprolol Lidocaine
	↘activité enzymatique (Réactions de phase I)	↗t1/2	Carbamazépine Phénytoïne Acide valproïque
Elimination	↘flux sanguin	↗t1/2 des médicaments ou des métabolites actifs éliminés à + de 60% par voie urinaire	AINS
	↘filtration glomérulaire		Atenolol
	↘fonction tubulaire		Digoxine
	↘capacité de résorption		Lithium Morphine IEC...
Légende AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroidien, AVK : Anti-Vitamine K, IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion, Vd : Volume de distribution, t1/2 : temps de demi-vie			

Après avoir étudié les modifications pharmacocinétiques en gériatrie, nous allons nous attarder sur l'action du médicament sur l'organisme et d'éventuels changements au cours du vieillissement.

2) Modifications pharmacodynamiques

La pharmacodynamie se définit comme : « la capacité des organes cibles à répondre aux médicaments ». [LACAILLE, LEGRAIN, 2006] Cette discipline s'intéresse au nombre, à la densité, à l'affinité du médicament pour ses récepteurs ainsi qu'à la réponse engendrée. [TURNHEIM, 2003]

Contrairement à la pharmacocinétique bien étudiée chez le sujet âgé, les altérations de la pharmacodynamie restent encore peu explorées en gériatrie. Ces changements peuvent augmenter les effets recherchés d'un médicament pouvant conduire à l'apparition d'une toxicité (exemple des benzodiazépines) ou au contraire les diminuer.

Ces modifications pharmacodynamiques chez le sujet âgé sont majoritairement visibles au niveau neurologique et s'expliquent notamment par :

- Une perte de la densité neuronale avec l'âge (perte de 30% de la masse cérébrale à 80 ans).
- Une déplétion en neurotransmetteurs (acétylcholine, dopamine, GABA...) due à une diminution de la synthèse et une accélération de la dégradation par les enzymes catalytiques de l'organisme.
- Une baisse du nombre et de la densité des récepteurs.
- Une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique à l'origine d'une recrudescence des effets indésirables neurologiques en gériatrie.

[LAFUENTE-LAFUENTE, BAUDRY, PAILLAUD *et al.*, 2013]

Les psychotropes, dont font partie les antidépresseurs, les benzodiazépines, les neuroleptiques ou encore les antiépileptiques sont les principales classes de médicaments concernées. La prescription de ces molécules chez le sujet âgé augmente de manière significative le risque de chutes, de somnolence et de confusion.

L'étude des modifications pharmacodynamiques est donc moins bien étudiée que celles touchant la pharmacocinétique mais il semble que les médicaments à visée neurologique soient les plus concernés.

Cette première partie a permis de définir le sujet âgé et de montrer que les perspectives démographiques vont conforter sa position au cœur de la prise en charge thérapeutique. La fragilité, la polymédication, l'altération de la fonction rénale, des organes sensoriels ou encore les troubles cognitifs accompagnants fréquemment le vieillissement sont autant de facteurs de risques iatrogènes devant être appréhendés par le professionnel de santé.

II. L'épilepsie chez le sujet âgé

Après avoir brossé un portrait du sujet âgé en thérapeutique, nous allons présenter la maladie épileptique dans un contexte gériatrique et les particularités inhérentes à cette population. En effet, l'épilepsie possède 2 pics de fréquence chez l'enfant de moins de 5 ans et l'adulte de plus de 60 ans. Cela en fait la 3^{ème} cause de troubles cérébraux en gériatrie après les accidents vasculaires cérébraux et la maladie d'Alzheimer. [WERNHAHN, 2009]

A. Définitions

Il est important avant de s'attarder plus spécifiquement sur l'épilepsie en gériatrie, de définir les principales notions qui seront utilisées au cours de cette thèse.

- **La crise épileptique :**

La société française de neurologie définit la crise épileptique comme : « la survenue transitoire de signes et/ou de symptômes dus à une activité neuronale cérébrale excessive ou anormalement synchrone ». [SOCIETE FRANCAISE DE NEUROLOGIE, 2015]

- **L'épilepsie :**

L'HAS définit l'épilepsie comme : « la répétition chronique de crises épileptiques spontanées. » [HAS, 2007a]

- **L'état de mal épileptique :**

Le neurologue français, Henri Gastaut, a défini en 1973, l'état de mal épileptique comme : « un état caractérisé par une crise épileptique qui persiste suffisamment longtemps ou qui se répète à des intervalles suffisamment brefs pour créer une condition épileptique fixe et durable ; [...] les états de mal épileptiques pouvant revêtir autant d'aspects sémiologiques qu'il existe de variété de crises d'épilepsie ». [GASTAUT, 1973]

Après ces quelques définitions, nous allons décrire les différents mécanismes à l'origine de la survenue d'une crise épileptique.

B. Physiopathologie

La crise épileptique est divisée en 3 étapes allant de la naissance de la décharge à son épuisement, qui seront reprises plus en détails ci-dessous.

- **Initiation de la décharge épileptique**

La crise épileptique est la représentation d'une hyperpolarisation paroxystique synchrone d'un groupe de neurones dans une zone appelée foyer épileptogène. Le caractère paroxystique signifie que l'hyperpolarisation neuronale est d'intensité maximale.

Les neurones épileptiques sont caractérisés par leurs hyperexcitabilités et d'autre part leurs hypersynchronies. Un neurone hyperexcitable a tendance à générer des décharges répétées là où pour une même stimulation un neurone « physiologique » ne provoque qu'un seul potentiel d'action. L'hypersynchronie se définit comme la propriété d'un groupe de neurones à générer de façon synchrone des trains de potentiel d'action. [CEN, 2015a]

L'électroencéphalogramme permet de visualiser ce phénomène *via* l'apparition de pointe-ondes. La pointe résulte de l'accumulation de dépolarisations paroxystiques neuronales (Paroxysmal depolarisation shift= PDS) générant des bouffées de potentiels d'action. L'onde lente, elle est due à la repolarisation massive des neurones, *via* notamment la sortie massive de potassium. Cette repolarisation massive est surtout présente autour du foyer épileptogène permettant d'éviter la propagation de la décharge épileptique aux structures avoisinantes. [CEN, 2015a]

Deux hypothèses coexistent afin d'expliquer l'origine de ces PDS qui sont utilisées en thérapeutique :

- L'hypothèse neuronale : les PDS s'expliquent par un trouble des canaux ioniques voltage-dépendants assurant le transport des ions de part et d'autre de la membrane neuronale responsable d'un déséquilibre.
- L'hypothèse synaptique : Les PDS seraient dus à un déséquilibre entre les neurotransmissions excitatrices, principalement médiées par le glutamate et les inhibitrices par le GABA (acide gamma-amino-butyrique). Ce déséquilibre engendrerait l'apparition de potentiels d'action post-synaptiques excitateurs géants.

[JALLON, BOGOUSSLAVSKY, LEGER *et al.*, 2007]

- **Propagation de la décharge épileptique**

Dans certains cas, la décharge épileptique peut se propager aux neurones environnants. Dans ce cas, le système inhibiteur entourant le foyer va s'épuiser, permettant la diffusion de la décharge aux structures avoisinantes *via* des circuits de propagation. En fonction de la localisation du foyer épileptogène et des circuits de propagation, la symptomatologie des crises évoluera. [JALLON, BOGOUSSLAVSKY, LEGER *et al.*, 2007]

- **Fin de la décharge épileptique**

Encore aujourd'hui, il n'y a aucune certitude concernant les mécanismes à l'origine de la fin de la décharge épileptique. L'accumulation de déchets cellulaires, la recapture du potassium *via* les astrocytes (cellules de soutien des neurones) ou des neurotransmetteurs inhibiteurs sont évoqués actuellement. [JALLON, BOGOUSSLAVSKY, LEGER *et al.*, 2007]

Comme nous venons de le voir les mécanismes physiopathologiques des crises épileptiques ne sont aujourd'hui pas encore parfaitement élucidés. Des inconnus demeurent, même si les avancées au fil des siècles sont indéniables, comme le prouve ce rapide historique de l'épilepsie.

C. Historique

Etymologiquement, le terme d'épilepsie vient du grec « *epilambanein* » signifiant saisir brusquement. [COMMISSION XIX-LANGUE FRANCAISE, ACADEMIE NATIONALE DE MEDECINE, 2008] Les premières traces de cette maladie remontent à l'époque babylonienne. On trouve encore aujourd'hui au British Museum une tablette datant d'au moins 2000 ans avant Jésus-Christ. Cette tablette issue d'un manuel de médecine décrit en détails les différents types de crises encore actuellement reconnus. A la différence d'aujourd'hui, la notion de surnaturel est omniprésente dans les étiologies de la maladie, chaque type de crise correspondant à une divinité ou à un esprit. De ce fait, le traitement est exclusivement spirituel.

Au V^{ème} siècle avant Jésus-Christ, les Grecs nomment cette maladie : " la maladie sacrée" et Hippocrate, père de la médecine, en fait la description dans son célèbre traité. Il fût le premier à éliminer l'étiologie sacrée en affirmant que les crises survenaient d'un dérèglement cérébral.

De nombreux personnages célèbres tels que Gustave Flaubert, Jules César ou encore l'écrivain Fédor Dostoïevski furent atteints par cette maladie. Il a fallu attendre le

traité de l'épilepsie de Tissot en 1770 pour sortir des origines spirituelles de la maladie. Tissot y définit une première approche scientifique de la maladie : « pour produire l'épilepsie, il faut nécessairement deux choses : une disposition du cerveau à entrer en contraction plus aisément qu'en santé et une cause d'irritation qui mette en action cette disposition ».

Le XIX^{ème} siècle, fut un formidable coup d'accélérateur pour la recherche avec les débuts de la neurologie qui se distingua enfin de la psychiatrie et qui permit de faire entrer l'idée d'un dérèglement cérébral. Le premier traitement vit le jour en 1857, il s'agissait du bromure qui se répandit en Europe et aux Etats-Unis. En 1873, Hughlings Jackson, neurologue britannique, affirma que « les crises d'épilepsie étaient provoquées par des décharges électrochimiques brutales d'énergie dans le cerveau et que le caractère des crises était lié à l'emplacement et à la fonction du site des décharges ».

En 1920, le psychiatre allemand Hans Berger a mis au point l'électroencéphalogramme (EEG) qui a permis de localiser les sites de décharges épileptiques à l'origine des crises. [ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE, 2015]

D. Classification

Malgré de nombreuses tentatives de mise à jour, la classification des épilepsies reconnue actuellement par la ligue internationale contre l'épilepsie est la classification internationale de 1989. Elle est divisée en 2 grands axes : [LIGUE INTERNATIONALE CONTRE L'EPILEPSIE, 1989]

- L'axe symptomatologique comme pour la classification des crises.
- L'axe éthiopathogénique.

- **L'axe symptomatologique : classification des crises d'épilepsie (voir annexe 3)**

La distinction entre les différents types de crises est à la fois basée sur la clinique mais également sur les résultats de l'électroencéphalogramme (EEG). On distingue ainsi selon ces critères en 2015 :

- Les crises généralisées
- Les crises partielles
- Les crises non classées. [LIGUE INTERNATIONALE CONTRE L'EPILEPSIE, 2015]

Les crises généralisées :

Une crise est dite généralisée lorsque la décharge paroxystique se propage d'emblée à l'ensemble de la zone superficielle du cerveau appelée cortex ou substance grise. [LIGUE INTERNATIONALE CONTRE L'EPILEPSIE, 2015]

On distingue différents types de crises généralisées qui sont reprises dans le tableau II ci-dessous :

Tableau II : Les crises d'épilepsie généralisées [LIGUE INTERNATIONALE CONTRE L'EPILEPSIE, 2015]

Les crises d'épilepsie généralisées	
Les absences	Crises de brève durée sans convulsions pouvant être de 2 types : <ul style="list-style-type: none">- Les absences typiques (ou Petit mal) avec un début et une fin brève.- Les absences atypiques plus progressives.
Les crises myocloniques	Crises caractérisées par des secousses bilatérales symétriques et brèves sans perte de conscience contrairement aux autres crises généralisées.
Les crises cloniques	Crises caractérisées par des secousses cloniques bilatérales avec altération de la conscience et une ombubilation de durée variable après la crise.
Les crises toniques	Crises se manifestant par une contracture musculaire. Les membres sont fréquemment touchés et sont à l'origine de chutes.
Les crises tonico-cloniques (ou Grand Mal)	Se divisent en 3 phases : <ul style="list-style-type: none">- <u>Une phase tonique</u> : identique à celle des crises toniques pendant laquelle le patient perd conscience.- <u>Une phase clonique</u> : apparition de secousses cloniques.- <u>Une phase résolutive</u> : reprise progressive de la conscience. Des énurésies sont fréquemment rapportées et souvent le patient s'endort après la crise.
Les crises atoniques	Crises caractérisées par une perte totale du tonus postural entraînant une chute lorsque le patient est debout.

Les crises partielles ou focales :

A la différence des crises généralisées, dans les crises partielles la décharge paroxystique intéresse au départ une zone restreinte du cortex appelée zone épileptogène. La décharge peut rester focale, se propager dans les zones alentours voire à l'ensemble des deux hémisphères : on parlera alors dans ce cas de crise simple avec généralisation secondaire. [LIGUE INTERNATIONALE CONTRE L'EPILESPIE, 2015]

De plus, on distingue les crises partielles simples sans perte de conscience, des crises partielles complexes avec perte de conscience. [LIGUE INTERNATIONALE CONTRE L'EPILESPIE, 2015]

En fonction des signes cliniques de la crise, on pourra localiser la zone épileptogène comme présenté dans la figure 2 ci-jointe :

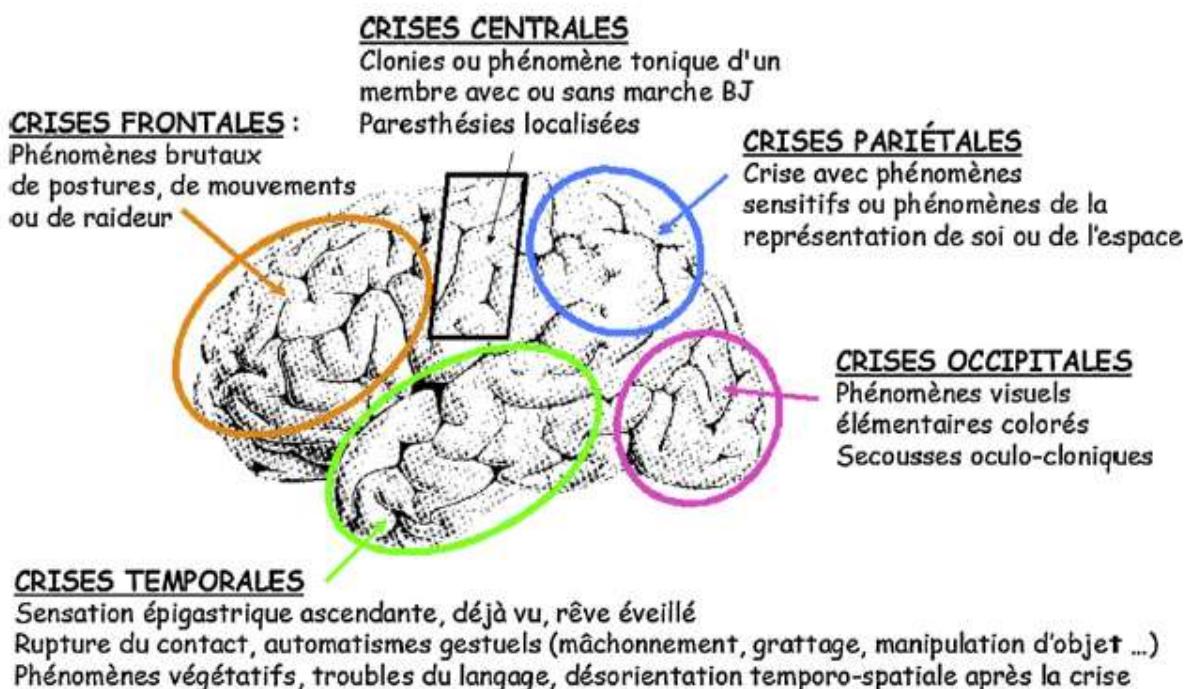


Figure 2 : Sémiologie des crises simples [GELISSE, THOMAS, CRESPELL et al., 2009]

Légende : BJ : Bravais-Jacksonnienne

Les crises non classées :

Dans certains cas, il est impossible pour le praticien de classer la crise. Cela peut être lié à une absence de signes cliniques (crises nocturnes par exemple) ou d'une sémiologie complexe, notamment chez le nouveau-né. [LIGUE INTERNATIONALE CONTRE L'EPILESPIE, 2015]

- L'axe éthiopathogénique (voir annexe 4)

L'axe éthiopathogénique distingue :

- Les épilepsies idiopathiques : elles surviennent sans cause identifiée. Elles présentent un caractère génétique plus ou moins détectable.
- Les épilepsies symptomatiques : elles sont liées à une lésion cérébrale pouvant être objectivée.
- Les épilepsies cryptogéniques : cela signifie étymologiquement « dont la cause est cachée ». La cause est suspectée mais aucun moyen diagnostic ne permet de la confirmer. Elles sont de plus en plus rares avec l'amélioration des techniques d'exploration. Elles ne sont donc ni idiopathiques ni symptomatiques.

[JALLON, BOGOUSSLAVSKY, LEGER *et al.*, 2007]

Pour finir, concernant l'état de mal épileptique, différentes classifications coexistent actuellement mais aucune ne fait consensus.

Les annexes 3 et 4 reprennent les classifications internationales des crises épileptiques et de l'épilepsie.

Après avoir décrit les différentes classifications concernant l'épilepsie, nous allons étudier leurs représentations cliniques ainsi que leurs répartitions chez le sujet âgé.

E. Clinique et épidémiologie chez le sujet âgé

- L'épilepsie du sujet âgé : spécificités cliniques

Il s'agit d'une pathologie largement sous-diagnostiquée en gériatrie pour plusieurs raisons :

- Cliniquement, les crises sont moins typiques. Dans les crises tonico-cliniques les morsures de langue ou les pertes urinaires sont par exemple moins nombreuses que dans la population générale. Il est encore aujourd'hui difficile d'expliquer cette particularité clinique. L'interrogatoire est plus complexe pour le praticien du fait que le patient vit souvent seul. De plus, en gériatrie les crises sont beaucoup plus fréquemment nocturnes par rapport au reste de la population, complexifiant encore l'interrogatoire des proches.
- Le patient âgé est souvent polypathologique et donc polymédiqué avec des intrications possibles dans la symptomatologie. Le vieillissement

normal s'accompagnent de modifications de l'EEG rendant le diagnostic plus compliqué.

- Le déficit et la confusion post-critique sont prolongés par rapport au reste de la population.

[MAHMOUDI, DRAME, NOVELLA *et al.*, 2009]

Dans cette classe de population, la répartition des crises est la suivante :

- Les crises partielles complexes sont de loin les plus fréquentes (52% des crises).
- Les crises généralisées (21% des crises).
- Les crises partielles simples (20% des crises).

[MAHMOUDI, DRAME, NOVELLA *et al.*, 2009]

Quant à l'état de mal épileptique, l'incidence est estimée à 86 pour 100 000 habitants chez les plus de 60 ans soit 5 à 10 fois plus que chez l'adulte jeune. [VIGNATELLI, TONON, D'ALESSANDRO *et al.*, 2003]

- **Epidémiologie en gériatrie**

La prévalence de l'épilepsie est de 1% chez les plus de 60 ans contre 0,5% pour l'ensemble de la population. [SOCIETE FRANCAISE DE NEUROLOGIE, 2015]

L'épilepsie est cinq fois plus fréquente après 75 ans qu'entre 24 et 35 ans, avec une prévalence qui la situe au troisième rang des problèmes neurologiques invalidants affectant le sujet âgé, après les accidents vasculaires cérébraux et la maladie d'Alzheimer. [WERNHAHN, 2009]

Cette recrudescence en gériatrie s'explique par le fait que la majorité des épilepsies chez le sujet âgé soit symptomatiques c'est-à-dire due à un facteur déclenchant. Ces facteurs, détaillés dans la suite du document, sont plus fréquemment retrouvés en gériatrie. Il ne semble néanmoins pas exister de surmortalité directement liée à l'épilepsie dans cette classe de population mais uniquement liée à ses étiologies. [JALLON, LANDRY, 2003]

F. Principales étiologies des épilepsies en gériatrie

Les étiologies de l'épilepsie sont nombreuses et varient en fonction de l'âge du patient. Chez les plus de 60 ans, dans près d'un quart des cas, il est impossible de déterminer l'étiologie exacte. [RAMSEY, ROWAN, PRYOR *et al.*, 2004]

Concernant les crises dont l'origine est connue, les principales étiologies retrouvées sont résumées dans le tableau III ci-dessous par ordre de fréquence décroissante.

Tableau III : Principales étiologies des épilepsies en gériatrie [RAMSEY, ROWAN, PRYOR, 2004]

Etiologies	Exemples	Fréquence
Etiologie vasculaire	- Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) - Hypotension	Entre 37.5 et 54%
Etiologie tumorale	- Les tumeurs cérébrales	30%
Etiologie métabolique	- Hypo ou hyperglycémie - Hypo ou hypernatrémie - Les dyskaliémies - Hypocalcémie - Troubles acido-cétosiques - Hypomagnésémie...	16%
Syndrome démentiel	-La fréquence des crises d'épilepsie est liée à l'étiologie du syndrome démentiel	Entre 10 et 20%
Etiologie médicamenteuse	- L'abaissement du seuil épileptogène(limite au-delà de laquelle chacun peut déclencher une crise d'épilepsie). - La neurotoxicité directe - Le syndrome de sevrage - Mécanisme indirect : les médicaments par leurs mécanismes mêmes ou par leurs effets indésirables peuvent favoriser la survenue de crises. (Voir annexe 7)	10%
Etiologie traumatique	- Les chutes - Les opérations neurochirurgicales	Moins de 5%
Etiologie virale	- Très rare	Moins de 3%
Etiologie toxique	- Le mésusage d'alcool +++	Absence de données

Devant ces étiologies, la société française de neurologie recommande au moment de toute crise symptomatique de réaliser *a minima* chez le sujet âgé les examens suivants :

- Un examen biologique permettant de rechercher une étiologie métabolique :
 - o Une glycémie capillaire
 - o Un ionogramme sanguin
 - o Un dosage de l'urée sanguine
 - o Un dosage de la créatininémie
 - o Un dosage d'alcoolémie si le patient présente un alcoolisme chronique
- Une imagerie chez les plus de 40 ans afin de rechercher une étiologie tumorale ou vasculaire.
- Un électrocardiogramme.
- Un électroencéphalogramme.
- La recherche de la prise de médicaments abaissant le seuil épileptogène comme les antidépresseurs tricycliques, le tramadol ou encore les neuroleptiques. (Voir annexe 7)
- La recherche d'un sevrage aux benzodiazépines.

[SOCIETE FRANCAISE DE NEUROLOGIE, 2015]

Nous avons vu dans cette seconde partie que l'épilepsie est une pathologie retrouvée fréquemment chez le sujet âgé, dont les multiples étiologies ont une incidence plus élevée en gériatrie, ce qui justifie cette recrudescence. La clinique diffère de celle retrouvée dans le reste de la population et complique bien souvent le diagnostic. Nous allons à présent voir quels sont les moyens médicamenteux permettant de traiter ces patients, et s'ils existent, les autres emplois de ces molécules en thérapeutique actuellement.

III. Les médicaments antiépileptiques chez le sujet âgé

26 molécules disposent actuellement d'une AMM dans la prise en charge de l'épilepsie dont les indications sont variées (crises simples, généralisées, état de mal...). Ces molécules diffèrent par leurs formes galéniques, leurs propriétés pharmacocinétiques ou encore leurs effets indésirables n'autorisant pas systématiquement leurs emplois en gériatrie.

A. Définition

Les médicaments antiépileptiques également appelés anticonvulsivants ou anticomitiaux se définissent comme des médicaments capables de limiter la survenue de crises épileptiques. Ce sont donc des traitements uniquement préventifs et non curatifs. Il s'agit d'une classe hétérogène à différents niveaux. [PHARMACOMEDICALE, 2015]

Tout d'abord au niveau pharmacologique, les antiépileptiques « purs », c'est-à-dire développés à l'origine pour traiter l'épilepsie, côtoient des benzodiazépines et des barbituriques dont les mécanismes d'actions diffèrent. De même au niveau des indications, les antiépileptiques employés au départ pour traiter l'épilepsie, sont aujourd'hui prescrits dans d'autres indications découvertes au fil du temps. [PHARMACOMEDICALE, 2015]

Les anticonvulsivants sont des médicaments à marge thérapeutique étroite nécessitant de ce fait une grande prudence lors de leurs utilisations en particulier en gériatrie.

B. Classification

Il n'existe pas de consensus concernant une classification de ces molécules. Ainsi la HAS présente cette classe par ordre alphabétique. [HAS, 2007a] Dans cette thèse, nous choisirons la classification basée sur leurs dates de commercialisation. On distinguera ainsi les molécules d'ancienne génération, de nouvelle génération et les molécules présentant des restrictions d'utilisation. [JOHANNESEN LANDMARK, JOHANNESSEN, 2008]

Les anticonvulsivants de 1^{ère} génération sont issus de l'empirisme voire même du hasard pour certains. Les principaux représentants de ces molécules sont le phénobarbital (1912), la phénytoïne (1937-1938) ou encore le valproate de sodium (1967). Il a fallu attendre le début des années 90 et la découverte des principaux mécanismes physiopathologiques de l'épilepsie pour voir l'apparition de nouvelles molécules issues de la

synthèse chimique telles que la gabapentine (1995), la lamotrigine (1996) ou encore la pré gabaline (2004).

Certaines de ces nouvelles molécules dérivent directement de molécules d'anciennes générations. C'est le cas par exemple de la fosphénytoïne, prodrogue de la phénytoïne qui sera toujours prescrite en équivalent de phénytoïne sodique (1,5 mg de fosphénytoïne sodique équivaut à 1 mg de phénytoïne sodique). [ANSM, 2013a]

De même le divalproate de sodium est composé d'une molécule de valproate de sodium et d'une molécule d'acide valproïque dans un rapport de 1/1. [ANSM, 2011a]

Ces nouvelles molécules se distinguent de leurs prédecesseurs par une meilleure pharmacocinétique et une tolérance améliorée mais également par un risque d'interactions médicamenteuses moindre.

Une dernière catégorie regroupe les molécules d'utilisation restreinte, c'est-à-dire utilisable uniquement dans certaines indications précises. C'est le cas notamment du felbamate, du rufinamide, du stiripentol et de la vigabatrine. [ASSOCIATION FRANCAISE DES ENSEIGNANTS DE CHIMIE THERAPEUTIQUE, 2011]

C. Formes galéniques

Les antiépileptiques sont disponibles sous différentes formes pharmaceutiques majoritairement per os. On citera notamment :

- Les comprimés sécables ou pluri-sécables
- Les gélules
- Les sachets
- Les sirops
- Les comprimés dispersibles...

Cette multitude de présentation disponible est un facteur à prendre en compte au moment de la prescription du traitement notamment chez le sujet âgé. En effet, on privilégiera les comprimés de petites tailles, les granulés ou encore les comprimés dispersibles en cas de troubles de la déglutition afin d'éviter le risque de fausse route.

Tandis que chez le sujet présentant une baisse de l'acuité visuelle ou des tremblements, on évitera la forme gouttes et les petits comprimés plus difficiles à manipuler. [FAURE, 2014]

Il est à noter que la voie orale n'est pas la seule disponible dans cette classe de médicaments. Le diazépam existe par voie rectale mais sera utilisée plus facilement en pédiatrie. De même, le valproate de sodium ou la fosphénytoïne sont disponibles sous forme injectable notamment en urgence. [MEDDISPAR, 2015] [ANSM, 2013a]

Pour finir, le praticien essaiera de limiter le nombre de prises quotidiennes afin d'améliorer l'observance du patient. Cela peut être obtenu par la prescription de médicaments à libération prolongée comme le valproate de sodium (Depakine chrono®) ou la carbamazépine (Tegretol LP®) ainsi que de molécules à longue demi-vie. Néanmoins la prise de médicaments à longue demi-vie est un facteur de risque iatrogénique en gériatrie, en particulier pour les benzodiazépines. [VIDAL, 2015]

Le tableau IV ci-dessous reprend les différentes molécules disponibles sur le marché avec leurs noms commerciaux et les différentes présentations existantes.

Tableau IV : Les antiépileptiques disponibles en France [DUPONT, 2014] [ANSM, 2007] [ANSM, 2008] [ANSM, 2011a] [ANSM, 2011b] [ANSM, 2011c] [ANSM, 2011d] [ANSM, 2011e] [ANSM, 2011f] [ANSM, 2011g] [ANSM, 2011h] [ANSM, 2011i] [ANSM, 2012a] [ANSM, 2012b] [ANSM, 2012c] [ANSM, 2012d] [ANSM, 2012e] [ANSM, 2013a] [ANSM, 2013b] [ANSM, 2013c] [ANSM, 2014] [AGENCE EUROPEENNE DU MEDICAMENT, 2011] [AGENCE EUROPEENNE DU MEDICAMENT, 2012a] [AGENCE EUROPEENNE DU MEDICAMENT, 2012b] [AGENCE EUROPEENNE DU MEDICAMENT, 2013] [AGENCE EUROPEENNE DU MEDICAMENT, 2014a] [AGENCE EUROPEENNE DU MEDICAMENT, 2014b]

DCI	Dosage	Présentation	Spécialité
Molécules d'ancienne génération			
Clobazam	10mg, 20mg 1mg/ml	Comprimés sécables Suspension buvable	Urbanyl® Likozam® (ATU de cohorte)
Clonazépam	2 mg 2,5 mg/ml 1 mg/ ml	Comprimés sécables Solution buvable Solution injectable	Rivotril® ¹ Rivotril® ¹ Rivotril® ¹
Diazépam	2mg, 5mg, 10mg 1% 10mg/2ml	Comprimés sécables Soluté buvable Solution injectable	Valium Roche® Valium Roche® Valium Roche®
Carbamazépine	200 mg 200 mg LP 400 mg LP 20 mg/ml	Comprimés sécables Comprimés sécables Comprimés sécables Suspension buvable	Tégrétol® Tégrétol LP 200® Tégrétol LP 400® Tégrétol®
Ethosuximide	250mg/5 ml	Sirop	Zarontin®
Phénobarbital	10 mg, 50 mg, 100 mg 100 mg 50 mg/ml 40mg/2ml 15, 50, 100 et 150 mg (+ caféine)	Comprimés Comprimés sécables Solution buvable Préparation injectable Comprimés sécables	Gardénal® Aparoxal® Kaneuron® Gardenal® Alepsal®
Primidone	250 mg	Comprimés sécables	Mysoline®
Phénytoïne	100 mg 250 mg/5ml	Comprimés sécables Solution injectable	Di-hydan® Dilantin (RH)®
Valproate de sodium	200 et 500 mg 500 mg 100, 250, 500, 750 et 1000 mg 57,64mg/ml 200mg/ml 400mg/4ml 250 et 500 mg (divalproate de sodium)	Comprimés gastro-résistants Comprimés LP Granulés LP Sirop Soluté buvable Solution injectable Comprimés gastro-résistants	Dépakine®* Dépakine chrono®* Micropakine LP®* Dépakine®* Dépakine®* Dépakine®* Depakote®*

BENZODIAZEPINES

BARBITURIQUES

DCI	Dosage	Présentation	Spécialité
Molécules de nouvelle génération			
Eslicarbazépine	800 mg	Comprimés sécables	Zebinix®
Fosphénytoïne	75mg/5ml	Solution injectable	Prodilantin (RH)®
Gabapentine	100mg, 300 mg, 400mg 600mg, 800 mg	Gélules Comprimés sécables	Neurontin® Neurontin®
Lacosamide	50 mg	Comprimés pelliculés	Vimpat®
Lamotrigine	2, 5, 25, 50 100 et 200 mg	Comprimés dispersibles ou à croquer	Lamictal®
Lévétiracétam	250 mg et 500 mg 100 mg/ ml 100 mg/ ml	Comprimés Soluté buvable Solution injectable	Keppra® Keppra® Keppra®
Oxcarbazépine	150 mg, 300 mg, 600mg 60 mg/ml	Comprimés Suspension buvable	Trileptal® Trileptal®
Pérampanel	2, 4, 6, 8, 10, 12 mg	Comprimés pelliculés	Fycompal®
Prégabaline	25, 50, 75, 100, 150, 200, 300 mg	Gélules	Lyrica®
Rétigabine	50, 100, 200, 300, 400 mg 50/100mg	Comprimés pelliculés	Trobalt® Trobalt®
Sultiamé	50, 200 mg	Comprimés pelliculés	Ospolot® (ATU de cohorte)
Tiagabine	5, 10 et 15 mg	Comprimés	Gabitril®
Topiramate	15, 25 et 50 mg 50, 100 et 200 mg	Gélules Comprimés	Epitomax® Epitomax®
Zonisamide	25 et 50 mg 100 mg	Gélules Gélules	Zonégran® Zonégran®

DCI	Dosage	Présentation	Spécialité
Molécules avec des restrictions d'utilisation			
Felbamate	400 mg, 600 mg 600mg/5ml	Comprimés Suspension buvable	Taloxa® (PIH) Taloxa® (PIH)
Rufinamide	100, 200, 400 mg	Comprimés pelliculés	Inovelon®
Stiripentol	250 et 500 mg 250 et 500 mg	Gélules Granulés pour suspension buvable	Diacomit® (PIH) Diacomit® (PIH)
Vigabatrine	500 mg 500 mg	Comprimés Granulés pour suspension buvable	Sabril® Sabril®

DCI : Dénomination Commune Internationale ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation RH : Réservé à l'usage hospitalier

PIH : Prescription Initiale Hospitalière semestrielle réservée aux neurologues ou pédiatres

* Pas de règle de prescription particulière en gériatrie

¹ Médicament assimilé stupéfiant à prescription initiale annuelle réservée à certains spécialistes et limitée à 12 semaines

Il est à noter que le stiripentol est à renouvellement non restreint, contrairement au felbamate, dont le renouvellement est réservé aux neurologues ou pédiatres chez l'enfant.

Les anticonvulsivants présentent donc une large variété de formes galéniques et cela constitue un critère de premier ordre pour les professionnels de santé. Ils devront au moment de la prescription et de la délivrance s'assurer que la présentation est adaptée au sujet présent en face de lui afin de favoriser la bonne observance et limiter le risque de fausse route.

D. Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques des antiépileptiques disponibles sur le marché sont un critère de choix au moment de l'instauration du traitement notamment chez le sujet âgé. Ces médicaments présentent un profil pharmacocinétique varié notamment entre les molécules d'anciennes et de nouvelles générations.

1) Absorption

L'absorption des antiépileptiques, toutes classes confondues, est généralement bonne avec une biodisponibilité supérieure à 90%, grâce à la forte lipophilie de ces molécules. Trois exceptions sont à noter néanmoins :

- Le stiripentol présentant une faible biodisponibilité par voie orale, de l'ordre de 30%. [FAURE, 2014]
- La gabapentine absorbée au niveau gastro-intestinal *via* un système de transporteurs, présente des variabilités intra et inter-individuelles. [FAURE, 2014]
- La carbamazépine dont la biodisponibilité est augmentée de 17% en cas de prise alimentaire simultanée. [BROGLIN, 2004]

Nous avons vu dans la première partie que cette étape est faiblement modifiée avec l'âge et n'entraîne pas de conséquences dans la prise en charge du sujet âgé. L'absorption des anticonvulsivants dans cette population n'est donc pas un critère à prendre en compte au moment du choix de la molécule.

2) Distribution

La distribution des antiépileptiques quant à elle va être grandement influencée par le taux de fixation aux protéines plasmatiques et notamment à l'albumine. Les molécules de seconde génération sont peu fixées aux protéines plasmatiques, à l'exception de la tiagabine (96%), limitant ainsi le risque d'interactions médicamenteuses. Au contraire, la plupart des molécules de première génération sont fortement fixées comme le valproate de sodium par exemple. [FAURE, 2014]

Cette propriété va avoir une influence importante sur le choix de l'antiépileptique chez le sujet âgé, notamment en cas de dénutrition sévère ou de co-prescription de médicaments également fortement fixés aux protéines plasmatiques. [VIDAL, 2015]

3) Métabolisme

La majorité des antiépileptiques est fortement métabolisée au niveau hépatique à quelques exceptions près :

- La gabapentine (0%)
- La prégabaline (0%)
- Le topiramate (20-30%)

[MANGEREL, ARMAND-BRANGER, RHALIMI *et al.*, 2011]

Cette propriété explique l'emploi fréquent de ces 3 molécules en gériatrie.

La phénytoïne présente une cinétique non linéaire à l'origine de surdosage par saturation de son métabolisme, rendant compliqué l'obtention d'un équilibre thérapeutique et par conséquent sa prescription chez le sujet âgé.

De la même façon, comme vu à la page 22, les réactions de phase 1 sont moins efficientes avec l'âge diminuant ainsi la formation de certains métabolites. Concernant la carbamazépine ou le phénobarbital, les métabolites formés au cours de cette étape sont actifs et donc responsables de l'action anticonvulsivante. Un défaut de cette activité enzymatique sera donc à l'origine d'une baisse d'efficacité du traitement.

A l'inverse, la phénytoïne ou le clonazépam donnent des métabolites inactifs, augmentant le risque d'apparition d'effets indésirables, en cas de baisse de l'activité enzymatique. [MANGEREL, ARMAND-BRANGER, RHALIMI *et al.*, 2011]

4) Inducteurs/inhibiteurs enzymatiques

Les inducteurs enzymatiques sont des médicaments augmentant l'activité de nombreux systèmes enzymatiques médicamenteux, notamment du cytochrome p450. De nombreux anticonvulsivants sont inducteurs enzymatiques, on citera notamment :

- La carbamazépine
- La fosphénytoïne
- Le phénobarbital
- La phénytoïne
- La primidone
- Le rufinamide

[PRESCRIRE 2016]

L'association de ces médicaments à d'autres molécules métabolisées par ces enzymes peut être à l'origine d'une baisse d'efficacité du traitement par accélération de son élimination. De même l'arrêt de l'inducteur expose à un surdosage par ralentissement de son élimination. [PRESCRIRE, 2016]

Les inhibiteurs enzymatiques quant à eux diminuent l'activité de ces mêmes systèmes enzymatiques. On citera comme antiépileptique inhibiteur enzymatique :

- Le stiripentol
- Le lacosamide

L'annexe 8 reprend la liste médicaments métabolisés par le CYP3A4. Le praticien doit connaître cette liste et s'assurer de l'absence d'autres molécules métabolisées par ces mêmes voies dans le traitement du patient et prévenir ainsi les risques d'interactions médicamenteuses. [PRESCRIRE, 2016]

5) Elimination

Comme vu page 21, la phase d'élimination est la plus modifiée avec l'âge. De plus, la plupart des antiépileptiques et de leurs métabolites sont éliminés dans l'urine. Seule exception, la tiagabine éliminée à 85% dans les fèces. Cette élimination urinaire nécessite donc une grande prudence chez le sujet âgé dont la capacité de filtration glomérulaire est altérée avec le temps. Le médecin devra adapter les posologies en fonction du débit de filtration glomérulaire pour éviter des surdosages. [VAUBOURDOLLE, 2007]

Chez les sujets dont la fonction rénale est trop altérée, la prescription de certains antiépileptiques sera de ce fait contre-indiquée, limitant ainsi l'arsenal thérapeutique offert au prescripteur.

D'un point de vue pharmacocinétique, on privilégiera donc chez le sujet âgé, les molécules à cinétique linéaire, faiblement liées aux protéines plasmatiques, dont la posologie est adaptée à la fonction rénale du patient et n'étant ni inducteur ni inhibiteur enzymatique.

Le tableau bilan V ci-dessous reprend les principales propriétés pharmacocinétiques des anticonvulsivants disponibles actuellement sur le marché :

Tableau V : Principales propriétés pharmacocinétiques des antiépileptiques disponibles sur le marché. [DUPONT, 2014] [ANSM,2007] [ANSM,2008] [ANSM,2011a] [ANSM,2011b] [ANSM,2011c] [ANSM,2011d] [ANSM,2011e] [ANSM,2011f] [ANSM,2011g] [ANSM,2011h] [ANSM,2011i] [ANSM,2012a] [ANSM,2012b] [ANSM,2012c] [ANSM,2012d] [ANSM,2012e] [ANSM,2013a] [ANSM,2013b][ANSM, 2013c][ANSM, 2014] [AGENCE EUROPEENNE DU MEDICAMENT,2011] [AGENCE EUROPEENNE DU MEDICAMENT,2012a] [AGENCE EUROPEENNE DU MEDICAMENT,2012b] [AGENCE EUROPEENNE DU MEDICAMENT,2013] [AGENCE EUROPEENNE DU MEDICAMENT,2014a] [AGENCE EUROPEENNE DU MEDICAMENT,2014b]

DCI	Taux d'absorption (%) ou taux de biodisponibilité (%)	Tmax (h)	Taux de liaison protéique (%)	Demi-vie plasmatique (h)	Volume de distribution (L/kg)	Fraction métabolisée (%)	Voie d'élimination	Biotransformation
Clobazam	Absorption > 90	1 à 4	90	20 à 24	0,9 à 1,4		Urine	
Clonazépam	Absorption : 80-95 Biodisponibilité : 80	1 à 12	70 à 86	18 à 40	2 à 6	98	Urine	Métabolites inactifs
Diazépam	Biodisponibilité : 80-100	0,5 à 1,5	97	20 à 95	0,8 à 2	95	Urine	0,8 à 2
Carbamazépine	Absorption : 100 Biodisponibilité : 70-98	2 à 24	60 à 80	5 à 16	0,8 à 1,8	98		Inducteur enzymatique +++
Ethosuximide	Absorption : 90	3 à 7	<10	40 à 60	0,58 à 0,9	80 à 90	Urine	Métabolites inactifs
Phénobarbital	Absorption : 60-80 Biodisponibilité : 95-100	4 à 8	40 à 60	46 à 140	0,42 à 1	30 à 50	Urine	Inducteur enzymatique+++
Primidone	Absorption : 95	3 à 5	<19	5 à 15	0,5 à 0,8	95	Urine	Inducteur enzymatique +++
Phénytoïne	Biodisponibilité : 90	3 à 12	70 à 95	8 à 60	0,51 à 1	95 à 100		Inducteur enzymatique +++
Valproate de sodium	Biodisponibilité : 100	1 à 4	90	25	0,55 à 1	20 à 30	Urine	Métabolites inactifs

Eslicarbazépine	Biodisponibilité : 90	2 à 3	<40	20 à 24	2.7	90	Urine	Métabolites actifs Inducteur enzymatique +
Fosphénytoïne	Biodisponibilité : 100	0.5	95 à 99	0.25	4,3 à 10.8	100	Sous forme de phénytoïne	Métabolisé en phénytoïne
Gabapentine	Biodisponibilité : 35-60	2 à 3	0	5 à 9	0,5 à 0,9	0	Urine à 100%	
Lacosamide	Biodisponibilité : 100	1 à 3	55	12 à 60	0,9 à 1,31	95	Urine à 95%	Métabolites inactifs
Lévétiracétam	Absorption > 95 Biodisponibilité : 100	0,3 à 1,3	<10	5 à 8	0,5 à 0,7	34	Urine	
Lamotrigine	Absorption > 99 Biodisponibilité : 97-98	1 à 6	56	25	0,92 à 1,3	70 à 93	Urine à 70%	Métabolites inactifs
Oxcarbazépine	Absorption : 96-99 Biodisponibilité : 100	1 à 2	60	2 à 5	0,3 à 0,8	>97	Urine à 96%	Inducteur enzymatique +
Pérampanel	Absorption > 95	2	95	105			Fèces à 70%	Métabolites faiblement actifs
Prégabaline	Biodisponibilité : 95	0,5 à 2	0	6	0,5	0	Urine à 98%	
Rétigabine	Biodisponibilité : 60	0,5 à 2	80	6 à 10	2 à 3	>90	Urines à 84%	
Tiagabine	Biodisponibilité : 89-100	0,5 à 1	95	13			Urine à 73%	
Topiramate	Biodisponibilité : 81-95	1 à 4	15	4,5 à 13	1	98	Fèces à 85%	
Zonisamide	Biodisponibilité : 100	2 à 4	40	52 à 69	1,2 à 1,8		Urine à 62%	

Felbamate	Absorption : 90-95 Biodisponibilité > 80	1 à 4	30	14 à 23	0,68 à 0,84	50	Urine à 90%	
Rufinamide	Biodisponibilité < 85	4 à 6	30	8 à 12	0,09	>95	Urine à 85%	Métabolites inactifs
Stiripentol	Biodisponibilité : 30	1,5	99	8 à 16	0,1 à 0,4	90	Urine	Inhibiteur enzymatique
Vigabatrine	Absorption : 100 Biodisponibilité > 80	0,9 à 2	0	4 à 8	0,8		Urine à 80-90%	

T_{max} : temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale.

Biodisponibilité : fraction d'une dose atteignant sous forme inchangée la circulation générale.

½ vie : temps nécessaire pour diminuer de moitié le taux plasmatique.

E. Mécanisme d'action des antiépileptiques

Nous allons à présent aborder les mécanismes d'actions des molécules antiépileptiques même s'ils ne représentent pas un critère à prendre en compte au moment du choix de la molécule, en particulier en monothérapie.

L'épilepsie peut se définir comme un déséquilibre entre les stimulations inhibitrices et excitatrices en faveur de ces dernières. Les médicaments anticonvulsivants vont donc rééquilibrer cette balance en favorisant soit les stimulations inhibitrices soit en inhibant les stimulations excitatrices. [DUPONT, 2014]

Au niveau cellulaire, différents mécanismes sont reconnus et une molécule n'est pas forcément cloisonnée dans un seul de ces modes d'action. Au contraire, de nombreuses molécules possèdent différentes cibles moléculaires. La connaissance de ces mécanismes d'action est importante pour le praticien uniquement en cas d'association. Il est recommandé d'éviter d'associer deux antiépileptiques aux mêmes mécanismes d'actions pour prévenir la potentialisation de leurs effets secondaires. [NAVARRO, 2011]

1) Réduction de l'excitabilité neuronale

Le glutamate est le principal neurotransmetteur exciteur de l'organisme, certains antiépileptiques vont se fixer sélectivement sur ses récepteurs bloquant son action. On citera notamment comme récepteur du glutamate :

- Les sous-types AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazole-4-propionate) qui sont des récepteurs impliqués dans la neurotransmission excitatrice rapide sur lesquels vont se fixer le pérampanel.
- Les sous-types kaïnate également impliqués dans la neurotransmission excitatrice rapide sur lesquels vont se fixer le topiramate.
- Les sous-types NMDA (N-méthyl D aspartate) agissant sur des périodes plus prolongées et sur lesquels va se fixer le felbamate.

[FAURE, 2014]

2) Renforcement de l'inhibition neuronale

Le GABA (acide gamma-aminobutyrique) est le principal neurotransmetteur inhibiteur présent chez l'Homme. Il est synthétisé à partir de l'acide glutamique à l'aide d'une enzyme : l'acide glutamique décarboxylase. Le GABA est ensuite libéré dans la fente synaptique et va se fixer sur 3 récepteurs :

- Le GABA_A, couplé à un canal chlorure, il permet après fixation de son ligand l'entrée d'ion chlorure dans la cellule à l'origine d'une hyperpolarisation. Les benzodiazépines et les barbituriques vont agir comme ligand de ce récepteur. La différence résulte du fait que les benzodiazépines augmentent la fréquence d'ouverture des canaux, tandis que les barbituriques prolongent leurs ouvertures. [PHARMACORAMA, 2008]
- Le GABA_B et le GABAc sont actuellement non utilisés en thérapeutique. [BRODIE, STEPHEN, 2011]

Une fois les récepteurs activés, le GABA est recyclé par des transporteurs : les GAT (GAT-1, GAT-2, GAT-3). En thérapeutique la tiagabine bloque cette recapture du GABA par GAT-1. [BRODIE, STEPHEN, 2011]

Pour finir, le GABA est dégradé en acide succinique sous l'action de la GABA aminotransférase. La vigabatrine agit comme un inhibiteur de cette enzyme diminuant ainsi le catabolisme du GABA. [PHARMACORAMA, 2008] [BRODIE, STEPHEN, 2011]

3) Stabilisation de la membrane neuronale

L'effet de stabilisation de la membrane neuronale est liée à la modification des flux ioniques au niveau des canaux voltage-dépendants sodiques, calciques et potassiques. [FAURE, 2014].

Le tableau VI ci-dessous reprend les principaux mécanismes d'action des anticonvulsivants présentant un effet stabilisateur de membranes.

Tableau VI : Mécanisme d'action des antiépileptiques présentant un effet stabilisateur de membranes. D'après [FAURE, 2014], [DUPONT, 2014], [NAVARRO, 2008], [BERKLEY, LAMBERNG, NOCKA et al., 2004]

Type de canaux	Mécanisme d'action de l'antiépileptique	Molécules
Canaux sodiques	Maintien en position fermée inactivable des canaux ↓ ↳ Entrée d'ions Na^+ ↓ ↳ Excitabilité de la cellule + ↳ Libération de glutamate	Carbamazépine Oxcarbamazépine Eslicarbazépine Phénytoïne Valproate de sodium Lamotrigine Topiramate Lacosamide Felbamate
Canaux calciques	Blocage des canaux à bas seuil d'activation (type T) Blocage des canaux à haut seuil d'activation (Type L, N, P, Q et R) ↓ ↳ Libération glutamate, noradrénaline et substance P	Ethosuximide Phénytoïne Gabapentine Prégabaline
	Blocage de la recapture du calcium + Modulation d'une protéine de transport du Ca^{2+} (La calmoduline)	Phénytoïne
Canaux potassiques	Activation des canaux ↓ Stabilisation du potentiel de repos ↓ ↳ Excitabilité neuronale	Rétigabine
Vésicule pré-synaptique SV2A	Blocage de SV2a ↓ ↳ Exocytose des neurotransmetteurs	Lamotrigine

La figure 2 ci-dessous reprend de manière schématique les principaux mécanismes d'action des antiépileptiques actuellement commercialisés.

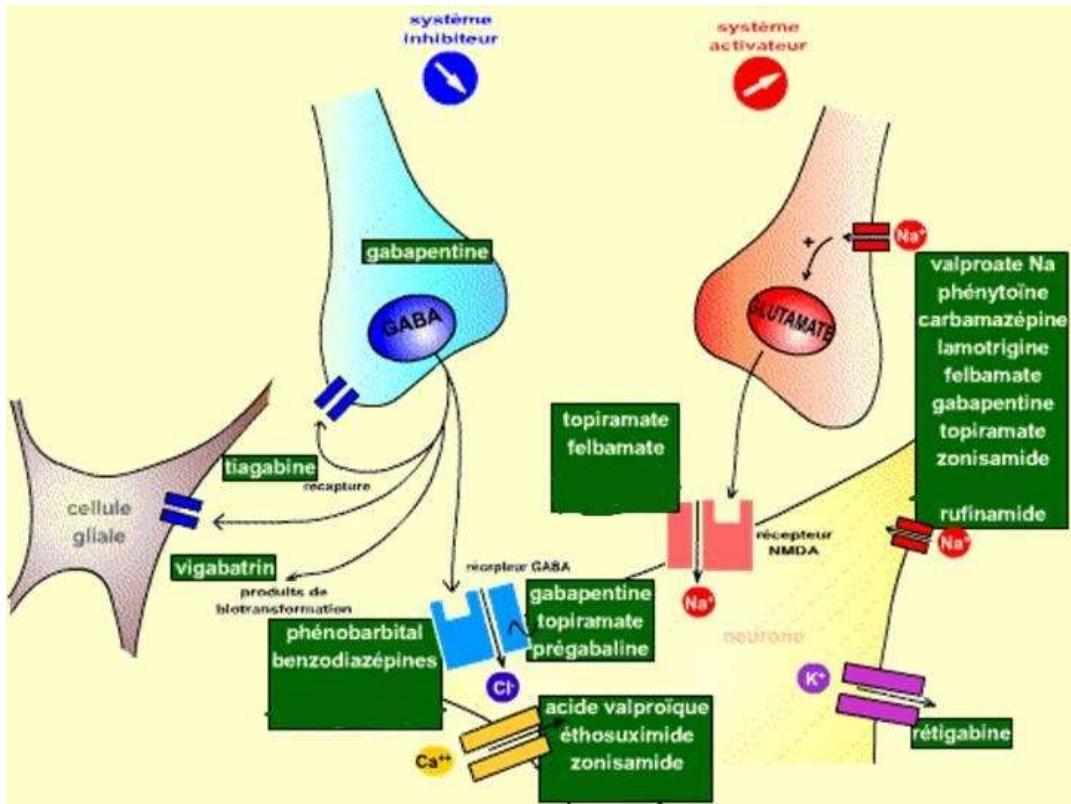


Figure 2 : Principaux mécanismes d'action des antiépileptiques [DEMATICE, 2014]

F. Effets indésirables et contre-indications

La connaissance des principaux effets indésirables rencontrés au moment de la prise du traitement est primordiale et influence également les surveillances à mettre en place.

- **Effets indésirables**

L'instauration d'un traitement par antiépileptique nécessite d'évaluer sa tolérance en particulier chez le sujet âgé plus fréquemment concerné par la survenue d'évènements iatrogènes comme expliqué de la page 14 à 16. Une grande variété d'effets indésirables communs ou spécifiques à certaines molécules est à prendre en compte et contre-indiquent dans certaines situations cliniques leurs emplois. Les principaux effets indésirables entraînés par la prise d'antiépileptique sont résumés dans le tableau VII ci-dessous :

Tableau VII : Effets indésirables des antiépileptiques commercialisés en France. Tableau réalisé d'après [DE TOFFOL., HOMMET, 2012], [VOLPR-GILLOT, 2007], [DUPONT, 2014] [PHARMACOMEDICALE.ORG., 2015], [VAUBOURDOLLE, 2007], [BRIOT, 2011] [HAS, 2008]

Organe atteint	Clinique	Molécules incriminées
Système nerveux central	Céphalées Vertiges Somnolences Troubles de l'équilibre Asthénie	Effet classe
	Effet stimulateur de l'organisme (insomnie, agitation, irritabilité, agressivité)	Lamotrigine Prégabaline Tiagabine Vigabatrine Topiramate
	Tremblements	Valproate de sodium Tiagabine Lamotrigine
	Syndrome confusionnel	Carbamazépine Gabapentine Lévétiracetam Prégabaline Topiramate
	Perte de mémoire	Benzodiazépines Phénobarbital Prégabaline Topiramate
	Troubles psychiatriques	Vigabatrine Tiagabine Lévétiracetam Topiramate Stiripentol

Système digestif	Nausées Vomissements Diarrhées Constipations Douleurs abdominales	Effet classe
	Pancréatite	Valproate de sodium
	Insuffisance hépatique aigue	
	Carbamazépine Gabapentine Phénytoïne	
Lignée sanguine	Anémie microcytaire	Phénytoïne
	Anémie mégaloblastique	Phénytoïne Phénobarbital
	Leucopénie	Carbamazépine
	Granulopénie	Phénytoïne
	Neutropénie	Carbamazépine Gabapentine
	Eosinophilie	Ethosuximide
	Thrombopénie	Acide valproïque Carbamazépine Phénytoïne
	Pancytopénie	Ethosuximide Phénytoïne
	Allongement du temps de saignement	Acide valproïque
Troubles cardiovasculaires	Troubles de la conduction	Carbamazépine Fosphénytoïne
	Œdème	Prégabaline
Troubles cutanés	Hypersensibilité	Effet classe
	Syndrome de Lyell	Phénobarbital Lamotrigine Felbamate
	Syndrome de Stevens-Johnson	Ethosuxide Lamotrigine Felbamate
	Œdème de Quincke	Lamotrigine

Atteinte des phanères	Hirsutisme Hypertrichose Hyperpigmentation cutanée	Phénytoïne
	Alopécie transitoire	Valproate de sodium Oxcarbazépine
Troubles métaboliques	Perte de poids	Topiramate Felbamate Vigabatrine Stiripentol
	Prise de poids	Acide valproïque Gabapentine Prégabaline
	Hyperglycémie	Phénytoïne
	Hyponatrémie	Carbamazépine
	Hyperammoniémie	Acide valproïque
	Acidose métabolique	Topiramate
Trouble des organes des sens	Diplopie	Carbamazépine Lamotrigine Prégabaline Topiramate
	Vision floue	Oxcarbazépine Lamotrigine Felbamate
	Rétrécissement du champ visuel irréversible	Vigabatrine
	Encombrement nasal	Gabapentine
	Hyposialorrhée	Carbamazépine Prégabaline
	Hypersécétion salivaire	Benzodiazépines
	Hyperplasie gingivale	Phénytoïne
Appareil locomoteur	Ostéomalacie	Phénobarbital
	Algodystrophie	Phénobarbital
	Décontractant musculaire	Benzodiazépines
Appareil urinaire	Lithiase urinaire	Topiramate
Appareil respiratoire	Effet dépresseur respiratoire	Benzodiazépines Barbituriques
Autre	Pharmacodépendance	(benzodiazépines +++)

L'annexe 5 reprend les principaux effets indésirables pouvant être rencontrés pour chaque molécule. Les principaux effets indésirables à connaître pour le pharmacien d'officine lors de l'instauration d'un traitement antiépileptique en gériatrie sont ceux concernant le système nerveux central comme les somnolences, les confusions, les vertiges à risque de chutes.

De plus, certaines situations à risque comme les réactions d'hypersensibilité cutanées, des troubles de la vision ou respiratoires nécessitent un arrêt du traitement en urgence et devront être connues du pharmacien afin qu'ils puissent orienter rapidement le patient et prévenir le médecin.

- **Contre-indications**

Partant de cette multitude d'effets indésirables, découlent certaines contre-indications absolues (en rouge dans le tableau) et précautions à connaître pour le pharmacien qui sont synthétisées dans le tableau VIII :

Tableau VIII : Contre-indications et précautions d'emplois des antiépileptiques commercialisés en France.
Tableau réalisé d'après [DE TOFFOL, HOMMET, 2012], [VOLPR-GILLOT, 2007], [DUPONT, 2014]
[PHARMACOMEDICALE.ORG., 2015], [VAUBOURDOLLE, 2007], [BRIOT, 2011] [HAS, 2008]

Classification	Molécule	Contre-indications
Ancienne génération	Benzodiazépines	Insuffisance respiratoire sévère Syndrome d'apnée du sommeil Insuffisance hépatique sévère Insuffisance rénale (CLcr<60ml/min) Sujet âgé
	Barbituriques	Porphyrie Insuffisance respiratoire Insuffisance rénale (CLcr<10ml/min) Sujet âgé
	Carbamazépine	ATCD d'hypoplasie médullaire Porphyrie Bloc auriculo-ventriculaire
	Ethosuximide	Insuffisance rénale Insuffisance hépatique
	Phénytoïne	Hypersensibilité
	Valproate de sodium	ATCD familial ou personnel d'hépatite Porphyrie
Nouvelle génération	Eslicarbazépine	Bloc auriculo-ventriculaire Insuffisance rénale (CLcr<60ml/min)
	Gabapentine	Insuffisance rénale (CLcr<60ml/min)
	Lacosamide	Bloc auriculo-ventriculaire
	Lévétiracétam	Insuffisance rénale (CLcr<80ml/min) Sujet présentant des psychoses ou troubles bipolaires ou un syndrome dépressif
	Lamotrigine	Insuffisance rénale (CLcr<30ml/min) Insuffisance hépatique
	Oxcarbazépine	Insuffisance rénale Syndrome dépressif
	Pérampanel	
	Prégabaline	Insuffisance rénale (CLcr<60ml/min)
	Rétigabine	Insuffisance hépatique Sujet âgé
	Tiagabine	Insuffisance hépatique sévère Sujet présentant des psychoses ou troubles bipolaires ou un syndrome dépressif
	Topiramate	Insuffisance rénale (CLcr<60ml/min) Insuffisance hépatique Sujet présentant des psychoses ou troubles bipolaires ou un syndrome dépressif
	Zonisamide	Hypersensibilité
A restriction d'utilisation	Felbamate	ATCD de troubles hématologiques ou hépatiques Bradycardie sinusale Bloc sino-auriculaire ou auriculo-ventriculaire
	Rufinamide	Insuffisance hépatique sévère
	Stiripentol	Insuffisance hépatique sévère Sujet présentant des psychoses ou troubles bipolaires ou un syndrome dépressif
	Vigabatrine	Sujet présentant des psychoses ou troubles bipolaires ou un syndrome dépressif

ATCD : Antécédent

CLcr : Clairance de la créatinine

Ce tableau permet de mettre en relief les principales situations cliniques à connaître au moment de l'instauration d'un traitement par antiépileptique, notamment en gériatrie. On citera :

- L'estimation de la fonction rénale
- Le bilan hépatique
- Le bilan respiratoire
- Le bilan cardiaque
- La numération de formule sanguine
- La connaissance d'éventuels antécédents psychiatriques.

Outre ces contre-indications, certaines molécules peuvent aggraver des syndromes épileptiques. Il est dans ces cas précis impossible de les prescrire. Ces situations sont reprises dans le tableau IX :

Tableau IX: Molécules aggravant certains syndromes épileptiques. [HAS, 2007a], [VIDAL, 2015]

Antiépileptique	Risque d'aggravation de certains syndromes épileptiques
Carbamazépine	Spasmes infantiles Epilepsies avec crises myocloniques Absences POCS Absences du syndrome de Lennox-Gastaut Epilepsies bénignes à pointes ondes temporales
Gabapentine	Absences du syndrome de Lennox-Gastaut Clonies Myoclonies
Lamotrigine	Syndrome de Dravet Epilepsie myoclonique
Phénobarbital	Spasmes infantiles Syndrome de Dravet POCS (Pointes-ondes continues du sommeil)
Phénytoïne	POCS Absences Myoclonies Myoclonies progressives
Tiagabine	Absences
Valproate de sodium	POCS
Vigabatrine	Epilepsies myocloniques Absences

G. Surveillance

La surveillance d'un patient traité par un médicament antiépileptique comprend aussi bien la surveillance de l'efficacité, de la tolérance de ce traitement que la prévention des effets indésirables. Les recommandations de la HAS ne font pas le *distinguo* entre les sujets âgés et les sujets jeunes. Il convient dans certaines situations cliniques, comme l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique ou l'hypoalbuminémie d'adapter ces recommandations et si besoin de rapprocher les surveillances.

1) L'électroencéphalogramme

L'électroencéphalogramme est l'examen de référence pour le diagnostic de l'épilepsie. Le spécialiste pourra en faire la demande en cas de modification ou d'aggravation des crises. Dans le cas contraire, la HAS préconise un EEG tous les 2 ans sauf situation particulière (EEG préopératoire par exemple). [HAS, 2007b]

2) Imagerie

De même, l'imagerie par résonnance magnétique (IRM), si elle est effectuée en début de traitement pourra être réalisée de nouveau dans certaines situations sur avis du spécialiste. [HAS, 2007b]

3) Examens biologiques

Comme nous venons de le voir, les anticonvulsivants sont des traitements présentant de nombreux effets indésirables nécessitant dans certains cas une surveillance importante, notamment à l'instauration du traitement. La HAS en 2007 a présenté la liste des surveillances obligatoires qui sont résumées dans le tableau X :

Tableau X : Surveillances biologiques obligatoires lors de la prise en charge d'un traitement antiépileptique. [HAS, 2007a]

Antépileptique	NFS	Enzymes hépatiques	Autres
Carbamazépine	Une fois par semaine le premier mois	Une fois par semaine le premier mois	
Éthosuximide	Surveillance périodique *		
Felbamate	Toutes les 2 semaines	Toutes les 2 semaines	
Lamotrigine		Surveillance périodique *	
Oxcarbazépine			Natrémie à 2 semaines, puis tous les mois les 3 premiers mois
Phénobarbital		Surveillance périodique *	
Stiripentol	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	
Topiramate		Surveillance périodique *	
Valproate de sodium		Surveillance périodique les 6 premiers mois	INR, surveillance périodique les 6 premiers mois
Vigabatrine		Surveillance périodique *	

* Surveillance « périodique » est la formulation des RCP (Résumé des caractéristiques du produit) des antiépileptiques.

En dehors de ces situations, l'examen biologique est uniquement nécessaire en cas :

- De comorbidités telles que l'insuffisance rénale ou hépatique
- De survenue d'effets indésirables
- D'association de nouveaux médicaments pouvant modifier l'équilibre du traitement
- D'aggravation de la pathologie ou de l'état de santé du patient, en particulier âgé.

[HAS, 2007b]

4) Dosages plasmatiques

Il ne s'agit pas d'un examen de routine. Seules certaines situations particulières nécessitent ces dosages :

- Une suspicion de mauvaise observance ou une inobservance avérée.
- Une suspicion de surdosage.
- Un traitement déséquilibré avec une réapparition ou une recrudescence des crises nécessitant un ajustement thérapeutique.
- Des interactions médicamenteuses à risque.
- Insuffisance rénale ou hépatique chez le sujet âgé.

[HAS, 2007b]

5) Autres surveillances

Mis à part les contrôles biologiques et le dosage sanguin des anticonvulsivants, d'autres surveillances sont à mettre en place. Elles sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau XI : Autres surveillances nécessaires lors de la prise en charge par un traitement antiépileptique. [HAS, 2007b]

Molécule	Type d'examen	Périodicité
Vigabatrine	Examen ophtalmologique	A l'instauration + 2 fois par an
Phénytoïne	Examen dentaire	A l'instauration + 1 fois par an
Phénobarbital Phénytoïne	Ostéodensitométrie	A l'instauration + 1 fois par an

Les antiépileptiques sont des molécules présentant de nombreux effets indésirables pouvant toucher tous les organes. Dans certaines situations cliniques, fréquemment rencontrées en gériatrie, leurs emplois peuvent même être contre-indiqués, c'est notamment le cas de l'insuffisance rénale ou hépatique. Pour prévenir l'apparition de ces effets indésirables, des surveillances biologiques obligatoires doivent être mises en place. En gériatrie, ces surveillances seront d'autant plus primordiales et pourront voir leurs fréquences augmentées.

H. Interactions médicamenteuses

Les anticomitiaux sont des médicaments présentant de nombreuses interactions médicamenteuses, nécessitant la plus grande prudence chez le sujet âgé, plus souvent polymédiqué comme nous l'avons vu dans la première partie.

Seules quelques molécules comme la gabapentine, la vigabatrine, le lévétiracetam et la prégabaline présentent peu de risques lors de l'association avec d'autres traitements. En effet, ces molécules sont les seules appartenant à cette famille qui ne soient ni inducteurs, ni inhibiteurs enzymatiques et qui soient peu métabolisées.

L'association à certains traitements doit renforcer la surveillance du professionnel de santé voire proscrire l'emploi de l'anticonvulsivant, en particulier pour les médicaments à marge thérapeutique étroite. Cela signifie qu'il y a une faible différence entre la dose thérapeutique et la dose toxique. Ces principaux représentants dans la famille des anticonvulsivants sont la carbamazépine, la phénytoïne, le valproate de sodium ou encore la primidone. [AFMPS, 2012]

Nous traiterons dans cette partie les interactions concernant le sujet âgé. Nous exclurons de ce fait les interactions concernant les pilules contraceptives par exemple.

1) Antiépileptiques fortement métabolisés

Tous les antiépileptiques fortement métabolisés (acide valproïque, carbamazépine, éthosuximide, felbamate, fosphétoïne, lamotrigine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, tiagabine, topiramate) sont contre-indiqués avec le millepertuis qui est inducteur enzymatique naturel. Le millepertuis est une plante fréquemment utilisée en phytothérapie pour ses propriétés dans le traitement des troubles de l'humeur (dépression, anxiété). Le pharmacien aura un rôle primordial à jouer au moment de la délivrance de cette plante, ne nécessitant pas d'ordonnance afin d'éviter tout risque de déséquilibre thérapeutique. [ANSM, 2000] [ANSM, 2015]

2) Antiépileptiques inducteurs enzymatiques

a) Interactions communes

Comme vu précédemment, les inducteurs enzymatiques ont la propriété d'activer considérablement certaines voies métaboliques hépatiques. Lorsqu'ils sont associés à des

médicaments fortement métabolisés par voie hépatique, ces inducteurs diminuent l'activité des médicaments fortement métabolisés dans la plupart des cas, ou au contraire favorise la formation d'un métabolite toxique. Comme vu précédemment, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le phénobarbital, la primidone, la phénytoïne et la fosphénytoïne sont les principaux anticonvulsivants inducteurs enzymatiques et présentent des interactions avec :

- **Les inhibiteurs calciques et les anti arythmiques de classe IA** : A l'origine d'un risque accru de troubles du rythme en association avec ces anticonvulsivants.
- **Les anticoagulants (AVK, NACO)** : Disque de déséquilibre de l'INR nécessitant un contrôle plus fréquent.
- **Certains antibiotiques (cyclines, métronidazole, télithromycine), certains antifongiques azolés (voriconazole, posaconazole, albendazole) et les inhibiteurs de protéases boostées par ritonavir** : risque d'échec du traitement anti-infectieux.
- **Les minéralocorticoïdes et les glucocorticoïdes** : Diminution des concentrations en corticoïdes particulièrement à risque chez les patients transplantés.
- **Le fentanyl** : Diminution importante des concentrations en fentanyl par augmentation de son métabolisme. Il conviendra de privilégier un autre morphinique dans la prise en charge de la douleur.
- **La théophylline** : Médicament à marge thérapeutique étroite nécessitant si besoin une mesure de la théophyllinémie.

[ANSM, 2015]

b) Interactions spécifiques

- **Carbamazépine et oxcarbazépine :**

Outre des interactions communes aux autres anticonvulsivants inducteurs enzymatiques, la carbamazépine et son dérivé oxydé l'oxcarbazépine possèdent des interactions médicamenteuses qui leurs sont propres avec :

- **Le jus de pamplemousse** : Son caractère inhibiteur enzymatique augmente le risque de surdosage en carbamazépine
- **La cimétidine** : A forte dose, cet anti H2 diminue le métabolisme hépatique de l'antiépileptique à l'origine d'un surdosage.

- **Certains neuroleptiques (clozapine, olanzapine, risperidone)** : Diminution de leurs efficacités sauf pour la clozapine pour laquelle l'association majore le risque de neutropénie.
- **Le lithium** : Cette association peut être responsable d'une neurotoxicité (troubles cérébelleux, confusion, somnolence, ataxie).
- **Les diurétiques** : Risque d'hyponatrémie accentué.
- **Les diurétiques hypokaliémants** : Risque d'hypokaliémie augmenté.
- **La simvastatine** : Privilégier une autre statine moins fortement métabolisée par voie hépatique.
- **La fluoxétine et la paroxétine** : Ces 2 antidépresseurs augmentent les concentrations plasmatiques en carbamazépine.

[ANSM, 2015]

- **Phénobarbital et primidone :**

La primidone et son métabolite actif le phénobarbital possèdent également des interactions médicamenteuses qui leurs sont propres. On citera notamment :

- La digoxine,
- Le métaproterolol
- Le propranolol
- L'ifosfamide
- Les folates

[ANSM, 2015]

- **Phénytoïne et fosphénytoïne :**

La phénytoïne et sa prodrogue la fosphénytoïne ont d'autres interactions médicamenteuses que celles qu'elles partagent avec les autres inducteurs enzymatiques notamment avec :

- **La cimétidine** : A forte dose, cet anti H2 diminue le métabolisme hépatique de l'antiépileptique à l'origine d'un surdosage.
- **La clozapine** : Risque d'inefficacité du traitement.
- **Certains anti-agrégants plaquettaires (clopidogrel, ticlopidine) et l'amiodarone** Risque de surdosage en carbamazépine
- **Le sucralfate** : Diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne. Il convient de respecter un intervalle de 2 heures entre la prise de la phénytoïne et du sucralfate.

- **Le furosémide** : Diminution de l'effet diurétique de près de 50%.
- **Les cytoxiques** : Risque de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne. De plus, on note un risque d'inefficacité du cytoxique.

[ANSM, 2015]

3) Autres antiépileptiques

Acide valproïque et valpromide :

- **L'association avec la méfloquine est contre-indiquée** : Cet antipaludéen est en effet un médicament pro-convulsivant et il augmente également le métabolisme de l'acide valproïque.
- **Certains antibiotiques (l'aztréonam, la rifampicine, les pénems)** : Ils augmentent le métabolisme de cet antiépileptique et donc le risque de survenue de crises convulsives.
- **La zidovudine** : Il existe une majoration du risque d'apparition d'effets indésirables hématologiques lié à l'antirétroviral.

[ANSM, 2015]

Stiripentol : Cette molécule est un puissant inhibiteur enzymatique à l'origine de nombreuses contre-indications avec :

- **La simvastatine et l'atorvastatine** : Associés au stiripentol, ces 2 hypcholestérolémiants sont à l'origine de l'apparition d'une rhabdomyolyse.
- **La dihydroergotamine et l'ergotamine** : Ils peuvent être responsables d'un ergotisme avec risque de nécrose des extrémités.
- **Les immunosuppresseurs** : On note une augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur par diminution de son métabolisme hépatique.
- **La pimozide et la quinidine** : Associés au stiripentol il y a une majoration du risque de troubles du rythme ventriculaire.

D'autres interactions nécessitent une surveillance particulière, on citera notamment la caféine, le midazolam, l'halofantrine et la théophylline dont les concentrations plasmatiques sont augmentées lors de l'association avec le stiripentol.

Lamotrigine : La lamotrigine présente quasiment exclusivement des interactions avec d'autres anticonvulsivants. On pourra noter l'interaction avec le lithium et les inhibiteurs de protéases. Le mécanisme de ces interactions est toujours identique à savoir que toutes ces molécules inhibent ou induisent la glucuronisation de la lamotrigine, étape indispensable à son métabolisme.

Topiramate : Comme pour la lamotrigine, le topiramate possède surtout des interactions avec d'autres antiépileptiques ou encore le lithium.

Felbamate : Ne présente des interactions qu'avec d'autres antiépileptiques.

Gabapentine : Aucune interaction médicamenteuse connue aujourd'hui.

Prégabaline : Cette molécule est responsable de somnolence conduisant à une précaution d'emploi lors de l'association avec d'autres molécules présentant la même propriété (hypnotique, anxiolytique, anti H1, neuroleptiques...)

Benzodiazépines : Le risque principal lors de l'association avec les benzodiazépines et le risque de dépression respiratoire. Il faudra donc dans la mesure du possible éviter l'association avec les barbituriques, les morphiniques, la buprénorphine et la clozapine. [ANSM, 2015]

4) Interactions entre antiépileptiques

Nous avons vu que les antiépileptiques présentaient de nombreuses interactions avec différentes classes de médicaments mais il est important de connaître également les interactions entre anticonvulsivants notamment lors de l'instauration d'une bithérapie.

Tableau XII : Interactions médicamenteuses entre antiépileptiques [ANSM, 2015]

Antiépileptique 1	Antiépileptique 2	Mécanisme de 1 sur 2
Antiépileptiques inducteurs enzymatiques : - La carbamazépine - L'oxcarbazépine - Le phénobarbital - La primidone - La phénytoïne - La fosphénytoïne	AE inducteur enzymatique Valproate de sodium Tiagabine Felbamate Pérampanel Stiripentol	↗Métabolisme ↓ ↘Efficacité
Lamotrigine	Carbamazépine (oxcarbazépine)	↗Effets neurologiques
Lamotrigine	Acide valproïque	↗Risque de syndrome de Lyell + encéphalopathie
Topiramate	Carbamazépine (oxcarbazépine)	↗Métabolisme par la CBZ ↓ ↘Efficacité CBZ
Topiramate	Acide valproïque	↗Risque d'hyperammoniémie + encéphalopathie
Benzodiazépine	Carbamazépine	↗[c] métabolite actif CBZ + ↘[c] clonazépam
Diazépam	Phénytoïne	Variation imprévisible de la concentration en phénytoïne

AE : Antiépileptique [c] : Concentration CBZ : Carbamazépine

Aucune de ces interactions entre antiépileptiques n'est contre-indiquée néanmoins une surveillance particulière doit être mise en place au moment de l'instauration avec notamment la réalisation de dosages plasmatiques.

Les antiépileptiques présentent de nombreuses associations à risque, en particulier celles concernant des médicaments fréquemment employés en gériatrie comme par exemple les médicaments à visée cardiovasculaire. Ces interactions engendrent une surveillance accrue de l'équilibre thérapeutique, comme par exemple lors de l'association AVK et antiépileptique inducteur enzymatique avec un contrôle plus fréquent de l'INR.

Après avoir décrit dans cette 3^{ème} partie, les différents critères devant être pris en compte par le praticien dans la prise en charge d'un sujet âgé par antiépileptique, nous allons voir leurs applications dans diverses indications en pratique courante et les recommandations inhérentes à leurs emplois en gériatrie.

IV. Indications des antiépileptiques chez le sujet âgé et rôle du pharmacien d'officine.

Les anticonvulsivants utilisés à l'origine dans l'épilepsie ont au fil du temps vu leurs indications s'étendre. Toutefois quelle que soit l'indication du traitement il existe certaines règles à respecter impérativement :

- L'instauration du traitement doit toujours être réalisée progressivement, avec des paliers propres à chaque molécule et à chaque situation clinique (sujet âgé, insuffisance rénale...). Cette phase appelée de titration permet de s'assurer de la bonne tolérance au traitement. Chez le sujet âgé, les paliers seront dans la majeure partie des cas, augmentés de manière plus progressive et les doses moyennes réduites de moitié.
- L'objectif est d'atteindre la posologie minimale efficace.
- L'équilibration thérapeutique peut prendre quelques semaines.
- En cas d'échec ou d'efficacité insuffisante, un changement de molécule est préconisé.
- L'arrêt d'un traitement doit toujours être réalisée progressivement par paliers afin d'éviter tout phénomène de sevrage sauf en cas d'effet indésirable grave comme un syndrome de Lyell par exemple.
- L'association de plus de 2 anticonvulsivants est déconseillée. On privilégiera en cas d'association des molécules aux mécanismes d'actions différents.
- La prescription de benzodiazépines comme antiépileptique chez le sujet âgé au long cours est déconseillée.

[NAVARRO, 2011]

A. Critères de choix de l'antiépileptique chez le sujet âgé

La description des différentes molécules antiépileptiques réalisée dans la 3ème partie ainsi que les particularités du sujet âgé ont permis de définir la molécule « idéale » à utiliser en gériatrie. Elle doit :

- Présenter une forme pharmaceutique adaptée au sujet âgé
- Présenter peu de prises dans la journée
- Présenter une cinétique linéaire
- Etre faiblement liée aux protéines plasmatiques
- Présenter une posologie adaptée à la fonction rénale du patient

- Ne présenter ni caractère inducteur ni inhibiteur enzymatique
- Présenter peu d'interactions enzymatiques
- Présenter peu d'effets indésirables notamment au niveau du système nerveux central (troubles de l'équilibre, somnolences, confusion etc.)
- Nécessiter peu de surveillance

[SOCIETE FRANCAISE DE NEUROLOGIE, 2015]

La lamotrigine est l'antiépileptique, répondant aux plus grands nombres de ces critères comme démontré dans la 3^{ème} partie. De ce fait, la société française de neurologie a recommandé son emploi comme traitement de première intention de l'épilepsie partielle et généralisée en gériatrie. Nous verrons dans la suite de cette thèse les alternatives recommandées en cas d'inefficacité ou de mauvaise tolérance à cette molécule (cf. page 70). [SOCIETE FRANCAISE DE NEUROLOGIE, 2015]

B. Indications des antiépileptiques chez le sujet âgé

1) Epilepsie

a) Molécules disponibles

Malgré le large panel d'anticonvulsivants dont dispose le praticien, le choix de la molécule à employer peut s'avérer compliqué, en particulier en gériatrie.

L'épilepsie est une pathologie hétérogène aussi bien dans les formes cliniques qu'elle revêt que dans ses étiologies. Cette propriété explique que tous les anticomitiaux ne soient pas efficaces dans les diverses formes d'épilepsie ni dans toutes les étiologies. Certaines molécules peuvent même aggraver certains types de crises.

La HAS dans ses recommandations aux praticiens datant de 2007 résume les principales indications de chaque antiépileptique et les syndromes contre-indiquant leurs utilisations. Ces recommandations sont résumées dans les tableaux suivants : [HAS, 2007a]

Tableau XIII : Principales indications des antiépileptiques dans l'épilepsie [HAS, 2007a] [VIDAL, 2015]

Antiépileptique	Indications Posologie (P, en mg/kg)	Antiépileptique	Indications Posologie (P, en mg/kg)
Carbamazépine	Épilepsies partielles ou généralisées « en monothérapie ou en association » P = 10-20	Lévétiracétam	Épilepsies, partielles et généralisées « en association », « en monothérapie pour les crises myocloniques ou les crises tonico-cloniques » P = 20-40
Clobazam	Tous types d'épilepsies « en association » P = 0,5-1	Oxcarbazépine	Épilepsies partielles « en monothérapie ou en association » P = 30-45
Clonazépam	Tous types d'épilepsies « en association ou en monothérapie temporaire » P = 0,1-0,2	Phénobarbital	Épilepsies partielles ou généralisées État de mal (IV) Convulsions néonatales « en monothérapie » P = 15-20 ; IV ; nouveau-nés 3-5 < 5ans ; 2-3 > 5 ans
Diazépam	Traitement d'urgence de l'état de mal P = 0,5 mg/kg, total max. 10 mg	Phénytoïne	Épilepsies partielles ou généralisées « en monothérapie ou en association » P = 15-20 ; IV ; nouveau-nés 8-10 < 3ans ; 4-7 > 3 ans
Éthosuximide	Épilepsie généralisée (absence) « en monothérapie ou en association » P = 20-30	Prégabaline	Épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire « en association » Indiqué chez l'adulte P = 150-600 (mg/jour)
Felbamate	Syndrome de Lennox-Gastaut « en association » P = 15-45	Primidone	Épilepsies partielles et généralisées « en monothérapie ou en association » P = 10-40
Fosphénytoïne	État de mal Substitution de la phénytoïne orale lorsque l'administration orale est impossible ou contre-indiquée	Rufinamide	Syndrome de Lennox-Gastaut « en association »
Gabapentine	Épilepsies partielles « en monothérapie ou en association » P = 20-35	Stiripentol	Syndrome de Dravet « en association au clobazépam et à l'acide valproïque » Indication pédiatrique Autres indications, en ATU nominative P = 50
Lamotrigine	Épilepsies partielles ou généralisées Syndrome de Lennox-Gastaut « en monothérapie ou en association » P = 1-5 (variable selon AE associé)	Sulthiame	Épilepsie à paroxysmes rolandiques En ATU nominative P = 5-15

Antépileptique	Indications Posologie (P, en mg/kg)
Tlagabine	Épilepsies partielles « en association » P = 0,5-2
Topiramate	Épilepsies généralisées et partielles Syndrome de Lennox-Gastaut « en association ou en monothérapie en deuxième intention » P = 4-6
Valproate de sodium	Épilepsies partielles ou généralisées « en monothérapie ou en association » P = 15-40
Vigabatrine	Spasmes infantiles « en monothérapie » Épilepsies partielles « en association en dernière intention » P = 100-150 : spasmes infantiles P = 20-80 : autres indications
Zonisamide	Épilepsies partielles, épilepsies myocloniques « en association » P = 4-12
	Épilepsies en monothérapie (mars 2015)

P= posologie

b) Recommandations chez le sujet âgé

- **Mise en place du traitement**

Chez le sujet âgé, on traitera fréquemment dès la première crise contrairement aux populations plus jeunes. Cela s'explique tout d'abord par le risque plus important de complications liées aux crises, comme par exemple les fractures du col du fémur à la suite d'une chute. De plus, après une première crise un patient âgé a plus de risques de développer une épilepsie qu'un sujet jeune. Cela s'explique par les étiologies de ces crises en gériatrie (cf. p34) qui prédisposent plus souvent à leurs répétitions. [GHIKA, DEMONET, ROSSETI, 2013]

Pour information, la société française de neurologie recommande de traiter un sujet jeune à la suite d'une première crise uniquement si : «

- Il est possible de mettre en évidence une prédisposition durable à la survenue de crise définissant ainsi une épilepsie-maladie.

- Il existe un déficit neurologique et/ou neuropsychologique.
- L'EEG montre une activité épileptique non équivoque, susceptible d'expliquer le malaise présenté par le patient.
- Il existe une anomalie structurale à l'imagerie et que cette dernière est compatible avec le type de crise. »

[SOCIETE FRANCAISE DE NEUROLOGIE]

- **Choix du traitement**

La société française de neurologie a recommandé en 2015 chez le sujet âgé l'utilisation en première intention de la lamotrigine en monothérapie dans la prise en charge des crises partielles et généralisées. Elle présente différents avantages :

- Il ne s'agit pas d'un inducteur enzymatique ce qui limite le risque d'interactions médicamenteuses, contrairement à la carbamazépine, fréquemment employée dans les crises partielles. [SOCIETE FRANCAISE DE NEUROLOGIE, 2015]
- Elle présente un excellent profil de tolérance avec peu de sédation comparativement au valproate de sodium utilisé dans les crises généralisées. [SOCIETE FRANCAISE DE NEUROLOGIE, 2015]
- La lamotrigine, contrairement à de nombreux antiépileptiques, ne présente pas de contre-indication chez l'insuffisant rénal. [ANSM, 2012d]
- La lamotrigine est disponible sous forme de comprimés à croquer ou dispersibles autorisant son emploi également chez les sujets présentant des troubles de la déglutition.

Malgré tout, la lamotrigine ne présente pas une innocuité totale et la survenue d'effets indésirables est possible. On citera notamment :

- Des réactions cutanées en début de traitement
- Des insomnies
- Des troubles digestifs
- Des céphalées et des vertiges pouvant être à l'origine de chutes
- Une sécheresse buccale.

Dans le cas, où les crises se succèdent et que la prise en charge doit être rapide on privilégiera des molécules efficaces de suite telles que :

- Le valproate de sodium au profil de tolérance plus faible

- L'oxcarbazépine inducteur enzymatique et présentant de nombreuses interactions
- Le topiramate responsable de troubles cognitifs chez le sujet âgé.

- **Initiation du traitement**

La lamotrigine peut dans les 8 premières semaines de traitement être à l'origine d'effets indésirables cutanés graves comme un syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell. La prévalence augmente à partir de 40 ans et chez la femme. Pour limiter la survenue de ces nécroses épidermiques, il convient d'augmenter progressivement les posologies à l'instauration du traitement. [ANSM, 2012e]

Chez le sujet âgé, le schéma d'instauration ne diffère pas de celui de l'adulte et sera adapté en cas d'association avec un inducteur ou un inhibiteur de la glucuronisation afin de minorer le risque de toxicité cutanée tout en conservant l'efficacité thérapeutique. En effet, en cas d'association avec un inhibiteur de la glucuronisation, comme le valproate de sodium, les posologies seront divisées par 2 et doublées avec un inducteur comme la carbamazépine. [ANSM, 2012e]

L'annexe 9 reprend la liste des médicaments influençant la glucuronisation de la lamotrigine.

- **Echec d'un premier traitement**

En cas d'échec d'une monothérapie par la lamotrigine ou de survenue d'effets indésirables nécessitant l'arrêt du traitement (allergie, insomnie), le traitement par lamotrigine devra être arrêté progressivement par pallier comme lors de son instauration afin d'éviter toute survenue d'effets rebonds et notamment de crises d'épilepsie. Seules certaines situations d'urgence comme un syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson nécessitent son arrêt immédiat.

Le choix se portera sur une nouvelle monothérapie instaurée dès l'arrêt de la lamotrigine, avec par ordre de préférence :

- La gabapentine présentant une bonne tolérance et peu d'interactions.
Elle nécessite néanmoins 3 prises quotidiennes.
- Le lévétiracétam à risque d'anorexie, de dépression et de psychoses.
- Le zonisamide présentant les mêmes inconvénients que le lévétiracétam.

- La carbamazépine en formulation libération prolongée.
[DUPONT, 2011]

De plus le lévétiracétam et la gabapentine nécessitent des adaptations posologiques chez l'insuffisant rénal dès lors que le débit de filtration glomérulaire est inférieur respectivement à 80 et 60 ml/min, qui sont des valeurs très fréquemment rencontrées en gériatrie. [NEPHRONOR, 2013]

En cas d'échec d'une seconde monothérapie, on parlera alors d'épilepsie pharmacorésistante définie en 2009 par la ligue internationale contre l'épilepsie comme : « une absence complète de contrôle des crises dans le cadre d'un syndrome épileptique bien défini, sur une période d'au moins 12 mois, avec utilisation adéquate et bien tolérée d'au moins deux molécules antiépileptiques appropriées ». Environ 1/3 des patients épileptiques seraient concernés par cette situation. [KWAN, ARZIMANOGLOU, BERG *et al.*, 2010]

Il conviendra alors d'avoir recours à une bithérapie. Aucune étude ne permet d'affirmer la supériorité d'une association par rapport à une autre en gériatrie.

Pour les épilepsies généralisées, aucune association ne présente une balance bénéfice/risque supérieure chez le sujet âgé parmi :

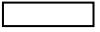
- lamotrigine/lévétiracétam
- lamotrigine/zonisamide
- lamotrigine/valproate de sodium (il est à noter que le valproate de sodium n'est recommandé qu'en bithérapie et en dernier recours chez le sujet âgé, du fait de sa faible tolérance et du risque d'hépatite et d'encéphalopathie.)

[DUPONT, 2011]

Concernant les épilepsies partielles on préconise différentes associations à sélectionner au cas par cas en fonction des comorbidités du patient et de ses autres traitements :

Tableau XIV : Bithérapies conseillées en gériatrie. [DUPONT, 2014]

Molécule 1 Molécule 2	Lamotrigine	Lévétiracetam	Carbamazépine (ou oxcarbazépine, ou eslicarbazépine)
Lamotrigine			
Lévétiracetam			
Carbamazépine (ou oxcarbazépine, ou eslicarbazépine)			
Zonisamide			
Lacosamide			

Association recommandée  Association impossible 

- **Arrêt du traitement**

La décision d'arrêter un traitement antiépileptique se prend au cas par cas. En règle générale, elle ne se produit jamais dans les 2 ans suivant son instauration.

Chez le sujet âgé, dont l'épilepsie est le plus souvent symptomatique, on ne pourra arrêter le traitement que si la cause identifiée a pu être traitée ce qui est rarement le cas lorsqu'il s'agit d'une lésion cérébrale non évolutive (séquelle d'AVC, de traumatismes crâniens ...). [SEMAH, PICOT, DERAMBURE *et al.*, 2004]

2) Douleurs neuropathiques

a) Généralités

Les antiépileptiques, comme leurs noms l'indiquent sont des traitements utilisés principalement dans la prise en charge des épilepsies mais pas uniquement. Quatre molécules disposent actuellement d'une autorisation de mise sur le marché pour le traitement des douleurs neuropathiques. Il s'agit de :

- La gabapentine,
- La prégabaline
- La carbamazépine

- La phénytoïne.

Les anticonvulsivants sont donc définis comme des coanalgésiques, c'est-à-dire qu'ils luttent contre la douleur même si au départ ils ont été développés à d'autres fins thérapeutiques. [SFETD, 2010]

Les douleurs neuropathiques anciennement appelées douleurs de désafférentation sont définies depuis 1994 par l'Association internationale pour l'étude de la douleur comme « toute douleur initiée ou causée par une lésion primitive ou un dysfonctionnement du système nerveux ». La lésion peut être d'origine périphérique (liée aux nerfs, racines, ganglions sensitifs ou plexus) ou centrale (cerveau, cervelet, moelle épinière) et toucheraient près de 8% des sujets âgés selon l'étude Study of the prevalence of neuropathic pain (STOPNEP) contre 6.9% dans la population générale. [BOUHASSIRA, LANTERI-MINET, ATTAL *et al.*, 2008]

Ces chiffres chez les plus de 65 ans s'expliquent par la recrudescence dans cette population de certaines pathologies à l'origine de douleurs neuropathiques telles que le diabète, le zona ou encore certains cancers. [PICKERING, 2010]

La société française d'étude et de traitement de la douleur a publié en 2010 des recommandations pour la prise en charge des douleurs neuropathiques résumées dans le tableau XV ci-dessous. Il est à noter l'absence de la carbamazépine et de la phénytoïne, moins bien tolérée en particulier en gériatrie.

Tableau XV: Synthèse des traitements commercialisés en France dans le traitement des douleurs neuropathiques. [SFETD, 2010]

Traitements	Ndp	Grade de recommandation	AMM en analgésie chez l'adulte	Recommandation
Antidépresseurs tricycliques				
Amitriptyline	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies, études négatives dans la douleur neuropathique du VIH)	AMM douleur neuropathique périphérique de l'adulte	Recommandé en 1 ^{re} intention
Imipramine	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies)	AMM douleur neuropathique	Recommandé en 1 ^{re} intention
Clomipramine	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies)	AMM douleur neuropathique	Recommandé en 1 ^{re} intention
Maprotiline	2	B (presomption d'efficacité)	Pas d'AMM	Recommandé en 2 ^{de} intention
Antidépresseurs ISRNA				
Duloxetine	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans la polyneuropathie diabétique)	AMM douleur neuropathique diabétique périphérique chez l'adulte	Recommandé en 1 ^{re} intention (polyneuropathie douloureuse du diabète)
Venlafaxine	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans la polyneuropathie sensitive)	Pas d'AMM	Recommandé en 2 ^{de} intention
Antiépileptiques				
Gabapentine	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies mais études négatives dans les neuropathies douloureuses du diabète)	AMM douleur neuropathique périphérique de l'adulte	Recommandé en 1 ^{re} intention
Prégabaline	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies mais études négatives dans la radiculopathie lombosacrée et la douleur après AVC)	AMM douleur neuropathique périphérique et centrale de l'adulte	Recommandé en 1 ^{re} intention
Opiocés				
Tramadol	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans la polyneuropathie diabétique y compris pour l'association avec le paracétamol)	AMM douleur modérée à intense	Recommandé en 2 ^{de} intention ou en 1 ^{re} intention si crises douloureuses ou douleur inflammatoire associée
Sulfate de morphine	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies)	AMM douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en particulier douleur d'origine cancéreuse	Recommandé en cas d'échec des traitements précédents ^a
Oxycodone	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies)	AMM douleur chronique d'origine cancéreuse intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible	Recommandé en cas d'échec des traitements précédents ^a
Emplâtres de lidocaïne	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans la douleur post-zostérienne mais une étude multicentrique négative)	AMM douleur neuropathique post-zostérienne	Recommandé en 1 ^{re} intention dans la DPZ chez le sujet âgé présentant une allodynie chez qui les traitements systémiques sont déconseillés ou contre-indiqués

Ndp : niveau de preuve.

^a Les opiacés forts ne constituent pas un traitement de première intention de la douleur chronique non cancéreuse.

b) Recommandations en gériatrie

• Choix de la molécule

Chez les sujets âgés, on recommande l'emploi des antiépileptiques en 1^{re} intention.

Dans ces indications ces molécules seraient aussi efficaces que les antidépresseurs tricycliques longtemps considérés comme les molécules de référence. [GILRON, BAILEY, TU et al., 2009]

Les antidépresseurs tricycliques présentent néanmoins des effets anticholinergiques à l'origine d'une rétention urinaire et de confusion. Leur sécurité est de ce fait considérée comme plus faible par rapport à certains anticonvulsivants. [DWORKIN, O'CONNOR, BACKONJA *et al.*, 2007]

Concernant plus spécifiquement les antiépileptiques, comme nous l'avons vu précédemment seules 4 molécules disposent actuellement d'une AMM dans la prise en charge de ce type de douleurs et qui sont reprises dans le tableau XVI ci-dessous :

Tableau XVI : Antiépileptiques disposant d'une AMM dans la prise en charge des douleurs neuropathiques. [ANSM, 2007] [ANSM, 2018] [ANSM, 2011c] [ANSM, 2013b]

Dénomination commune internationale (DCI)	Autorisation de mise sur le marché (AMM)
Prégabaline (Lyrica®)	Traitements des douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte.
Gabapentine (Neurontin®)	Traitements des douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte.
Carbamazépine (Tégrétol®)	Traitements des névralgies du trijumeau et du glossopharyngien ainsi que dans les douleurs neuropathiques de l'adulte
Phénytoïne (Di-hydantoin®)	Traitements de la névralgie du trijumeau

De nombreux anticonvulsivants sont utilisés dans cette indication, hors AMM, comme l'acide valproïque, la tiagabine ou le topiramate.

Dans la pratique, il est néanmoins recommandé, en gériatrie, d'utiliser préférentiellement les antiépileptiques de nouvelle génération (prégabaline, gabapentine) présentant moins d'effets indésirables comparativement à ceux d'ancienne génération. [FINNERUP, OTTO, McQUAY *et al.*, 2005]

Concernant la carbamazépine, médicament à marge thérapeutique étroite, bien que possédant une AMM, son efficacité n'a pas été prouvée dans des études récentes et n'est quasiment plus prescrit en gériatrie du fait de son faible profil de tolérance ainsi que de son caractère inducteur enzymatique. On l'utilisera uniquement dans certaines névralgies faciales chez le sujet jeune. [ANSM, 2011c]

La phénytoïne, également puissant inducteur enzymatique, à l'origine d'une sédation et de troubles cognitifs présente trop d'inconvénients chez le sujet âgé en particulier polymédiqué. [ANSM, 2008]

Les benzodiazépines utilisées dans l'épilepsie comme le diazépam et surtout le clonazépam ont longtemps été utilisés dans les douleurs neuropathiques, notamment dans les névralgies du trijumeau. Cependant, aucune étude ne prouve leur efficacité si ce n'est leurs actions sur les troubles du sommeil et l'anxiété liés aux douleurs. De plus, le phénomène de dépendance et de tolérance confortent leur non-utilisation chez le sujet âgé. [FINNERUP, OTTO, McQUAY *et al.*, 2005]

- **Conduite du traitement**

La conduite du traitement est la même que pour tous les anticonvulsifs et sera adaptée chez le sujet âgé selon les recommandations de la société française d'étude et de traitement de la douleur : [SFETD, 2010] reprises dans le tableau XVII :

Tableau XVII : Conduite du traitement chez le sujet âgé par des antiépileptiques dans la prise en charge des douleurs neuropathiques [SFETD, 2010]

	Dose initiale et paliers d'augmentation ^a	Doses moyennes et maximales ^a	Principaux effets indésirables	Précautions d'emploi	Autres bénéfices
Gabapentine	300 mg le soir (100 mg sujet âgé) Paliers de 100 mg (sujet âgé) à 300 mg	1200–3600 mg, 3 fois/j	Somnolence, asthénie, impression vertigineuse Nausées, anorexie, sécheresse de la bouche Céphalées, œdèmes périphériques Prise de poids	Adapté selon la clairance de la créatinine. Réduire les doses chez la personne âgée	Amélioration des troubles du sommeil
Prégabaline	75–150 mg Paliers de 75 mg (25 mg sujet âgé)	300–600 mg, 2 fois/j en deux ou trois prises	Somnolence, asthénie, impression vertigineuse Nausées, anorexie, sécheresse de la bouche Céphalées, œdèmes périphériques Prise de poids	Adapté selon la clairance de la créatinine Réduire les doses chez la personne âgée	Amélioration des troubles du sommeil et de l'anxiété généralisée

- **Echec du premier traitement**

En cas d'échec complet ou d'intolérance aux antiépileptiques, le traitement sera arrêté et remplacé par une autre molécule de 1ère intention comme les antidépresseurs tricycliques ou les opioïdes, à la tolérance plus faible chez le sujet âgé.

En cas d'efficacité partielle une bithérapie pourra être instaurée avec les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRNA) ou encore les opioïdes. On évitera l'association de deux antiépileptiques dans le traitement de la douleur du fait du peu d'études disponibles concernant ces associations. [SFETD, 2010]

- **Arrêt du traitement**

Un traitement efficace doit être poursuivi pendant au moins 6 mois à dose stable et l'arrêt du traitement sera réalisé de manière progressive en accord avec le médecin [SFETD, 2010]

Outre ces 2 principales indications qui viennent d'être développées, les anticonvulsivants peuvent être utilisés dans d'autres situations cliniques.

3) Autres indications

a) Troubles bipolaires

- **Généralités**

Le trouble bipolaire anciennement dénommé psychose maniaco-dépressive, se définit comme un trouble récurrent de l'humeur alternant des phases d'expansion de l'humeur avec une augmentation de l'énergie et des activités (manie ou hypomanie), et des baisses de l'humeur (dépression), avec des intervalles libres plus ou moins longs. Cette pathologie est associée à de nombreuses comorbidités et mène souvent au suicide. [HAS, 2015d]

Les troubles bipolaires ont une prévalence de 1,4% chez les adultes. [NICE, 2014] Cette prévalence est plus faible chez les sujets âgés pour différentes raisons.

- Les patients souffrant de bipolarité décèdent souvent prématurément. (15% des patients souffrant de troubles bipolaires décèdent par suicide).
- Le vieillissement peut s'accompagner d'un épuisement de la maladie avec une baisse de la fréquence des symptômes.
- La bipolarité est souvent sous-diagnostiquée dans cette classe de population du fait des nombreux diagnostics différentiels existants chez ces sujets.

[SNOWDON, 1991]

- **Recommandations en gériatrie**

La HAS dans ses recommandations de 2015 présente les 4 classes pharmacologiques pouvant être utilisées dans le traitement des troubles bipolaires. Il s'agit :

- Des thymorégulateurs (lithium),

- Des neuroleptiques atypiques (l'olanzapine, la risperidone, l'aripiprazole ou encore le quetiapine)
- Des neuroleptiques typiques
- Des antiépileptiques

[HAS, 2015d]

Chez le sujet âgé, on évitera la prise de lithium, médicament à marge thérapeutique étroite, néphrotoxique dont l'équilibre est difficile à obtenir.

Les neuroleptiques, notamment typiques sont également déconseillés chez le sujet âgé à cause notamment de leurs effets anticholinergiques mais également des troubles du rythme qu'ils engendrent.

On privilégiera donc en gériatrie l'utilisation des anticonvulsivants. 4 molécules disposent actuellement d'une AMM dans la prise en charge des troubles bipolaires présentées dans le tableau XVIII ci-dessous :

Tableau XVIII : Antiépileptiques disposant d'une AMM dans la prise en charge des troubles bipolaires. D'après [ANSM, 2011a], [ANSM, 2011c], [ANSM, 2011h], [ANSM, 2012d] et [HAS, 2015c] [HAS, 2015d]

Molécules	AMM	Adaptation particulière chez le sujet âgé
Divalproate de sodium (Depakote®)	Traitements des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium.	La posologie minimale doit être réduite de moitié Posologie à adapter en fonction de la réponse clinique
Valpromide (Depamide®)	Traitements des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium.	Surveillance accrue chez le sujet âgé notamment en cas de recours à de fortes doses
Lamotrigine (Lamictal®)	Prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire	Identique à celles dans l'épilepsie
Carbamazépine (Tegretol®)	Prévention des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires	↘ en cas de : -glaucome -rétention urinaire -insuffisance hépatique, rénale et cardiaque -sujet âgé
	Accès maniaque	

A ces molécules disposant d'une AMM, s'ajoutent certains antiépileptiques utilisés hors AMM. Il s'agit notamment de l'oxcarbazépine dans le traitement des épisodes

maniaques, hypomaniaques ou dépressifs ainsi que de la gabapentine et du topiramate en prophylaxie. Néanmoins, ils sont très rarement employés en gériatrie. [GALLAND, VAILLE-PERRET, JALENQUES *et al.*, 2005]

b) Traitement de fond de la migraine

- **Généralités**

La migraine est un syndrome caractérisé par des crises céphalalgiques pulsatiles d'origine vasomotrice, spontanément résolutives, accompagnées souvent de vomissements et de troubles du comportement (asthénie). [KERNBAUM, 2008]

Il s'agit de la céphalée la plus fréquente, 10 à 15% de la population serait touchée. Le pic de prévalence de la migraine se situe entre 20 et 50 ans avec une diminution notable de l'incidence chez les plus de 60 ans. Chez le sujet âgé, il n'est pas rare de voir apparaître des crises exclusivement nocturnes. [SOCIETE FRANCAISE D'ETUDE DES MIGRAINES ET CEPHALEES, 2015]

- **Recommandations en gériatrie**

Le traitement de fond sera instauré dès lors que le patient prendra pendant au moins 3 mois consécutifs, 6 à 8 prises mensuelles de son traitement de crise, et cela indépendamment de l'efficacité. Le but est de prévenir l'abus médicamenteux par une surutilisation d'antimigraineux de crise. [ANAES, 2002]

Concernant les anticonvulsivants, seul le topiramate dispose de l'AMM dans le traitement de fond de la migraine et cela depuis 2010. Il n'est cependant considéré que comme une alternative thérapeutique à utiliser en seconde intention, notamment en gériatrie à cause des troubles cognitifs qu'il peut entraîner. [ANSM, 2011g] Le tableau XIX ci-dessous présente l'utilisation du topiramate dans la migraine et les adaptations requises en gériatrie.

Tableau XIX : Antiépileptique disposant d'une AMM dans le traitement de fond de la migraine. [ANSM, 2011i]

Molécule	AMM	Adaptation particulière
Topiramate (Epitomax®)	Traitement prophylactique de la migraine après une évaluation minutieuse des alternatives thérapeutiques possibles. Le topiramate n'est pas indiqué dans le traitement de la crise.	<p>-<u>chez le sujet âgé :</u> Aucune</p> <p>-<u>chez l'insuffisant rénal (CICrét ≤ 60 ml/min) :</u> Précaution d'emploi</p> <p><u>Chez l'hémodialysé :</u> Ajout d'une demi-dose supplémentaire à répartir avant et après l'hémodialyse</p>

D'autres antiépileptiques semblent être efficaces, notamment le divalproate de sodium, la gabapentine ou encore la prégabaline utilisés parfois hors AMM. [LINDE, MULLENERS, CHRONICLE *et al.*, 2013]

c) Trouble anxieux généralisé

Le trouble anxieux généralisé souvent retrouvé sous l'acronyme TAG est défini dans la classification DSM IV (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux) comme : « une anxiété ou des soucis excessifs (« attente avec appréhension ») survenant la plupart du temps durant au moins 6 mois et concernant un certain nombre d'évènements ou d'activités (tels le travail ou les performances scolaires). » Il fait partie au même titre que le trouble panique avec ou sans agoraphobie, le trouble d'anxiété sociale, la phobie spécifique, le trouble obsessionnel compulsif (TOC) et l'état de stress post-traumatique des 6 entités cliniques des troubles anxieux. [AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2003]

Chez les 18-65 ans, les troubles anxieux graves ont une prévalence totale de 15% sur un an. Chez les plus de 65 ans cette prévalence est plus faible (entre 2 et 10%) mais la répartition entre les entités diffère. En effet, chez le sujet âgé, on notera une fréquence plus importante de TAG par rapport au reste de la population (7% contre 2.1%). [HAS, 2007b]

- Recommandations en gériatrie

La prise en charge en traitement de fond des TAG repose uniquement sur 5 molécules disposant d'une AMM :

- La paroxétine
- L'escitalopram
- La venlafaxine
- La buspirone
- La prégabaline

[HAS, 2007b]

La prégabaline est donc le seul anticonvulsivant disposant d'une AMM. Les modalités d'instauration et d'arrêt sont les mêmes que dans les douleurs neuropathiques ou l'épilepsie.

D'autres molécules peuvent être utilisées en cas d'échec de ces 5 thérapeutiques c'est notamment le cas de la gabapentine fréquemment utilisée hors AMM. Aucune recommandation claire n'est actuellement disponible sur les molécules à privilégier en gériatrie. [HAS, 2007b]

Il est à noter également que le clobazam et le diazépam disposent d'une AMM dans : « le traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes ainsi que pour la prévention et le traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique. » [ANSM, 2011d] [ANSM, 2011e]

d) Tremblements essentiels

Le tremblement essentiel est une maladie neurologique héréditaire liée à une anomalie sur les chromosomes 2 et 3. [APTES, 2014]

On estime qu'environ 350 000 personnes sont touchées en France avec un pic à l'adolescence et chez les sujets de plus de 55 ans. [APTES, 2014]

Au niveau clinique, les tremblements essentiels sont des mouvements anormaux touchant la plupart du temps les mains et les avant-bras mais également les muscles de la face, le tronc et les membres inférieurs. La parole peut également être affectée dans certains cas. Ils sont fréquemment confondus avec un syndrome parkinsonien et sont calmés par la prise d'alcool. [KOSTER, DEUSCHL, LAUK *et al.*, 2002]

- Recommandations en gériatrie

Le traitement médicamenteux proposé reste limité avec une réduction moyenne des tremblements de l'ordre de 50%. Deux classes de médicaments sont actuellement utilisées : mais il n'y a pas de recommandations spécifiques chez le sujet âgé.

Aucun antiépileptique ne dispose d'une AMM dans les tremblements essentiels. On utilise cependant le plus souvent la primidone seule ou en association avec le propranolol notamment pour les tremblements permanents de faible amplitude. La primidone est déconseillé en règle générale en gériatrie pour diverses raisons. Il s'agit en effet d'un médicament à marge thérapeutique étroite, inducteur enzymatique, responsable de sédations et de troubles cognitifs. [ANSM, 2012b]

Lorsque l'amplitude des tremblements est plus importante on pourra instaurer un traitement par topiramate. Certaines études proposent également l'emploi de la gabapentine avec des résultats restant à confirmer. [APTES, 2014]

Cette partie a permis de montrer les diverses indications des antiépileptiques en thérapeutique mais également la complexité de leurs utilisations chez le sujet âgé. En effet, les recommandations en gériatrie lorsqu'elles existent, diffèrent de celles pour le reste de la population, soit par le choix de la molécule soit par les posologies. Le pharmacien, de par sa position, devra se montrer le garant de cette bonne prescription au moment de la délivrance mais également se montrer un maillon essentiel dans la prise en charge multidisciplinaire du patient âgé sous traitement anticonvulsivant comme nous allons le voir par la suite.

C. Rôle du pharmacien d'officine

Selon le célèbre neurologue américain, William Lennox : « il n'existe pas d'autre affection que l'épilepsie dans laquelle les préjugés sociaux sont plus graves que la maladie elle-même. »

De plus, l'éducation pour la santé est une obligation déontologique pour le pharmacien. L'article R. 4235-2 du Code de la santé publique précise en effet que le pharmacien « doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale ». [CESPHARM, 2015]

Partant de ces 2 préambules le pharmacien aura donc un rôle primordial à jouer, en termes d'accompagnement et de prévention auprès du patient et de son entourage.

Fort de son maillage territorial, il se devra à chaque délivrance d'insister sur différents points clés tels que recommandés dans le guide publié par la HAS en 2007 : « affection longue durée : patient épileptique ». [HAS, 2007a]

1) Intérêt du traitement

Le pharmacien au moment de la délivrance devra tout d'abord s'assurer que le patient a bien compris l'indication du traitement. Dans le cas de l'épilepsie par exemple, le pharmacien précisera que le traitement est uniquement préventif et qu'il a pour unique but de limiter la survenue des crises et qu'en aucun cas il ne s'agit d'un traitement curatif.

Outre le bénéfice sur la pathologie, il est important de redéfinir les avantages que le patient tirera dans sa vie quotidienne de l'équilibre de son traitement.

Il est également important de redéfinir simplement au patient la pathologie et ses conséquences. Le pharmacien devra s'assurer que le patient est en mesure de bien comprendre les informations fournies et ci-besoin de se rapprocher de son entourage, en particulier chez le sujet âgé. Par sa proximité, le pharmacien sera un acteur privilégié pour répondre aux interrogations du patient et de ses proches. [HAS, 2007a]

2) Choix de la molécule

A la question : « pourquoi avoir donné ce médicament ? » le pharmacien devra avoir un solide argumentaire. En effet, il existe une multitude de molécules disponibles et il est bien souvent compliqué pour le patient de comprendre le choix du spécialiste.

La prescription nécessite l'analyse d'une multitude de critères parmi :

- La pathologie à traiter (type de crises, douleurs neuropathiques, tremblements essentiels...)
- Le type de patient (sujet âgé, enfant, femme enceinte)
- Ses comorbidités (syndrome démentiel, insuffisance rénale...)
- La forme pharmaceutique (comprimés, gouttes, solution buvable...)
- Son historique médicamenteux
- La survenue éventuelle d'effets indésirables
- Le nombre de prises quotidiennes
- Les surveillances requises par le traitement....

3) Modalité de conduite du traitement

Les antiépileptiques suivant un schéma de prise particulier, le pharmacien devra expliquer l'intérêt de ce plan de prise :

- Le traitement sera instauré par paliers progressifs afin d'évaluer la tolérance du médicament et de limiter la survenue d'effets indésirables tels que d'importantes réactions allergiques ou des modifications de la formule sanguine. Cela est d'autant plus vrai chez le sujet âgé dont la fréquence d'apparitions de ces évènements iatrogènes est augmentée.
- Le traitement sera arrêté par paliers progressif pour prévenir la survenue d'un phénomène de sevrage avec apparition d'un effet rebond. Cela explique pourquoi l'arrêt de cette classe de médicaments ne pourra se faire sans l'avis du médecin. Le pharmacien devra insister sur la nécessité de respecter les paliers convenus par le médecin, notamment chez le sujet âgé chez lequel ces paliers seront plus espacés dans le temps. Cela s'explique par la plus grande difficulté à atteindre l'équilibre thérapeutique dans cette population en particulier à cause des modifications pharmacocinétiques accompagnant le vieillissement. (Cf. page 19)
- En cas de bénéfice insuffisant, le traitement sera soit remplacé par une autre molécule soit complété par un second médicament et cela dans les mêmes modalités que pour le traitement initial.

4) Effets indésirables éventuels

Les anticonvulsivants sont des molécules présentant de nombreux effets indésirables. Il est important que le patient soit tenu au courant des principaux pouvant survenir et du comportement à suivre. Cette prévention est primordiale pour rassurer le patient. En effet, la survenue d'effets indésirables est le principal facteur de risque d'inobservance et pourra conduire à l'arrêt du traitement.

En gériatrie, les effets indésirables les plus importants à citer seront ceux concernant le système nerveux central comme des somnolences, des vertiges à risque de chutes ou encore des syndromes confusionnels. De plus, les effets indésirables à risque vital comme les réactions d'hypersensibilité notamment cutanées (Cf. lamotrigine) devront être connus par le patient afin qu'il connaisse la situation à suivre en cas d'urgence.

Le patient pourra signaler ces effets indésirables au pharmacien qui s'il le considère nécessaire, devra faire une déclaration de pharmacovigilance.

5) Historique médicamenteux

Les anticonvulsivants sont des molécules présentant de nombreuses interactions avec d'autres traitements. Au moment de la délivrance, le pharmacien devra s'assurer de l'absence d'interaction à risque avec les autres traitements du patient. Il pourra utiliser l'historique du patient, enregistré à l'officine, mais également dans d'autres pharmacies *via* la consultation de son dossier pharmaceutique, s'il en possède un. Dans le cas contraire, le pharmacien devra présenter l'intérêt de son ouverture pour le patient.

De la même façon, le pharmacien devra prévenir le patient du risque lié à l'automédication en particulier chez le sujet âgé. Il est important de demander l'avis de son pharmacien avant toute prise de traitement sans ordonnance. Il est conseillé à ce dernier d'inscrire toute délivrance de médicaments dans l'historique du patient même pour ceux en vente libre.

L'allopathie n'est pas la seule concernée par ses précautions, les huiles essentielles à base de dérivés terpéniques (camphre, eucalyptol, menthol, niaouli etc.) sont contre-indiquées chez l'épileptique pour cause d'abaissement du seuil épileptogène. Cela concerne aussi bien les huiles essentielles utilisées pures que les spécialités en contenant (Vicks vaporub®, Baume du tigre®, Pérubore inhalation® etc.) [PRESCRIRE, 2011a]

Cette consultation de l'historique médicamenteux du patient est d'autant plus bénéfique chez le sujet âgé, fréquemment polymédiqué. En effet, chaque nouvelle molécule administrée à un patient augmente le risque iatrogénique de 12 à 18%. [CALDERON-LARRANAGA, POBLADOR-PLOU, GONZALEZ-RUBIO *et al.*, 2012]

6) Observance

Le pharmacien aura un rôle clé à jouer pour faire comprendre au patient l'intérêt d'une bonne observance dans la réussite du traitement et les conséquences positives qui en découlent pour le patient dans sa vie quotidienne.

- **Oubli**

En cas d'oubli de l'antiépileptique, la prise manquante devra selon la molécule être rattrapée dans les 2 à 4 heures suivant l'heure habituelle de prise. Dans le cas contraire le patient prendra la prise suivante à l'heure habituelle, sans jamais doubler les doses.

Le sujet âgé est particulièrement touché par le risque d'oubli notamment lorsqu'il souffre de troubles cognitifs. Si ces oublis se multiplient, il conviendra de proposer différentes mesures correctives :

- La mise en place d'une alarme permettant de rappeler le moment de prise
- La réalisation de piluliers
- Le recours à une infirmière à domicile.

[LE MONITEUR DES PHARMACIES, 2015]

- **Formes pharmaceutiques**

Le pharmacien devra s'assurer que le patient est apte à prendre correctement son traitement, notamment chez le sujet âgé.

Nous avons vu page 36 que selon le trouble associé (baisse de l'acuité visuelle, tremblements, troubles de la mémoire), les formes galéniques conseillées différaient. [FAURE, 2014]

Il peut être parfois nécessaire d'écraser les comprimés ou d'ouvrir les gélules, le pharmacien s'assurera que la galénique choisie l'autorise. Les comprimés pelliculés, non enrobés, les dragées avec enrobage « gastro-soluble » ou encore les comprimés orodispersibles peuvent être écrasés ou dilués dans un peu d'eau en cas de troubles de la déglutition ou d'administration par sonde. Au contraire, les formes à libération modifiée, les formes retard ou encore les comprimés sublinguaux ne peuvent être écrasés. [SFPC, 2015]

- **Substitution**

Dans certains cas, le patient méfiant à l'égard des médicaments génériques considérera la substitution comme un frein à sa bonne prise en charge. De plus, le patient en particulier âgé, vit le changement de présentation, de couleurs de boîte comme un facteur de stress perturbant ses habitudes et pouvant influer sur sa sécurité au moment de la prise médicamenteuse.

L'AFFSAPS, ancêtre de l'ANSM a publié en 2008 une lettre à destination des pharmaciens dans laquelle elle l'autorise à : « s'abstenir de substituer le traitement prescrit » dans le cadre d'un traitement par antiépileptique malgré le fait que : « l'efficacité et la sécurité des médicaments génériques n'est pas remise en cause ».

L’AFFSAPS justifie cette décision par le caractère « aléatoire » des crises pouvant être déclenchées par une « anxiété anticipatoire » pouvant trouver son origine dans la délivrance de médicaments génériques. [MARIMBERT, 2007]

7) Suivi

La réussite d'une prise en charge par un traitement antiépileptique comprend une bonne observance du patient mais également un respect des différentes surveillances nécessaires au cours du traitement. Le rythme de surveillance de l'épilepsie dépendra principalement de l'équilibre du traitement et comprendra :

- Le respect du rythme de visite recommandé chez le médecin spécialiste et généraliste
- La réalisation des examens de suivi prescrits (EEG, imagerie, examen ophtalmique...)
- Les différentes surveillances biologiques recommandées.

[HAS, 2007a]

Le suivi du traitement par antiépileptique est indispensable pour plusieurs raisons sur lesquels le pharmacien devra centrer son discours. Il permet en effet :

- D'adapter avec le médecin le traitement antiépileptique en fonction de l'évolution de la pathologie
- De vérifier la tolérance des médicaments
- D'éliminer les facteurs potentiellement aggravants de la pathologie (mauvaise observance, mauvaise hygiène de vie, nouvelles comorbidités...)
- De prévoir certains événements de vie (chirurgie, anesthésie...).

[HAS, 2007a]

Ces surveillances sont d'autant plus importantes chez la personne âgée, souvent plus fragiles.

8) Alternatives thérapeutiques

Les médicaments antiépileptiques ne sont pas le seul recours dans la prise en charge du patient. Le changement de molécules, de classes médicamenteuses ou l'association de plusieurs médicaments est également possible.

En cas d'échec médicamenteux répétés, d'autres alternatives thérapeutiques sont disponibles comme par exemple la chirurgie dans certaines formes d'épilepsie pharmacorésistante ou encore le régime céto-gène. Ces thérapeutiques sont néanmoins destinées à l'enfant ou à l'adulte jeune et concernent de ce fait peu le patient âgé.

Le pharmacien devra toutefois se tenir informé de ces autres traitements afin d'être capable d'orienter le patient.

9) Mesures hygiéno-diététiques

Les pathologies traitées par la prise d'un antiépileptique ont des répercussions sur la vie familiale et sociale du patient. Le pharmacien, en collaboration avec les autres professionnels de santé impliqués, devra permettre au patient de mieux les appréhender. Différentes mesures hygiéno-diététiques sont à suivre pour le patient, en particulier lorsqu'il souffre d'épilepsie :

- **Sommeil**

Le professionnel de santé se doit d'informer le patient sur l'importance d'avoir un sommeil qualitativement et quantitativement satisfaisant. Avoir un rythme régulier semble encore plus primordial, avec des horaires de coucher et de lever les plus constants possibles afin de limiter :

- L'apparition de crises épileptiques
- De décompensation des troubles bipolaires
- De survenue de migraines.

[COMITE NATIONAL POUR L'EPILEPSIE, 2010]

Il est donc déconseillé de consommer des substances excitantes telles que le café ou le thé qui sont en plus susceptibles de déséquilibrer l'équilibre neuronal excitateur-inhibiteur.

En gériatrie, les crises sont souvent nocturnes il est donc important d'informer le patient des signes pouvant suggérer une crise tels que d'importantes courbatures au réveil, des morsures de langue ou encore des énurésies. [COMITE NATIONAL POUR L'EPILEPSIE, 2010]

- **Alcool et stupéfiants**

La consommation chronique d'alcool au-dessus des seuils fixés par l'OMS est particulièrement dangereuse. Pour rappel, l'OMS recommande un maximum de 21 verres par semaine chez l'homme contre 14 chez la femme sans jamais dépasser plus de 4 verres

par jour et conseille de respecter un jour d'abstinence par semaine. Cela est particulièrement vrai chez le patient épileptique et souffrant de troubles bipolaires. [REYNAUD, 2002]

En gériatrie, ce seuil est à adapter à la baisse. L'ANPAA (Association Nationale de Prévention en alcoolologie et Addictologie) recommande en effet de ne pas consommer plus d'un verre par jour chez la femme et pas plus de 2 chez l'homme à partir de 65 ans. [ANPAA, 2010]

La prise de stupéfiants et de psychotropes type benzodiazépines, est particulièrement à risque chez le sujet épileptique et chez le patient bipolaire âgé.

- **Stimulation lumineuse**

Certaines épilepsies sont dites photosensibles, c'est-à-dire qu'elles peuvent être déclenchées par certaines stimulations lumineuses de hautes fréquences. Les écrans de télévision ou d'ordinateurs sont particulièrement à risque, il est conseillé d'atténuer le contraste entre la luminosité de l'écran et celle de la pièce. Des mesures simples peuvent être mises en place comme le réglage de l'écran, l'augmentation de la distance avec la source lumineuse ou encore l'ajout d'une faible lumière à proximité de l'écran.

Cela est encore plus important chez le sujet âgé dont le seuil épileptogène est déjà abaissé. [COMITE NATIONAL POUR L'EPILEPSIE, 2010]

- **Sport**

La pratique du sport est conseillée chez le sujet âgé notamment lorsqu'il souffre d'épilepsie. Même si elle semble ne pas influer directement sur le nombre et l'intensité des crises, l'activité physique permet entre autre d'améliorer :

- Les capacités cardio-respiratoires de l'individu
- La densité minéralo-osseuse limitant ainsi le risque de fractures en cas de chutes
- Le fonctionnement cognitif à l'origine notamment d'une meilleure observance.
- Le moral de l'individu et l'image qu'il a de lui-même, limitant l'apparition de syndrome dépressif.

[OMS, 2010]

Peu de sport leurs sont contre-indiqués à l'exception de la plongée sous-marine ou du parachutisme. Certaines activités sont autorisées à condition d'être toujours accompagné,

c'est le cas par exemple de la natation ou de l'escalade. [COMITE NATIONAL POUR L'EPILEPSIE, 2010]

Dans le cas d'un patient souffrant de douleurs neuropathiques, le patient devra continuer la pratique du sport dans la mesure du possible. Dans tous les cas, la pratique devra être adaptée aux capacités de l'individu.

- **Permis de conduire**

Les patients souffrant d'épilepsie ne sont autorisés à conduire que les motocyclettes, automobiles et véhicules utilitaires. Même si cela concerne rarement les sujets âgés, tous les véhicules assurant un transport de personne ou de marchandises leurs est contre-indiqués. Le permis est accordé pour une période d'un an après passage devant la commission médicale départementale, renouvelable tous les ans. [SERVICE-PUBLIC.FR, 2014]

- **Risques domestiques**

La plupart des traumatismes sont dus aux chutes suivant une crise d'épilepsie. Cela est encore plus vrai chez le sujet âgé qui est plus à risque de tomber. Dans la mesure du possible, il convient donc de limiter ces risques en aménageant le domicile du patient *via* notamment l'installation de meubles sans arêtes ainsi que d'une literie basse. [COMITE NATIONAL POUR L'EPILEPSIE, 2010]

Le pharmacien pourra favoriser le maintien à domicile et limiter le risque de chutes en se rendant par exemple au domicile du patient afin de faire un bilan de ces besoins (chaise percée, lit médicalisé, barrière de lit, rampe d'accès...).

- **Mesures hygiéno-diététiques spécifiques au patient migraineux**

Certains facteurs (stress, excitants, bruit, manque de sommeil...) sont déclencheurs de migraine. Le sujet migraineux devra les connaître et les éviter dans la mesure du possible.

Dès les premiers symptômes, le patient devra s'allonger dans le noir, dans une pièce calme sans odeur forte entêtante et essayer de dormir. On pourra de plus conseiller au patient l'application de froid sur le front et les tempes grâce à une compresse fraîche, une bille de menthol ou encore des bandeaux réfrigérants spécial migraine. Ces conseils sont les mêmes pour tout type de patient.

La tenue d'un journal répertoriant les crises pourra être utile notamment pour le praticien afin d'évaluer l'efficacité du traitement et si besoin de l'adapter. Dans le cas où le patient est dans l'incapacité de tenir lui-même ce carnet, le pharmacien pourra se rapprocher d'une personne de son entourage afin de lui déléguer ce rôle. [SOCIETE FRANCAISE D'ETUDE DES MIGRAINES ET CEPHALEES, 2015]

10) Gestion de la crise

La conduite à tenir au moment des crises est la même pour tous les patients. L'entourage joue un rôle prépondérant dans son bon déroulement et le pharmacien rappellera les principales mesures à suivre :

- Dégager tout objet qui au moment de la crise serait susceptible de blesser.
- Protéger la tête de la personne avec la mise en place d'un coussin ou de vêtements repliés.
- Desserrer les vêtements (chemise, ceinture) et retirez les lunettes si besoin.
- Allonger la personne en position latérale de sécurité.
- Attendre le retour à la conscience et prévenir le SAMU si la crise dure plus de 5 minutes ou si plusieurs crises se succèdent.
- On évitera de déplacer la personne pendant la crise ou d'entraver ses mouvements.
- Il est inutile et dangereux de tenir la langue ou de faire boire la personne pendant la crise.
- Il est conseillé de tenir un cahier référençant chaque crise et de le ramener au spécialiste. Cela permettra d'évaluer l'efficacité du traitement.

[FFRE, 2013]

11) Autres intervenants

La prise en charge multidisciplinaire est primordiale lors d'un traitement par antiépileptique. Outre le médecin spécialiste, généraliste et le pharmacien différents intervenants peuvent être sollicités :

- La Maison Départementale des Personnes Handicapées qui informe le patient sur ses droits et l'oriente dans ses démarches administratives.

- Des associations de patients qui par leurs expériences et leurs vécus permettent de répondre aux interrogations du patient et de ses proches sur la maladie.
- D'autres professionnels médico-sociaux comme par exemple des assistantes sociales, des spécialistes en alcoologie ou encore des ergothérapeutes.

[HAS, 2007a]

Conclusion

Le vieillissement de la population devant encore s'accélérer dans les prochaines années, il est important pour chaque professionnel de santé de connaître les particularités de cette classe de population. Modifications pharmacocinétiques, inobservance, polymédication ou encore polypathologie sont les principaux critères devant rentrer en ligne de compte au moment de l'instauration d'une thérapeutique.

La mise en place d'un traitement antiépileptique ne fait pas exception à la règle, que ce soit bien sûr dans la prise en charge de l'épilepsie mais pas uniquement. Ces molécules sont également fréquemment employées dans les douleurs neuropathiques, les troubles bipolaires, la migraine ou encore les troubles anxieux généralisés. Les recommandations de bonnes prises en charge chez le sujet âgé diffèrent de celles faisant autorité dans le reste de la population et devront être connues du prescripteur mais aussi du dispensateur. Le sujet âgé étant la plupart du temps exclu des essais cliniques, ces recommandations sont obtenues par extrapolation. Ces médicaments à marge thérapeutique étroite présentent des effets indésirables variés, de nombreuses interactions médicamenteuses nécessitant une attention particulière et une surveillance accrue notamment en début de traitement. On privilégiera des molécules à cinétique linéaire, entraînant peu de somnolence, présentant peu d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables notamment psychiatriques et dont la forme pharmaceutique pourra être adaptée en cas de troubles de la déglutition.

En règle générale, ces traitements doivent être instaurés de manière progressive par paliers afin d'évaluer la tolérance au médicament. Une fois la dose minimale efficace atteinte, le traitement ne devra être arrêté qu'avec l'accord du médecin par palier également afin d'éviter tout effet rebond. En gériatrie, les paliers seront augmentés de manière plus progressive et les doses d'entretien seront plus faibles, surtout en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Le pharmacien aura un rôle clé à jouer dans la prise en charge des traitements par antiépileptique chez le sujet âgé. Il devra tout d'abord redéfinir simplement la pathologie et l'intérêt du traitement. Par la suite, le pharmacien devra insister sur l'utilité de l'instauration par palier du traitement et le mettre en garde d'arrêter le traitement brutalement sans accord de son médecin et cela même en cas de survenue d'effets indésirables. Le pharmacien sera l'acteur majeur de l'observance du patient et devra lui dicter la conduite à tenir en cas d'oubli de prises notamment. Dans le cas où les oubli sont fréquents, il pourra proposer les mesures correctives à apporter avec par exemple l'assistance d'une infirmière à domicile ou encore la réalisation de piluliers. Le rôle du médecin généraliste et du spécialiste est primordial, le pharmacien devra insister sur l'utilité de respecter le rythme de rendez-vous

fixé par ces derniers ainsi que les différents examens de surveillance prescrits. Pour finir, les principales règles hygiéno-diététiques devront être rappelées, notamment le respect d'une alimentation saine, la consommation raisonnable d'alcool et de diverses substances excitantes, ou encore d'un rythme de sommeil régulier.

L'intérêt de la mise en place d'entretiens pharmaceutiques à l'officine comme c'est déjà le cas pour l'asthme ou les AVK semblent être une voie dans l'amélioration de la prise en charge d'un patient âgé traité par antiépileptiques et plus généralement pour tout patient âgé polymédiqué afin de faire régulièrement un rappel sur son traitement et les bonnes conduites à suivre en parallèle.

Références :

AFMPS (Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de santé). Sécurité, efficacité et bioéquivalence. Disponible sur : http://www.fagg-afmps.be/fr/items-HOME/Generiques/Securite_efficacite_bioequivalence/, 2012. (Page consultée le 03/12/2015).

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DSM-IV-TR : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux : texte révisé. Edition MASSON, 2003, 1066 p.

ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé). Evaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/douleur1.pdf>, 1999. (Page consultée le 04/12/2015).

ANDRO M., ESTIVIN S., GENTRIC A. Overuse/misuse/underuse. Prescription médicamenteuse en gériatrie. Analyse qualitative à partir des ordonnances de 200 patients entrant dans le service de court séjour gériatrique du CHU de Brest. Disponible sur : <http://www.sgoc.fr/Brest%202010/communications/014%20%C3%A9tude%20prescription%20m%C3%A9dicamenteuse.pdf>, 2010. (Page consultée le 27/11/2015).

AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Glossaire des vigilances. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/669b2151e254e27ff9b48ba1cdabf78f.pdf, 2011. (Page consultée le 27/11/2015).

AFFSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Mise au point : prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9641eb3f4a1e67ba18a6b8aecd3f1985.pdf, 2005. (Page consultée le 27/11/2015).

AGENCE DE LA BIOMEDECINE. Rapport REIN 2013 : registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique. Disponible sur : http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein2013.pdf, 2013. (Page consultée le 26/11/2015).

AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS. Résumé des caractéristiques du produit : Trobalt 50 mg Comprimés pelliculés. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001245/WC500104835.pdf, 2011. (Page consultée le 01/04/2016).

AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS. Résumé des caractéristiques du produit : Fycompa 2 mg comprimés pelliculés. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002434/WC500130815.pdf, 2012a. (Page consultée le 01/04/2016).

AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS. Résumé des caractéristiques du produit : Inovelon 100 mg comprimés pelliculés. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000660/WC500032937.pdf, 2012b. (Page consultée le 01/04/2016).

AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS. Résumé des caractéristiques du produit : Vimpat 50 mg comprimés pelliculés. Disponible sur : http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150206130988/anx_130988_fr.pdf, 2013. (Page consultée le 01/04/2016).

AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS. Résumé des caractéristiques du produit : Zebinix 200 mg comprimés. Disponible sur : http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140122127574/anx_127574_fr.pdf, 2014a. (Page consultée le 01/04/2016).

AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS. Résumé des caractéristiques du produit : Diacomit 250 mg gélule. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000664/WC500036518.pdf, 2014b. (Page consultée le 01/04/2016).

AMELI (Assurance Maladie En Ligne). Prévention de la iatrogénie médicamenteuse. Disponible sur : <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/exercer-au-quotidien/aide-a-la-pratique-memos/les-memos-de-bonne-pratique/prevention-de-la-iatrogenie-medicamenteuse.php>, 2014. (Page consultée le 27/11/2015).

ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé). Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recommandations_2006_11_27_10_56_57_546.pdf, 2006. (Page consultée le 29/11/2015).

ANKRI J. Le risque iatrogène médicamenteux chez le sujet âgé. Gérontologie et Société, 2002, 103, pp. 93-103.

ANPAA (Association Nationale de Prévention et alcoologie et en Addictologie). Prise en charge du risque alcool chez la personne âgée. Disponible sur : http://www.anpaa5962.org/_docs/Fichier/2014/6-140711034500.pdf, 2010 (Page consultée le 07/01/2016).

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Avis de la commission de la transparence : Lyrica gélule. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4024_lyrica_.pdf, 2007. (Page consultée le 04/12/2015).

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Résumé des caractéristiques du produit : Di-hydan 100 mg, comprimé sécable. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=66303560&typedoc=R&ref=R0131784.htm>, 2008. (Page consultée le 04/12/2015).

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Résumé des caractéristiques du produit. Depakote 250 mg, comprimé gastro-résistant. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0201455.htm>, 2011a. (Page consultée le 28/03/2016).

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Résumé des caractéristiques du produit : Gardenal 40 mg/2 ml, poudre et solvant pour solution injectable. Page

disponible sur : <http://agence-prd.anmsante.fr/php/ecodex/rcp/R0197157.htm>, 2011b. (Page consultée le 01/04/2016).

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Résumé des caractéristiques du produit : Tegretol L.P. 200 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée. Disponible sur : <http://agence-prd.anmsante.fr/php/ecodex/rcp/R0188166.htm>, 2011c. (Page consultée le 04/12/2015).

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Résumé des caractéristiques du produit : Valium 1% Roche, solution buvable en gouttes. Disponible sur : <http://agence-prd.anmsante.fr/php/ecodex/rcp/R0201710.htm>, 2011d. (Page consultée le 03/12/15).

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Résumé des caractéristiques du produit : Urbanyl 10 mg, comprimé sécable. Disponible sur : <http://agence-prd.anmsante.fr/php/ecodex/rcp/R0203496.htm>, 2011e. (Page consultée le 03/12/15).

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Résumé des caractéristiques du produit : Depakine chrono 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée. Disponible sur : <http://agence-prd.anmsante.fr/php/ecodex/rcp/R0200190.htm>, 2011f. (Page consultée le 01/04/2016).

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Résumé des caractéristiques du produit : Taloxa 600 mg, comprimé. Disponible sur : <http://agence-prd.anmsante.fr/php/ecodex/rcp/R0198308.htm>, 2011g. (Page consultée le 01/04/2016).

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Résumé des caractéristiques du produit : Rivotril 2,5 mg/ml, solution buvable en gouttes. Disponible sur : <http://agence-prd.anmsante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68429141&typedoc=N&ref=N0201695.htm>, 2012a. (Page consultée le 01/04/2016).

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Résumé des caractéristiques du produit : Mysoline 250 mg, comprimé sécable. Disponible sur : <http://agence-prd.anmsante.fr/php/ecodex/rcp/R0248789.htm>, 2012b. (Page consultée le 01/04/2016).

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Résumé des caractéristiques du produit : Trileptal 300 mg, comprimé pelliculé. Disponible sur : <http://agence-prd.anmsante.fr/php/ecodex/rcp/R0216240.htm>, 2012c. (Page consultée le 01/04/2016).

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Résumé des caractéristiques du produit : Levetiracetam synthon 1000 mg, comprimé pelliculé. Disponible sur : <http://agence-prd.anmsante.fr/php/ecodex/rcp/R0205146.htm>, 2012d. (Page consultée le 01/04/2016).

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Résumé des caractéristiques du produit : Prodilantin 75 mg/ml, solution à diluer pour perfusion/solution

injectable. Disponible sur : <http://agence-prd.anmsante.fr/php/ecodex/rcp/R0227341.htm>, 2013a. (Page consultée le 28/03/2016).

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Résumé des caractéristiques du produit : Neurontin 100 mg, gélule. Disponible sur : <http://agence-prd.anmsante.fr/php/ecodex/rcp/R0232717.htm>, 2013b. (Page consultée le 04/12/2015).

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Résumé des caractéristiques du produit : Zarontin 250 mg/5 ml, sirop. Disponible sur : <http://agence-prd.anmsante.fr/php/ecodex/rcp/R0232386.htm>, 2013c. (Page consultée le 01/04/2016).

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Résumé des caractéristiques du produit : Gabitril 10 mg, comprimé pelliculé. Disponible sur : <http://agence-prd.anmsante.fr/php/ecodex/rcp/R0242887.htm>, 2014a. (Page consultée le 01/04/2016).

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Risques liés à l'utilisation du millepertuis. Disponible sur : <http://www.anmsante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Risques-lies-a-l-utilisation-du-millepertuis>, 2000. (Page consultée le 03/12/2015).

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Résumé des caractéristiques du produit : Lamictal 2 mg, comprimé dispersible ou à croquer. Disponible sur : <http://agence-prd.anmsante.fr/php/ecodex/rcp/R0213268.htm>, 2012e. (Page consultée le 03/12/2015).

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Résumé des caractéristiques du produit : Depamide 300 mg, comprimé pelliculé gastro-résistant. Disponible sur : <http://agence-prd.anmsante.fr/php/ecodex/rcp/R0200978.htm>, 2011h. (Page consultée le 04/12/2015).

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Résumé des caractéristiques du produit : Epitomax 25 mg, gélule. Disponible sur : <http://agence-prd.anmsante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68987922&typedoc=R&ref=R0192836.htm>, 2011i. (Page consultée le 30/03/2016).

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Thésaurus des interactions médicamenteuses. Disponible sur : <http://anmsante.fr/var/anmsante/storage/original/application/ecef295f205c622aa90884890425073f.pdf>, 2015. (Page consultée le 03/12/2015).

APTES (Association des Personnes concernées par le Tremblement Essentiel). Parcours de soins : médicaments. Disponible sur : <http://www.aptes.org/parcours-de-soins/medicaments/>, 2014. (Page consultée le 03/12/2015).

AQUINO J-P. PLAN NATIONAL "BIEN VIEILLIR" 2007 – 2009, disponible sur http://travail-emploi.gouv.fr/IMG/pdf/presentation_plan-3.pdf, 2007. (Page consultée le 26/11/2015).

ASSOCIATION FRANCAISE DES ENSEIGNANTS DE CHIMIE THERAPEUTIQUE. Médicaments actifs sur le système nerveux central. ED Medicale Internationales, 2011, chapitre 1, pp. 5-91.

BARNETT SR. Polypharmacy and perioperative medications in the elderly. *Anesthesiol Clin*, 2009 Sep, 27(3), pp. 377-389.

BARRY J., CUSACK M. Pharmacokinetics in older persons. *Am J Geriatr Pharmacother.*, 2004, 2, pp. 274-302.

BERKLEY A. LYNCH, LAMBERNG N., NOCKA K. *et al.* The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *PROC NATL ACAD SCI*, 2004, 101, pp. 9861-9866.

BOUHASSIRA D., LANTERI-MINET M., ATTAL N. *et al.* Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*, 2008, 136, pp. 380-387.

BRIOT K. Effets osseux des antiépileptiques. *Revue du rhumatisme Monographies*, 2011, 78, pp. 94-97.

BRODIE MJ., STEPHEN LJ. *Pharmacotherapy of epilepsy newly approved and developmental agents. CNS Drugs*, 2011, pp. 89-107.

BROGLIN D. *Ligue française contre l'épilepsie : vademecum des médicaments antiépileptiques*. John Libbey Eurotext, 2004, 94.p.

CALDERON-LARRANAGA A., POBLADOR-PLOU B., GONZALEZ-RUBIO F. *et al.* Multimorbidity, polypharmacy, referrals, and adverse drug events: are we doing things well? *Br J Gen Pract.* 2012, 62, p.65.

CESPHARM (Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française). L'éducation pour la santé. Rôle du pharmacien. Disponible sur : <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien>, 2015. (Page consultée le 30/03/2016).

COMMISSION XIX-LANGUE FRANCAISE, ACADEMIE NATIONALE DE MEDECINE. Epilepsie. Disponible sur : <http://www.medecine-des-arts.com/+-Epilepsie-+.html>, 2008. (Page consultée le 29/11/2015).

COMITE NATIONAL POUR L'EPILEPSIE. Epilepsies, guide à l'usage des patients et de leur entourage. Edition 2010-2011, Edition BASH, 2010, 224.p.

DE TOFFOL B. Epilepsie chez le sujet âgé. *EMC neurologie-1*, 2004, pp.330-344.

DE TOFFOL., HOMMET C. Epilepsie chez le sujet âgé. Epilepsie et démences. *EMC neurologie*, 2012, 14.p.

DEMATICE. Principaux mécanismes d'action des antiépileptiques. Page disponible sur : http://www.dematice.org/ressources/DCEM1/pharmacologie/D1_phar_003/co/Contenu.html, 2014. (Page consultée me 01/04/2016).

DUPONT S. Traitement médical de l'épilepsie de l'adulte. *EMC Neurologie*, 2014, 11, 15.p.

DUPONT S. Le traitement d'une épilepsie du sujet âgé. *Pratique Neurologique – FMC*, 2011, 2, pp. 250-255.

DWORKIN RH., O'CONNOR AB., BACKONJA M. *et al.* Pharmacologic management of neuropathic pain : evidence based recommendations. *Pain*, 2007, 132, pp. 237-251.

FAURE S. Médicaments antiépileptiques. Actualités pharmaceutiques, décembre 2014, numéro 541.

FFRE (Fondation Française pour la Recherche sur l'Epilepsie). Aide au quotidien. Disponible sur : <http://www.fondation-epilepsie.fr/aide-au-quotidien/en-cas-de-crise/>, 2013. (Page consultée le 03/12/2015).

FINNERUP NB., OTTO M., McQUAY HJ. *et al.* Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain*, 2005, 118, pp.289-305.

FRIED LP., TANGEN CM., WALSTON J. *et al.* Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. "Frailty in older adults: evidence for a phenotype". *Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001, 56, pp. 146-156.

GALLAND F., VAILLE-PERRET E., JALENQUES I. Les troubles bipolaires chez le sujet âgé. *Psycho. NeuroPsychiatr Vieil*, 2005, 3, pp.115-123.

GASTAUT H. Dictionnaire de l'épilepsie. Partie 1, définitions. Genève : Organisation Mondiale de la Santé, 1973.

GELISSE P., THOMAS B., CRESPELL A. Glossaire des termes et des syndromes fréquemment utilisés en épileptologie. *Réanimation*, 2009, 18, pp. 106-110.

GENTILI M., JOUFFROY L., PAQUERON P. Anesthésie en chirurgie ambulatoire. ED. WOLTERS KLUWER. 2005.

GHIKA J-A., DEMONET J-F., ROSSETI A. Epilepsie de l'âge avancé : quelles stratégies ? Disponible sur : https://serval.unil.ch/resource/serval:BIB_9E3AE8FED647.P001/REF, 2013. (Page consultée le 03/05/2016).

GILRON I., BAILEY JM., TU D. *et al.* Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet*, 2009, 374, pp. 1252-1261.

HAS (Haute Autorité de Santé). Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé, consommation, prescription, iatrogénie et observance. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28_16_44_51_580.pdf, 2005a. (Page consultée le 26/11/2015).

HAS (Haute Autorité de Santé). Note méthodologique et de synthèse documentaire. Prendre en charge une personne âgée polypathologique en soins primaires. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2028194/fr/prendre-en-charge-une-personne-agee-polypathologique-en-soins-primaires, 2015a. (Page consultée le 24/03/2015).

HAS (Haute Autorité de Santé). Comment repérer la fragilité en soins ambulatoires ? Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/fiche_parcours_fragilite_vf.pdf, 2013. (Page consultée le 26/11/2015).

HAS (Haute Autorité de Santé). Recommandations professionnelles : Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/fiche_parcours_fragilite_vf.pdf

sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recommandations_bzd_-_version_finale_2008.pdf, 2008. (Page consultée le 27/11/2015).

HAS (Haute Autorité de Santé). Le réflexe iatrogénique. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/epp_pmsa_aide2.pdf, 2005b. (Page consultée le 27/11/2015).

HAS (Haute Autorité de Santé). Guide du parcours de soins. Maladie rénale chronique de l'adulte. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_mrc_web.pdf, 2012. (Page consultée le 31/03/2016).

HAS (Haute Autorité de Santé). Actes et prestations : affection de longue durée : épilepsies graves. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_586170/fr/ald-n9-epilepsies-graves, 2007a. (Page consultée le 29/11/2015).

HAS (Haute Autorité de Santé). Fiche mémo : Patient avec un trouble bipolaire : repérage et prise en charge initiale en premier recours. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-10/fiche_memo_trouble_bipolaire_vd.pdf, 2015b. (Page consultée le 29/11/2015).

HAS (Haute Autorité de Santé). Actes et prestations affection de longue durée : troubles bipolaires. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/ald_23_lap_troubles_bipolaires_web.pdf, 2015c. (Page consultée le 04/12/2015).

HAS (Haute Autorité de Santé). Guide affection de longue durée Affections psychiatriques de longue durée Troubles anxieux graves. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_medecin_troubles_anxieux.pdf, 2007b. (Page consultée le 03/12/2015).

HAS (Haute Autorité de Santé). Bon usage du médicament : quelle place pour les benzodiazépines dans l'insomnie ? Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/bzd_insomnie_v2.pdf, 2015d. (Page consultée le 03/12/2015).

INSEE (Institut national de la statistique et des études économiques). Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2016, France métropolitaine. Disponible sur : http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=bilan-demo®_id=0&page=donnees-detailles/bilan-demo/pop_age2.htm, 2015a. (Page consultée le 24/03/2016).

INSEE (Institut national de la statistique et des études économiques). Projections de population à l'horizon 2060 Un tiers de la population âgé de plus de 60 ans. Disponible sur : http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=ip1320, 2010. (Page consultée le 26/11/2015).

INSEE (Institut national de la statistique et des études économiques). Espérance de vie et espérance de vie en bonne santé. Disponible sur : http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg_id=0&ref_id=dev-durable&file=dev-durable-711.xml, 2015b. (Page consultée le 26/11/2015).

INSEE (Institut national de la statistique et des études économiques). Espérance de vie en bonne santé / EVBS. Disponible sur : <http://www.insee.fr/fr/methodes/default.asp?page=definitions/esperance-vie-bonne-sante.htm>, 2015. (Page consultée le 26/11/2015).

IRDES (Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé). La polymédication : définitions, mesures et enjeux. Revue de la littérature et tests de mesure. Disponible sur : <http://www.irdes.fr/recherche/questions-d-economie-de-lasante/204-la-polymedication-definitions-mesures-et-enjeux.pdf>, 2014. (Page consultée le 27/11/2015).

JALLON P., BOGOUSSLAVSKY J., LEGER J-M. *et al.* Traité de neurologie : épilepsies. Ed doin, 2007, 430p.

JALLON P., LANDRY JS. Long term prognosis of first epileptic seizures. Epigen study, 2003, pp. 44-54.

JOHANNESEN LANDMARK C., JOHANNESSEN S. Pharmacological management of epilepsy: recent advances and future prospects. DRUGS, 2008, 68, pp. 1925-1939.

KAHN RL., ROWE JW. Successful aging. Random House (Pantheon), 1998, 378p.

KERNBAUM S. Dictionnaire de médecine Flammarion. 8^{ème} édition. Médecine-Sciences Flammarion. 2008.

KOSTER B., DEUSCHL G., LAUK M. *et al.* Essential tremor and cerebellar dysfunction: abnormal ballistic movements. J Neurol neurosurg Psychiatry, 2002, 73, pp.400-405.

KWAN P., ARZIMANOGLOU A., BERG AT. *et al.* Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia, 2010, 51(6), pp. 1069-1077.

LABAS-ROBERT J., ROBERT L. Les mécanismes du vieillissement. Du génétique vers l'épigénétique. Presse Med 2003, 13, pp. 605-614.

LACAILLE S., LEGRAIN S. Prescription médicamenteuse du sujet âgé. EMC Medecine 2006, pp. 127-136.

LAFUENTE-LAFUENTE C., BAUDRY E., PAILLAUD E. *et al.* Pharmacologie clinique et vieillissement : Médicaments et personnes âgées. LA PRESSE MEDICALE, 2013, vol. 42, n° 2, pp 171-180.

LE MONITEUR DES PHARMACIES. Cahier formation : améliorer l'observance. Le Moniteur des Pharmacies, 2015, n° 3080, 71 p.

LEGRAIN S. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé : consommation, prescription, iatrogénie et observance. Disponible sur : http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28_16_44_51_580.pdf, 2005. (Page consultée le 27/11/2015).

LINDE M., MULLENERS WM., CHRONICLE EP. *et al.* Valproate pour la prévention des crises de migraine chez l'adulte. The Cochrane Library, 2013, 6, 3 p.

LIGUE INTERNATIONALE CONTRE L'EPILEPSIE. Seizures classification. Disponible sur : <https://www.epilepsydiagnosis.org/index.html>, 2015. (Page consultée le 29/11/2015).

LIGUE INTERNATIONALE CONTRE L'EPILEPSIE. Commission on classification and terminology of the Internationale League Against Epilepsy proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizure. *Epilepsia*, 1981, Volume 22, pp. 489-501.

LIGUE INTERNATIONALE CONTRE L'EPILEPSIE. Commission on classification and terminology of the Internationale League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 1989, 30, pp. 389-399.

MAHMOUDI R., DRAME M., NOVELLA J-L. Diagnostic différentiel des crises d'épilepsies du sujet âgé. *Epilepsies*, 2009, 21, pp. 226-231.

MALLET L., BARBEAU G., GRENIER L. *et al.* Manuel de soins pharmaceutiques en gériatrie. Les presses de l'université Laval, 2éme édition, 2004, pp. 77-95.

MANGEREL K., ARMAND-BRANGER S., RHALIMI M. Spécificités de la personne âgée et leurs conséquences sur la prise en charge médicamenteuse. *J. J Pharm Clin.*, 2011, 30 (3), pp. 167-173.

MARIMBERT J. Substitution des médicaments antiépileptiques dans l'épilepsie Information destinée aux pharmaciens d'officine et pharmaciens hospitaliers. Disponible sur : http://www.club-epilepsies.asso.fr/Documents/AFSSAPS/fiche_presse_antileptiq.pdf, 2007. (Page consultée le 03/12/2015).

MEDDISPAR (MEDicaments à DISpensation PARticulière). Disponible sur : <http://www.meddispar.fr/Medicaments-a-prescription-restreinte/Medicaments-a-prescription-reservee-a-certains-medecins-specialistes/Criteres-et-conditions-d-administration#nav-buttons>, 2015. (Page consultée le 29/11/2015).

MOLIMARD M., PEHOURCQ F. Pharmacocinétique chez le sujet âgé. *Revue Mal Respir*, 2002, 19, pp 356-362.

NASEER A. Polypharmacy : to eris human, to correct divine. *British journal of medical practitioners*, 2008, volume 1, numéro 1, pp. 6-9.

NAVARRO V. Médicaments antiépileptiques. *Presse Med*, 2011, 40, pp. 271-278.

NEPHRONOR. Médicaments et adaptation posologique dans l'insuffisance rénale. Disponible sur : http://www.nephronor.fr/files/Commission_Organisation/medicamentsadaptation_posologique.pdf, 2013. (Page consultée le 03/12/2015).

NICE (National Institute For Health and Care Excellence). Bipolar disorder: the assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care. NICE Guideline, 2014.

OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Epilepsie : historique. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs168/fr/>, 2015. (Page consultée le 29/11/2015).

OMS (Organisation Mondiale de la Santé). L'activité physique des personnes âgées : recommandations les personnes âgées de 65 et plus. Disponible sur : http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_olderadults/fr/, 2010. (Page consultée le 06/05/2016).

PERUCCA E. Age related changes in pharmacokinetics: predictability and assessment methods. INT REV NEUROBIOL, 2007, 81, pp. 183-199.

PHARMACOMEDICALE.ORG. Anti-épileptiques : les points essentiels. Disponible sur : <http://www.pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-epileptiques-les-points-essentiels>, 2015. (Page consultée le 29/11/2015).

PHARMACORAMA. Acide gamma amino-butyrique ou GABA, inhibiteur. Disponible sur : http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Acides_aminesa2.php, 2008. (Page consultée le 29/11/2015).

PICKERING G. Impact de la douleur au cours du vieillissement neuropathique. Disponible sur : <http://www.institut-upsa-douleur.org/Media/Default/Documents/IUDTHEQUE/OUVRAGES/Dpa/institut-upsa-ouvrage-douleur-personne-agee-chap-8.pdf>, 2010. (Page consultée le 29/11/2015].

PIRE V., FOURNIER A., SCHOEVAERDTS D. *et al.* Polymédication chez le sujet âgé. Médical Louvain, 2009, 128(7), pp. 235-240.

PRESCRIRE. Éviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses. Comprendre et décider. Revue Prescrire. 2015, fiches pharmacocinétiques, P1a, Inhibiteurs et substrats de CYP 3A4, pp. 654-655.

PRESCRIRE. Petit manuel de pharmacovigilance et pharmacologie clinique. Revue Prescrire, 2011, Partie 1, chapitre 31, p 458.

PRESCRIRE. Petit manuel de pharmacovigilance et pharmacologie clinique. Revue Prescrire. 2011, Partie 1, chapitre 16, p 437.

RAMSEY RE., ROWAN AJ., PRYOR FM. Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. NEUROLOGY, 2004, 62, pp. 24-29.

REYNAUD M. MINISTÈRE DE L'EMPLOI ET DE LA SOLIDARITÉ. Usages nocifs de substances psychoactives : Identification des usages à risque, outils de repérage, conduites à tenir. Disponible sur : <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/024000138/index.shtml>, 2002. (Page consultée le 03/12/2015).

SEMAH F., PICOT M-C., DERAMBURE P. *et al.* The choice of antiepileptic drugs in newly diagnosed epilepsy: a national french survey. Epileptic disord, 2004, 6, pp. 255-265.

SERVICE-PUBLIC.FR. Permis de conduire et contrôle médical pour raisons de santé. Disponible sur : <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F2686>, 2014. (Page consultée le 03/12/2015).

SFETD (SOCIETE FRANCAISE D'ETUDE ET DE TRAITEMENT DE LA DOULEUR). Recommandations pratiques : les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en

médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. Douleurs évaluation-diagnostic-traitement, 2010, 11, pp. 3-21.

SFPC (Société Française de Pharmacie Clinique). Base médicaments écrasables sept 2015. Disponible sur : <http://www.sfpc.eu/fr/item1/summary/34-documents-sfpc-public/1548-sfpc-base-medicaments-ecrasable-v-sept-2015.html>, 2015. (Page consultée le 03/12/2015).

SHARE (Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe). Guide to easySHARE release 2.0.0.2015, disponible sur: http://www.share-project.org/fileadmin/pdf_documentation/easySHARE_Release_2.0.0.pdf, 2015. (Page consultée le 26/11/2015).

SOCIETE FRANCAISE D'ALCOOLOGIE. Recommandations pour la pratique clinique. Alcool et addictologie, 2001, 23 (4 Suppl.), 8.p.

SOCIETE FRANCAISE D'ETUDE DES MIGRAINES ET CEPHALEES. Maux de tête-Comprendre la migraine. Disponible sur : <http://sfemc.fr/maux-de-tete/la-migraine/13-migraine-du-sujet-age.html>, 2015. (Page consultée le 29/11/2015).

SOCIETE FRANCAISE DE NEUROLOGIE. Recommandations de bonne pratique : prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte. 2015, 21.p.

SNOWDON J-A. A case-noty study of bipolar disorder in old age. Br J Psychiatry, 1991, 158, pp. 458-490.

TOUITOU Y. Pharmacologie. 11éme édition, Ed Masson, 2011, 335p.

TURNHEIM K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. Exp gerontol, 2003, 38, pp. 843-853.

VAUBOURDOLLE M. Médicaments, tome 4, 3^{ème} édition. Collection le moniteur internat, 2007, pp. 413-460.

VIDAL. Vidal recos : recommandations en pratique 2014. Edition Vidal, 2014, pp. 934-949.

VIGNATELLI L., TONO C., D'ALESSANDRO R. Incidence and short-term prognosis of status epilepticus in adults in Bologna. Epilepsia, 2003, 44, pp. 964-968.

VOLPR-GILLOT L. Troubles cognitifs, démence et épilepsie. Psychol NeuroPsychiatr, Vieil, 2007, 5, pp. 31-40.

WERNHAHN KJ. Epilepsy in the Elderly. *Dtsch Arztbl Int* 2009, 106 (9), pp. 135-142.

Annexes :

Annexe 1 : Principaux médicaments subissant des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques au cours du vieillissement [MALLET, BARBEAU, GRENIER et al., 2004]

	Médicaments	Conséquences
Médicaments hydrophiles	Acétaminophènes Aminoglycosides Digoxine Théophylline Vérapamil	Diminution du volume de distribution chez le SA
Médicaments lipophiles	ATDP Neuroleptiques Benzodiazépines Phénytoïne Propranolol	Augmentation du volume de distribution chez le SA
Médicaments acides	Acétaminophène Acide valproïque AINS Amoxicilline Cloxacilline Diurétique (hors amiloride) Phénytoïne Salicylates Sulfamides Warfarine	Diminution de l'absorption en milieu alcalin Médicaments fortement fixés à l'albumine  Augmentation de la fraction libre du médicament
Médicaments basiques	Allopurinol Amantadine Amiodarone ATDP tricycliques Neuroleptiques typiques Benzodiazépines Béta-bloquants Clonidine Codéine Fentanyl	Augmentation de l'absorption en milieu alcalin Médicaments fortement fixés à l'alpha-1-glycoprotéine-acide  Diminution de la fraction libre du médicament
Médicaments à métabolisme fortement hépatique	Acide valproïque Alprazolam Carbamazépine Diazepam Naproxène Phénytoïne Théophylline Warfarine	Diminution de la clairance hépatique des médicaments avec un coefficient d'extraction élevé
	ATDP tricycliques Metoprolol Morphine Propranolol Vérapamil	Diminution de la clairance hépatique des médicaments avec un coefficient d'extraction faible
Médicaments modifiant l'homéostasie	AINS	Insuffisance rénale Saignements gastro-intestinaux
	Anticholinergiques	Rétention urinaire
	Anticoagulants	Saignement
	Antihypertenseurs	Hypotension orthostatique
	Béta-bloquants	Bradycardie Insuffisance cardiaque
	Diurétiques	Déshydratations Désordres hydroélectrolytiques
	Neuroleptiques	Effets extrapyramidaux
	Opiacés	Délirium Sédation
	Psychotropes en général	Diminution des fonctions cognitives et motrices

Annexe 2:Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique [HAS, 2012]

Stade	DFG (ml/min/1,73 m ²)	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3	Stade 3A : entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
	Stade 3B : entre 30 et 44	
4	entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

* avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois (deux ou trois examens consécutifs).

1. Crises généralisées

- 1.1. Absences
 - a. Absences
 - b. Absences atypiques
- 1.2. Crises myocloniques
- 1.3. Crises cloniques
- 1.4. Crises toniques
- 1.5. Crises tonicocloniques
- 1.6. Crises atoniques

2. Crises partielles

- 2.1. Crises partielles simples
 - a. avec signes moteurs
 - b. avec signes somatosensitifs ou sensoriels
 - c. avec signes végétatifs
 - d. avec signes psychiques
- 2.2. Crises partielles complexes
 - a. début partiel simple suivi de troubles de la conscience et/ou d'automatismes
 - b. avec trouble de la conscience dès le début de la crise, accompagnée ou non d'automatismes
- 2.3. Crises partielles secondairement généralisées
 - a. Crises partielles simples secondairement généralisées
 - b. Crises partielles complexes secondairement généralisées
 - c. Crises partielles simples évoluant vers une crise partielle complexe, puis vers une généralisation secondaire

3. Crises non classées

1. Épilepsies et syndromes épileptiques en relation avec une localisation (focaux, localisés, partiels)

1.1. Idiopathiques, liés à l'âge :

épilepsie bénigne à paroxysmes rolandiques, épilepsie bénigne à paroxysmes occipitaux, épilepsie primaire de la lecture.

1.2. Symptomatiques :

- épilepsie partielle continue de l'enfance (syndrome de Kojewnikow),
- liés à des modes spécifiques de provocation des crises (épilepsie-sursaut...),
- liés à la localisation anatomique : temporelle, frontale, pariétale, occipitale, multilobaire.

1.3. Cryptogéniques (mêmes localisations que les symptomatiques).

2. Épilepsies et syndromes épileptiques généralisés

2.1. Idiopathiques, liés à l'âge (par ordre chronologique) :

Convulsions néonatales bénignes familiales, convulsions néonatales bénignes, épilepsie myoclonique bénigne du nourrisson, épilepsie-absences de l'enfant, épilepsie-absences de l'adolescent, épilepsie myoclonique juvénile, épilepsie avec crises Grand Mal du réveil, épilepsies avec mode de provocation spécifique des crises (photogéniques), autres.

2.2. Cryptogéniques ou symptomatiques, liés à l'âge (par ordre chronologique) :

Syndrome de West (spasmes infantiles), syndrome de Lennox-Gastaut, épilepsie avec crises myoclono-astatiques (syndrome de Doose), épilepsie avec absences myocloniques.

2.3. Symptomatiques

- sans étiologie spécifique : encéphalopathie épileptique myoclonique précoce, encéphalopathie épileptique précoce avec suppression-bursts (syndrome d'Ohtahara), autres,
- avec étiologie spécifique, en particulier épilepsies myoclonies progressives.

3. Épilepsies et syndromes épileptiques dont il est indéterminé s'ils sont généralisés ou focaux

3.1. Comportant à la fois des crises généralisées et des crises focales :

crises néonatales, épilepsie myoclonique sévère du nourrisson, épilepsie avec pointes ondes continues pendant le sommeil lent, épilepsie avec aphasicie acquise (syndrome de Landau-Kleffner).

3.2. Sans caractères généralisés ou focaux certains.

4. Syndromes spéciaux

4.1. Crises en relation avec une situation particulière :

convulsions fébriles, crises occasionnelles (alcool, sevrage médicamenteux, stress, troubles métaboliques...).

4.2. Crises isolées ou état de mal isolé, l'adolescent notamment...

Annexe 5 : Mécanisme d'action des antiépileptiques [DUPONT, 2014]

MAE	Baisse excitation						Renforcement inhibition		
	Blocage canaux			SAV2	Ligands glutamatergiques			Métabolisme du GABA	Ligands du GABA
	Na ⁺	Ca ⁺⁺	K ⁺		NMDA	AMPA	Kainate		
<i>MAE d'ancienne génération</i>									
Benzodiazépines								Oui	
Carbamazépine	Oui								
Éthosuximide		Oui							
Phénobarbital								Oui	
Primidone								Oui	
Phénytoïne	Oui	Oui							
Valproate de sodium	Oui							Oui	
<i>MAE de nouvelle génération</i>									
Eslicarbazépine	Oui								
Gabapentine		Oui							
Lacosamide	Oui								
Lévéthiracétam	Oui								
Lamotrigine			Oui						
Oxcarbazépine	Oui								
Perampanel				Oui					
Prégabaline		Oui							
Rétigabine			Oui						
Tiagabine							Oui		
Topiramate	Oui					Oui		Oui	
Zonisamide	Oui	Oui						Oui	
<i>MAE à restriction d'utilisation</i>									
Felbamate								Oui	
Rufinamide									
Stiripentol							Oui		
Vigabatrin							Oui		

Annexe 6 : Principaux effets indésirables des antiépileptiques [DUPONT, 2014]

MAE	Effets secondaires				Effets spécifiques	Effets psychiatriques		
	Effets classe a	Effets propres		Effets spécifiques				
		«Mineurs fréquents»	Majeurs					
<i>MAE d'ancienne génération</i>								
Benzodiazépines	Oui	Amnésie	Dépression respiratoire			Excitation paradoxale Troubles du comportement		
Carbamazépine	Oui	Ataxie Vertiges Troubles digestifs Sécheresse de la bouche Augmentation des γGT ^b	Agranulocytose Anémie anaplasique Leucopénie Thrombocytopénie Hyperéosinophilie Lyell ^c Syndrome de Stevens-Johnson ^c Troubles de la conduction	Hyponatrémie Syndrome lupique		Non (normothymique)		
Éthosuximide	Oui	Troubles digestifs Anorexie Céphalées	Agranulocytose Anémie anaplasique Pancytopénie Leucopénie Syndrome de Stevens-Johnson			Non		
Phénobarbital	Oui	Ostéoporose Ostéomalacie Rachitisme Rhumatisme Somnolence Augmentation des γGT ^b	Anémie mégakaryocytique Lyell Syndrome de Stevens-Johnson	Dupuytren		Non		
Primidone	Oui	Idem phénobarbital						
Phénytoïne	Oui	Hirsutisme Acné Hypertrophie gingivale	Cytopénies Lyell Syndrome immunoallergique		Syndrome cérébelleux	Non		
Valproate de sodium	Oui	Prise de poids Tremblement Alopécie Polykystose ovarienne Syndrome extrapyramidal	Thrombocytopénie Hépatite Pancréatite ^d Encéphalopathie			Non (normothymique)		
<i>MAE de nouvelle génération</i>								
Eslicarbazépine	Oui	Ataxie Vertiges Troubles digestifs Sécheresse bouche Allongement de l'intervalle PR	Cytopénie Hypersensibilité Pancréatite			Non (normothymique)		
Gabapentine	Oui	Prise de poids Troubles digestifs	Leucopénie Purpura			Non		
Lacosamide	Oui	Vertiges Acouphènes Nausées	Hypersensibilité Troubles de la conduction			Oui Dépression		
Lévétiracétam	Oui	Anorexie Troubles digestifs	Thrombocytopénie Leucopénie			Oui Irritabilité Dépression Idées suicidaires Psychose		

Lamotrigine	Plutôt stimulant	Céphalées Insomnie Excitation Acné Tremblement	Éruption cutanée Lyell ^a Syndrome de Stevens-Johnson ^a		Non (normothymique) Sauf agressivité
Oxcarbazépine	Oui	Ataxie Vertiges Troubles digestifs Sécheresse bouche Augmentation des γGT ^b Alopécie	Cytopénie Lyell Syndrome de Stevens-Johnson Trouble de la conduction	Hyponatrémie	Non (normothymique)
Pré gabaline	Oui	Prise de poids Ataxie Vertiges Bouffée de chaleur	Neutropénie Trouble de la conduction		Non (anxiolytique) Sauf euphorie/agitation
Rétigabine	Oui	Prise de poids roubles digestifs Augmentation des γGT		Rétention urinaire Pigmentation rétinienne Décoloration bleu gris des téguments	Oui Psychose
Tiagabine	Oui	Tremblement Ecchymoses Troubles digestifs	Encéphalopathie		Oui Irritabilité Dépression Psychose
Topiramate	Oui	Anorexie Paresthésies Lithiases rénales et urinaires Manque du mot Myalgies	Cytopénie Syndrome de Stevens-Johnson Troubles cognitifs	Glaucome	Oui Agressivité Dépression Psychose
Zonisamide	Oui	Anorexie Lithiases rénales et urinaires Troubles de l'élocation	Cytopénie Lyell Syndrome de Stevens-Johnson		Oui Dépression Psychose

MAE avec restriction d'utilisation

Felbamate	Oui	Perte de poids Troubles digestifs	Aplasie Hépatite aiguë Syndrome de Stevens-Johnson	Choc anaphylactique	Non
Rufinamide	Oui	Anorexie Insomnie Acné	Éruption cutanée		Non
Stiripentol	Oui	Anorexie (surtout si association avec le valproate) Dystonie Hyperkinésie Augmentation des γGT	Neutropénie		Non
Vigabatrin	Oui	Prise de poids Troubles digestifs	Éruption cutanée Encéphalopathie	Rétrécissement du champ visuel	Oui Irritabilité Dépression Psychose

Médicaments abaissant le seuil épileptogène
<ul style="list-style-type: none">✓ Les neuroleptiques✓ Les antihistaminiques sédatifs tels la dexchlorphéniramine✓ Les antidépresseurs imipraminiques, les IMAO, les ISRS, les ISRSA✓ Des aides au sevrage tabagique : le bupropion, la varénicline, la nicotine en surdose✓ Des antimigraineux : les triptans, des dérivés de l'ergot de seigle✓ La buspirone, le lithium, le méthylphénidate✓ Les opioïdes (tramadol+++), les atropiniques, le néfopam le baclofène✓ Le donépézil, la galantamine, la rivastigmine et la mémantine
Médicaments neurotoxiques
<ul style="list-style-type: none">✓ Des antipaludiques : la méfloquine, la chloroquine, l'hydroxychloroquine✓ Des antibiotiques : les quinolones, les bétalactamines, les carbapénèmes✓ Certains anticancéreux tels le busulfan, la carmustine, le chlorambucil, la chlorméthine, le cisplatine, la dacarbazine, l'hydroxycarbamide le méthotrexate, le paclitaxel, la procarbazine, la vinblastine, la vincristine, la vindésine✓ L'éfavirenz, les interférons, la théophylline et l'aminophylline✓ Les sétrons, la ciclosporine et le tacrolimus✓ Les anesthésiques locaux✓ Les inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5 : sildénafil, tadalafil, vardénafil✓ Le flécaïnide, l'aliskirène, la moxonidine, la clonidine✓ Des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels l'indométacine, les corticoïdes✓ Des dérivés terpéniques : camphre, eucalyptol, menthol, niaouli✓ Des produits de contraste
Médicaments à l'origine de sevrage
<ul style="list-style-type: none">✓ Les benzodiazépines✓ Les antiépileptiques✓ Les antidépresseurs✓ Les dérivés morphiniques✓ Le flumazenil
Médicaments à mécanisme indirect
<ul style="list-style-type: none">✓ Les hypoglycémiants (hypoglycémie)✓ AINS (acidose)✓ Produits de contrastes iodés (insuffisance rénale aigue)✓ Isoniazide (inhibition d'enzymes nécessaires à la production de GABA)

ISRSA : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

MAO : Inhibiteur de la monoamine oxydase

- **Des anticancéreux** : le bortézomib, le cyclophosphamide, le docétaxel, le paclitaxel, l'imatinib, l'erlotinib, le nilotinib, le géfitinib, le lapatinib, le sorafénib, le sunitinib, le dasatinib, le pazopanib, l'irinotécan, la vindésine, la vinorelbine, la vincristine, la vinblastine, la vinflunine, l'étoposide, l'ixabépilone, le temsirolimus, la trabectédine, le tamoxifène, le torémifène, l'exémestane, le bicalutamide
- **Des antiarythmiques** : l'amiodarone, la dronédarone, le disopyramide, l'hydroquinidine, la quinidine, la mexilétine, la lidocaïne
- **Des inhibiteurs calciques** : le diltiazem, la félodipine, l'isradipine, la lercanidipine, la nifédipine, la nimodipine, le vérapamil et probablement la manidipine
- Des antiangoreux : l'ivabradine, la ranolazine
- Le losartan
- L'atorvastatine, la simvastatine
- L'éplérénone
- L'aliskirène ;
- Le bosentan, le sitaxentan, le cilostazol ;
- Le rivaroxaban ;
- Le ticagrélor ;
- Le répaglinide, la pioglitazone, la sitagliptine, la saxagliptine ;
- **Des opioïdes** : l'alfentanil, la buprénorphine, le fentanyl, le lopéramide, la méthadone, l'oxycodone, le tramadol, le dextropropoxyphène, etc. ;
- **Des médicaments utilisés en gastro-entérologie** : l'aprépitant, le cisapride, la dompéridone, et dans une certaine mesure l'oméprazole et les autres inhibiteurs de la pompe à protons, un agoniste des récepteurs de la sérotonine 5-HT4 utilisé dans la constipation : le prucalopride ;
- **Des immunodépresseurs** : la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, l'évérolimus ;
- **Des antiépileptiques** : la carbamazépine, le zonisamide ;
- **Des antimigraineux** : l'ergotamine, la dihydroergotamine, l'élétriptan, et dans une moindre mesure l'almotriptan ;
- **Des médicaments de la maladie d'Alzheimer** : le donépézil, la galantamine ;
- **Des agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle** : la bromocriptine, le lisuride ;
- **Des neuroleptiques** : l'aripiprazole, l'halopéridol, le pimozide, le sertindole, la quetiapine ;
- Des benzodiazépines et apparentés : l'alprazolam, le clorazépam, le diazépam, l'estazolam, le flurazépam, le midazolam, le triazolam, le zolpidem, la zopiclone ;
- **Un anxiolytique** : la buspirone ;
- **Des antidépresseurs** : l'amitriptyline, l'imipramine ; la venlafaxine ; la mirtazapine ;
- **Un antigoutteux** : la colchicine ;
- **Des bêta-2 stimulants** : le salmétérol et l'indacatérol ;
- **Des corticoïdes** : le budésonide, la dexaméthasone, la fluticasone, la méthylprednisolone, la prednisone ;
- **Un rétinoïde** : l'alitrétinoïne ;
- **Des antihistaminiques H1** : la loratadine, la mizolastine, l'ébastine, la rupatadine ;
- **Des inhibiteurs de la 5 alpha réductase** : le dutastéride et le finastéride ;
- **Des médicaments des troubles de l'érection** : le sildénafil, le vardénafil, le tadalafil ;
- **Un inhibiteur de la recapture de la sérotonine utilisé dans l'éjaculation précoce** : la dapoxétine ;
- **Des atropiniques** : l'oxybutynine, la tolterodine, la solifénacine ;
- **Des alphabloquants** : l'alfuzosine, la doxasosine, la silodosine, la tamsulosine ;
- **Un calcimimétique pour le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire de l'insuffisance rénale** : le cinacalcet ;
- **Des antirétroviraux** : le lopinavir, l'atazanavir, le fosamprénavir, l'indinavir, le saquinavir, le tipranavir, l'éfavirenz, la névirapine, l'étravirine, le maraviroc ; le ritonavir (son effet inhibiteur de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome p450 est si intense que cela fait prévoir que l'association avec un autre inhibiteur de cette isoenzyme n'a guère de conséquence perceptible) ;
- **Des antibiotiques** : la rifabutine, la téliithromycine ;
- **Des antifongiques azolés** : l'itraconazole, le voriconazole, etc. ;
- **Un antagoniste de la vasopressine hypernatrémiante** : le tolvaptan ;
- **Des antiparasitaires** : l'halofantrine, l'artéméthér, la luméfantrine, le praziquantel, le triclabendazole, la quinine

Annexe 9 : Médicaments influençant la glucuronisation de la lamotrigine [ANSM, 2012e]

Médicaments qui inhibent significativement la glucuronisation de la lamotrigine	Médicaments qui induisent significativement la glucuronisation de la lamotrigine	Médicaments qui n'inhibent ni induisent significativement la glucuronisation de la lamotrigine
Valproate	Phénytoïne	Oxcarbazépine
	Carbamazépine	Felbamate
	Phénobarbital	Gabapentine
	Primidone	Lévétiracétam
	Rifampicine	Prégabaline
	Lopinavir/ritonavir	Topiramate
	Association éthinylestradiol/ lévonorgestrel**	Zonisamide
	Atazanavir/ritonavir*	Lithium
		Bupropion
		Olanzapine
		Aripiprazole

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 24 juin 2016

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par : Maxime TOGNERI

Vu,

Nancy, le 19 105 / 2016

Sujet : Place du pharmacien d'officine dans la prise en charge d'un traitement par antiépileptique chez le sujet âgéJury :Président : M. Stéphane GIBAUD, Maître de Conférences
Directeurs : Mme Anne MAHEUT-BOSSE, Professeur associé et médecinJuge : M. François DUPUIS, Maître de Conférences
Juge : Mme Hélène LOUBET, Pharmacien

Le Président du Jury

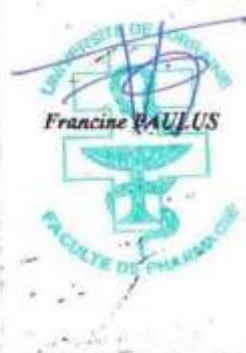
M. Stéphane GIBAUD

Directeurs de Thèse

Mme. Anne Maheut-BOSSE
M. François DUPUIS

Vu et approuvé,

Nancy, le 24.05.2016

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Vu,

Nancy, le 30 MAI 2016

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 9113

Place du pharmacien d'officine dans la prise en charge d'un traitement par antiépileptique chez le sujet âgé.

Thèse soutenue le 24 juin 2016

Par : Maxime TOGNERI

RESUME :

Le pharmacien d'officine, fort de son maillage territorial et de sa proximité est un acteur majeur dans la prise en charge pluridisciplinaire du patient, en particulier gériatrique. En effet, le vieillissement s'accompagne de nombreuses perturbations à risque iatrogénique telles que des modifications pharmacocinétiques, pharmacodynamiques, des troubles cognitifs ou encore sensoriels.

Cela est notamment le cas lors d'un traitement par médicament antiépileptique. Il s'agit en effet d'une classe hétérogène, utilisée aussi bien dans le traitement de l'épilepsie que dans d'autres indications comme les douleurs neuropathiques ou encore les troubles bipolaires.

Ces molécules aux profils de tolérance variés présentent de nombreux effets indésirables et interactions médicamenteuses à connaître, en particulier chez le sujet âgé plus fréquemment polymédiqué. Les recommandations concernant cette classe de population ne sont pas toujours disponibles, complexifiant encore le rôle du praticien. L'exclusion fréquente des sujets de plus de 70 ans des essais cliniques a pour conséquence que la plupart des recommandations existantes sont obtenues par extrapolation.

Le pharmacien devra dans ce contexte s'assurer de la bonne tolérance et compréhension du traitement par le patient, notamment au moment de son instauration et de son arrêt. Il devra de plus l'informer des éventuelles surveillances à mettre en place. Dans le cas où le sujet n'est pas en mesure d'être observant par lui-même, le pharmacien sera dans l'obligation de mettre en place les mesures correctives adaptées afin de pallier aux difficultés rencontrées.

MOTS CLES : épilepsie, sujet âgé, gériatrie, officine, iatrogénie, marge thérapeutique étroite, douleurs neuropathiques, observance.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mr STEPHANE GIBAUD		Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle