



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-theses-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 HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2011

FACULTE DE PHARMACIE

**ETUDE DE L'OBSERVANCE CHEZ DES EPILEPTIQUES
PHARMACO-RESISTANTS AU C.H.U. DE NANCY**

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 13 septembre 2011

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Séverine LHOTE**
née le 27 juin 1985 à Nancy (54)

Membres du Jury

Président : M. Stéphane GIBAUD, Professeur

Directeur: M. Louis MAILLARD, Neurologue, Service de neurologie, Centre Hospitalier
Universitaire de Nancy

Juges : Professeur Hervé VESPIGNANI, Neurologue, Chef du service de neurologie du
Centre Hospitalier Universitaire de Nancy
M. BOOB François, Pharmacien

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2010-2011

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Référent de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement
Pharmaceutique Hospitalier :**

Jean-Michel SIMON

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Marie-Madeleine GALTEAU
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Andrée IMBS
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Dominique NOTTER
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Chantal FINANCE
Jean-Yves JOUZEAU
Jean-Michel SIMON

*Virologie, Immunologie
Bioanalyse du médicament
Economie de la santé, Législation pharmaceutique*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Gilles AULAGNER
Jean-Claude BLOCK
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON
Pascale FRIANT-MICHEL
Christophe GANTZER
Max HENRY
Pierre LABRUDE
Isabelle LARTAUD
Dominique LAURAIN-MATTAR
Brigitte LEININGER-MULLER
Pierre LEROY
Philippe MAINCENT
Alain MARSURA
Patrick MENU
Jean-Louis MERLIN
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Bertrand RIHN

*Pharmacie clinique
Santé publique
Pharmacologie
Mathématiques, Physique
Microbiologie
Botanique, Mycologie
Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Pharmacologie
Pharmacognosie
Biochimie
Chimie physique
Pharmacie galénique
Chimie organique
Physiologie
Biologie cellulaire
Chimie thérapeutique
Biochimie, Biologie moléculaire*

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE
Nathalie THILLY

*Pharmacie clinique
Santé publique*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS
Mariette BEAUD
Emmanuelle BENOIT
Isabelle BERTRAND
Michel BOISBRUN
François BONNEAUX
Ariane BOUDIER
Cédric BOURA
Igor CLAROT
Joël COULON
Sébastien DADE
Dominique DECOLIN
Roudayna DIAB
Joël DUCOURNEAU
Florence DUMARCA
François DUPUIS
Raphaël DUVAL
Béatrice FAIVRE
Adil FAIZ
Luc FERRARI
Caroline GAUCHER-DI STASIO
Stéphane GIBAUD
Thierry HUMBERT
Frédéric JORAND

*Parasitologie
Biologie cellulaire
Communication et santé
Microbiologie
Chimie thérapeutique
Chimie thérapeutique
Chimie Physique
Physiologie
Chimie analytique
Biochimie
Bio-informatique
Chimie analytique
Pharmacie clinique
Biophysique, Acoustique
Chimie thérapeutique
Pharmacologie
Microbiologie
Hématologie
Biophysique, Acoustique
Toxicologie
Chimie physique, Pharmacologie
Pharmacie clinique
Chimie organique
Santé publique*

Olivier JOUBERT
Francine KEDZIEREWICZ
Alexandrine LAMBERT
Faten MERHI-SOUSSI
Christophe MERLIN
Blandine MOREAU
Maxime MOURER
Francine PAULUS
Christine PERDICAKIS
Caroline PERRIN-SARRADO
Virginie PICHON
Anne SAPIN-MINET
Marie-Paule SAUDER
Gabriel TROCKLE
Marie-Noëlle VAULTIER
Mohamed ZAIOU
Colette ZINUTTI

Toxicologie
Pharmacie galénique
Informatique, Biostatistiques
Hématologie
Microbiologie
Pharmacognosie
Chimie organique
Informatique
Chimie organique
Pharmacologie
Biophysique
Pharmacie galénique
Mycologie, Botanique
Pharmacologie
Mycologie, Botanique
Biochimie et Biologie moléculaire
Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER

Sémiologie

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD

Anglais

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.

De 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 CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A Monsieur Louis MAILLARD,

Neurologue au C.H.U. de Nancy

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse. Je vous remercie de la confiance que vous m'avez témoignée pour mener à bien ce projet. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A Monsieur Stéphane GIBAUD,

Professeur pharmacie clinique

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude.

A Monsieur Hervé VESPIGNANI,

Professeur en Neurologie, Chef du service de neurologie du C.H.U. de Nancy

Je vous remercie d'avoir accepté de juger cette thèse et d'avoir consacré du temps à sa lecture. Veuillez trouver ici l'expression de toute mon estime et de ma plus vive reconnaissance.

A Monsieur François BOOB,

Pharmacien

Pour avoir accepté de juger cette thèse et pour votre gentillesse sans égale. Sincères remerciements.

A Cédric Baumann,

Je vous remercie de l'aide que vous m'avez apportée dans le traitement et l'analyse de mes résultats. En témoignage de tout mon respect.

A tous ceux qui ont aidé de près ou de loin à la réalisation de cette thèse...

A mes parents,

Pour tout ce que vous m'avez appris, pour votre confiance et votre amour, pour votre soutien pendant ces longues années d'études.

En témoignage de tout mon respect. Je vous aime très fort !

A Guillaume,

Pour ta patience, ton attention, ton soutien quand j'en ai besoin, et pour tout ton amour.

Parce que je t'aime.

A Yann et Marine,

Pour tous nos bons souvenirs d'enfance, tous nos fous rires et nos chamailleries, et pour tous les souvenirs à venir.

A mes Mamies,

Pour tout ce que vous avez toujours fait pour moi. Pour toutes mes vacances à Calais.

En témoignage de toute ma tendresse.

Aux ptits GIRAUD,

Pour tous les bons moments passés en votre compagnie.

A toute ma famille ...

A Gilles, Fabienne, Cindy et Robin,

Pour la place que vous m'avez faite et pour votre gentillesse.

A mes amis,

Emilie et Brice,

Pour tous les bons moments passés ensemble, pour votre gentillesse et votre bonne humeur, parce que je vous adore et que j'espère que notre amitié sera très longue.

Audrey et Sébastien,

Pour tous nos souvenirs communs, pour nos fous rires en cours, pour les cris de Sébastien quand il voit un petit chat, parce que j'espère que notre amitié durera.

Alice et Rémy,

Pour votre agréable compagnie, pour les souvenirs que l'on partage.

Alice, pour m'avoir fait l'honneur d'être mon binôme, pour toutes les heures passées ensemble en TP et sur les rapports, à s'amuser ou à s'arracher les cheveux, et pour toutes les heures passées ensemble en dehors de la fac à papoter et rigoler.

Vanessa et Stéphane,

Pour votre joie de vivre, pour nos sorties amusantes, et parce que j'espère réussir à venir un jour pour un barbecue...

Adeline, Fanny, Anthony, Charline,

Pour tous les bons moments passés en votre compagnie.

A Sandrine et Emilie,

Pour les bons moments passés ensemble au boulot et en dehors, pour votre bonne humeur.

A Mr et Mme LEFRANCOIS,

Pour tout ce qu'ils m'ont appris, pour la confiance qu'ils m'ont toujours accordée, pour l'accueil chaleureux qu'ils m'ont toujours réservé et pour l'amour du métier qu'ils m'ont transmis.

A Alain MOREAU et toute son équipe,

Pour tout ce qu'ils ont fait pour moi et les bons moments passés en leur compagnie.

A la pharmacie ROSER-GROSSE,

Parce que j'ai passé une année très agréable au sein de cette grande équipe.

SOMMAIRE

TABLE DES ILLUSTRATIONS	13
INTRODUCTION	1
1 L'EPILEPSIE : GENERALITES	4
1.1 DEFINITION (1) (2) (3)	5
1.2 HISTORIQUE (1) (3)	7
1.3 CLASSIFICATION (1)	11
1.3.1 Des crises épileptiques	11
1.3.2 Des épilepsies	12
1.4 EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE (1) (4) (14)	14
1.4.1 Prévalence	14
1.4.2 Incidence	14
1.4.3 Mortalité, morbidité	15
2 LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX	16
2.1 LISTE DES MEDICAMENTS ANTI-EPILEPTIQUES DISPONIBLES EN PER-OS PAR ORDRE D'APPARITION (A) (5) (6)	18
2.2 MECANISMES D'ACTION (5) (7)	19
2.2.1 Principaux mécanismes d'action	19
2.2.2 Mécanismes d'action de chaque médicament anti-épileptique	23
2.3 LES DEMI-VIES DE CES MEDICAMENTS (5)	29
2.4 LES EFFETS INDESIRABLES DE CES TRAITEMENTS (5) (A)	30
3 L'OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE	33
3.1 L'OBSERVANCE QU'EST-CE QUE C'EST ? (B) (C) (8) (9)	34
3.2 LA NON-OBSERVANCE (8) (9) (10) (11) (16)	36
3.2.1 Les différentes « non-observances »	36
3.2.2 Les causes de mauvaise observance	36
3.2.3 Les conséquences d'une mauvaise observance	38
3.2.4 Les moyens d'évaluation de l'observance	39
3.2.5 La non-observance dans les épilepsies	41
4 PHARMACO-RESISTANCE ET CHIRURGIE	45
4.1 COMMENT DEFINIR LA PHARMACO-RESISTANCE? (7) (12)	47
4.1.1 Les causes d'échappement thérapeutique	47
4.1.2 Les critères de pharmacorésistance pour la chirurgie	48
4.2 LES CRITERES D'ELIGIBILITE A UN TRAITEMENT CHIRURGICAL (12)	50
5 L'ETUDE MENEES AU SERVICE DE NEUROLOGIE DU C.H.U. DE NANCY	52
4.3 POSITION DU PROBLEME ET OBJECTIFS DE L'ETUDE (13)	53
4.4 METHODOLOGIE	54
4.4.1 Population	54
4.4.2 Variables étudiées (d)	54
4.4.3 Méthodologie statistique (15) (e)	60
4.5 RESULTATS DE L'ETUDE	65
4.5.1 Description de la population :	65
4.5.2 Fiche médicale :	65
4.5.3 Questionnaire de connaissance et d'évaluation de leur traitement : (43 questionnaires récupérés)	66
4.5.4 Questionnaire sur leur observance : (43 questionnaires récupérés)	67
4.5.5 Cas particulier :	68
4.5.6 Dosages : (dosages récupérés pour 44 patients)	71

4.5.7	<i>Statistiques comparatives : (Calcul de l'observance / Tests de concordance sur 40 patients)</i>	76
4.5.8	<i>Les résultats en résumé :</i>	87
4.6	DISCUSSION DES RESULTATS (8) (17) (18)	89
CONCLUSION		93
BIBLIOGRAPHIE		95
SITES INTERNET		98

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES :

FIGURE 1: FRONTISPICE DE LA PREMIERE EDITION FRANÇAISE DU TRAITE DE L'EPILEPSIE DE <i>TISSOT</i> , EDITE CHEZ DIDOT A PARIS EN 1783. -----	10
FIGURE 2: INCIDENCE SPECIFIQUE DE L'EPILEPSIE SELON L'AGE ET TAUX D'INCIDENCE CUMULATIVE DES CRISES EPILEPTIQUES A ROCHESTER, MINNESOTA, DE 1935 A 1984-----	15
FIGURE 3: VOIES METABOLIQUES DE LA NEUROTRANSMISSION EXCITATRICE (SYNAPSE GLUTAMATERGIQUE DU HAUT EN GRIS FONCE) ET INHIBITRICE (SYNAPSE GABAERGIQUE DU BAS EN GRIS CLAIR) IMPLIQUEE DANS L'EPILEPTOGENESE. (1) <i>EPILEPSIES COLLECTION ABREGES</i> -----	22
FIGURE 4: EXEMPLE DE QUESTIONNAIRE MIS A DISPOSITION DES MEDECINS PAR L'ASSURANCE MALADIE POUR L'EVALUATION DE L'OBSERVANCE DE LEURS PATIENTS. -----	40
FIGURE 5: QUESTIONNAIRE REMPLI PAR LES PATIENTS A L'ENTREE A L'HOPITAL.-----	57
FIGURE 6: FICHE MEDICALE-----	58
FIGURE 7: FICHE REMPLIE PAR LES INFIRMIERES (HORAIRES DE PRISES DES TRAITEMENTS ET DES PRELEVEMENTS SANGUINS)-----	59

TABLEAUX :

TABLEAU 1: LISTE DES ANTIEPILEPTIQUES DOSES POUR L'ETUDE, METHODES UTILISEES ET LABORATOIRES CONCERNES-----	55
TABLEAU 2: RESULTATS D'OBSERVANCE OBTENUS A PARTIR DES DOSAGES SUR UN ECHANTILLON DE 40 PATIENTS (N = NOMBRE DE PATIENTS , % = POURCENTAGE CORRESPONDANT). -----	79
TABLEAU 3 : RESULTATS DU QUESTIONNAIRE POUR LES 40 PATIENTS DE L'ECHANTILLON FINAL.-----	82
TABLEAU 4: COMPARATIF ENTRE LES REPONSES AU QUESTIONNAIRE DES PATIENTS OBSERVANTS ET CELLES DES PATIENT NON-OBSERVANTS D'APRES LES DOSAGES.-----	84
TABLEAU 5: RESULTATS DU TEST DE CONCORDANCE OBTENUS GRACE A UN LOGICIEL DE STATISTIQUES.-----	86

INTRODUCTION

(1) (12)

Les épilepsies sont des maladies cérébrales chroniques qui se caractérisent par la répétition de crises épileptiques mais également par leurs conséquences biologiques, psychologiques, cognitives et sociales.

On pense souvent bien connaître l'épilepsie mais finalement il ne s'agit que d'une appellation globale qui regroupe un ensemble de maladies épileptiques méconnues. Pour l'opinion générale l'épilepsie se résume à l'image des crises épileptiques les plus impressionnantes : les crises généralisées avec convulsions.

De nombreuses personnes épileptiques ne font jamais ce type de crises et présentent des épilepsies partielles qui ne touchent pas l'ensemble du cortex mais uniquement une petite partie de celui-ci. Les crises sont donc très différentes et variées mais peuvent être tout autant handicapantes dans la vie de tous les jours.

Pour traiter ces épilepsies de nombreux médicaments ont vu le jour au cours du siècle dernier et d'autres sont à l'étude. Il y a eu des progrès au niveau de leurs effets aussi bien en termes d'efficacité qu'en termes de diminution des effets indésirables mais malgré cela certains patients ne répondent toujours pas à ces traitements.

Quand la localisation du foyer épileptogène, le permet, ces patients considérés comme pharmaco-résistants deviennent candidats à la chirurgie, unique espoir d'amélioration voire de guérison.

Les critères de définition de la pharmaco-résistance sont bien précis. Quand ils ne sont pas tous réunis on parle de pseudo pharmaco-résistance et l'une des causes de celle-ci est la mauvaise observance des patients vis-à-vis de leur traitement médicamenteux. D'un autre côté, la pharmaco-résistance peut également être pour une part responsable d'un sentiment d'inefficacité du traitement antiépileptique et responsable d'une mauvaise observance

Dans ce travail, notre objectif était d'évaluer la prévalence de la non-observance médicamenteuse dans un échantillon de patients ayant une épilepsie pharmaco-résistante, d'en analyser les causes.

Notre travail comporte une partie bibliographique dont l'objectif est de bien poser le contexte médical de notre étude et une partie expérimentale portant sur l'étude prospective observationnelle que nous avons menée.

La première partie comporte 4 chapitres :

Un premier chapitre redéfinira ce que sont les épilepsies afin de poser le cadre de notre étude. Ensuite un deuxième chapitre permettra de faire le point sur les traitements disponibles, leurs mécanismes d'action et leurs effets indésirables qui pour certains patients

ne sont guères supportables. Ce qui nous amènera au problème de l'observance médicamenteuse et ses conséquences sur l'efficacité du traitement dans un troisième chapitre. Ces problèmes d'observance peuvent amener à une pseudo pharmaco-résistance, quels sont les critères d'une pharmaco-résistance vraie ? Comment la définit-on ? La réponse sera apportée dans la quatrième chapitre.

Dans la deuxième partie :

Nous positionnerons le problème et les objectifs de notre étude dans le cinquième chapitre, nous décrirons la façon dont nous avons procédé, les divers tests pratiqués, les méthodes utilisées au chapitre six puis les résultats obtenus dans la septième partie.

Le huitième et dernier chapitre comportera une synthèse et une discussion des principaux résultats.

1 L'ÉPILEPSIE : GENERALITES

1.1 DEFINITION (1) (2) (3)

Etymologie :

EPILEPSIE n.f. est la réfection étymologique (1503) d'une forme ancienne *epilence* (v.1265), empruntée au bas latin *epilēpsia*, lui-même pris au grec médical *epilēpsia* « attaque, arrêt brusque », « épilepsie ». C'est un dérivé de *epilēptos* « pris, arrêté », de *epilambanein* (ἐπιλαμβάνειν) « saisir, s'emparer », formé de *epi* (→ épi-) et de *lambanein* « saisir », que l'on rattache à une racine indoeuropéenne **labh-* de même sens.

Il faut différencier crise épileptique et épilepsie :

Le mot épilepsie recouvre de nombreuses maladies : il n'existe pas une épilepsie mais des formes diverses et variées d'épilepsie.

La maladie épileptique (« l'épilepsie » au sens large) était définie par la répétition sur un mode chronique, chez un même sujet, de crises de nature épileptique spontanées.

Cette définition a récemment évolué : le concept central de cette nouvelle définition est une altération persistante dans le cerveau qui augmente la probabilité de crises ultérieures.

L'épilepsie n'est donc plus définie par la répétition de plusieurs crises mais par la survenue d'au moins une crise épileptique associée à une perturbation cérébrale persistante qui peut entraîner la survenue d'autres crises.

Les crises d'épilepsie sont des manifestations cliniques paroxystiques motrices, sensibles, sensorielles ou psychiques, accompagnées ou non d'une perte de connaissance, liées à une décharge électrique anormale, excessive et hyper synchrone d'une population plus ou moins étendue de neurones du cortex cérébral. Ces manifestations électriques sont exprimées sur le tracé de l'EEG.

C'est la conséquence d'un déséquilibre brutal entre des phénomènes excitateurs et inhibiteurs régissant la stabilité de la membrane du neurone et l'efficacité synaptique. La dépolarisation paroxystique brutale de la membrane neuronale est un phénomène pathologique fondamental de la crise épileptique.

Ces crises peuvent être le symptôme d'une affection aiguë, générale ou qui touche préférentiellement le système nerveux central.

Les données électroencéphalographiques sont d'une importance capitale dans le diagnostic des crises épileptiques mais en aucun cas le diagnostic ne sera porté sur ces seules données : il n'y a pas d'épilepsie sans crise clinique.

1.2 HISTORIQUE (1) (3)

S'il est une particularité de l'épilepsie parmi les plus marquantes, c'est bien d'avoir été liée, en tout cas par ses appellations, à l'époque du sacré, du divin, de la magie, de la possession.

Pour le grand médecin qui rédigea le traité « sur la maladie sacrée », le cerveau est à l'origine de toutes les maladies de la « tête » parmi lesquelles l'épilepsie est classée.

Ce n'est qu'à partir du 18^e siècle, siècle des lumières, où les penseurs cherchent à comprendre rationnellement et à « éclairer » ce qui est mystérieux (donc jusqu'alors traité par le religieux) par des analyses objectives, que bascule, dans les connaissances, l'image du sacré au profit de la recherche des causes.

De nombreux personnages célèbres avaient une épilepsie certaine, comme les écrivains Fédor Dostoïevsky et Gustave Flaubert. Chez d'autres (Jeanne d'Arc, Vincent Van Gogh...) le diagnostic d'épilepsie n'est pas entièrement confirmé par les documents historiques.

- ❖ 1503 : apparition du terme « épilepsie » dans la langue française. (Formé à partir du nom latin *epilepsia* qui dérive du verbe grec επιλαμβάνειν : saisir, attaquer par surprise)
- ❖ Pour Hippocrate (400 av JC) « *le mal sacré n'a rien de plus divin ni de plus sacré que les autres maladies, ni dans sa nature, ni dans sa source* »
- ❖ A l'époque romaine : crise épileptique = événement redoutable
Jules César est l'un des épileptiques les plus célèbres
- ❖ Au moyen âge : maladie associée à une possession démoniaque
- ❖ 1770 : Traité de l'épilepsie de Tissot (1^e approche scientifique) « *pour produire l'épilepsie il faut nécessairement deux choses : (1) une disposition à entrer en contraction plus aisément qu'en santé ; (2) une cause d'irritation qui mette en action cette disposition* » (Figure 1)

Pendant la première moitié du XIX^e siècle, des progrès importants sont réalisés dans la terminologie, la neuropathologie et le traitement des épilepsies.

- ❖ 1815 : Esquirol distingue « *les attaques sévères des attaques légères, c'est ce qu'on appelle le Grand et le Petit Mal dans les hôpitaux* ».
- ❖ 1824 : Calmeil étudie l'état de mal convulsif.
- ❖ 1827 : Bravais consacre sa thèse aux crises convulsives de la région rolandique.
- ❖ 1825 : Bouchet et Cazauvielh puis
- ❖ 1880 : Sommer décrivent la sclérose hippocampique.
- ❖ 1860 : Falret puis
- ❖ 1876 : Sampt individualisent les crises épileptiques non convulsives se manifestant par une perturbation isolée des fonctions supérieures, dénommées « équivalents psychiques ».
- ❖ 1857 : Locock établit l'efficacité des bromures comme premier traitement médical de l'épilepsie.
- ❖ 1886 : Horsley pratique la première intervention neurochirurgicale curatrice chez un patient présentant des crises partielles.

- ❖ Œuvre de JH. Jackson (1825-1911) permet le passage définitif du champ de la psychiatrie à celui de la neurologie. Il décrit la progression des crises convulsives de la région rolandique et les processus lésionnels qui les sous-tendent : « ... *la paralysie de l'hémiplégie ordinaire est due à des lésions destructrices, les convulsions à des lésions déchargeantes...* ».

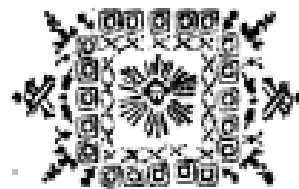
Il identifie les crises aphasiques, les états de rêve, les auras olfactives. Un demi-siècle avant la découverte de l'électroencéphalogramme, il établit avec clairvoyance les caractéristiques dynamiques et fonctionnelles de la décharge épileptique : « ... *décharge soudaine, temporaire et excessive de cellules instables d'une partie de la substance grise du cerveau...* ».

- ❖ 1912 : Hauptmann découvre l'action anticonvulsivante du phénobarbital.
- ❖ 1920 : Hans Berger : introduction de l'électroencéphalogramme
- ❖ 1938 : Merritt et Putnam découvrent l'action anticonvulsivante de la phénytoïne
- ❖ A partir de 1938 : les travaux de W. Penfield et H. Jasper fondent la chirurgie de l'épilepsie
- ❖ Travaux d'Henri Gastaut et de l'école de Marseille: 1^e (1970) et 2^e (1981) classification internationale des crises épileptiques
- ❖ 1989 : adoption d'une classification syndromique des épilepsies qui facilite l'identification des différentes formes cliniques, rationalise les examens complémentaires, guide le choix des médicaments et autorise l'établissement d'un pronostic. Ces progrès permettent également l'adoption d'un langage commun, ce qui facilite la communication entre épileptologues du monde entier et, de fait, la cohérence des travaux scientifiques.

TRAITÉ
DE
L'EPILEPSIE,

PAR MR. TISSOT,

*D.M. DE LA S. R. DE LONDRES;
DES SOC. ACAD. DE BASLE,
BERNE, ROTTERDAM, ET DE
LA S. R. DE MED. DE PARIS.*



A P A R I S,

Chez P. F. DIDOT, le jeune,

Et A LAUSANNE,

Chez FRANÇ. GRASSET & Comp.



M. DCC. LXXXIII.

Figure 1: Frontispice de la première édition française du Traité de l'Epilepsie de Tissot, édité chez Didot à Paris en 1783.

1.3 CLASSIFICATION ⁽¹⁾

1.3.1 Des crises épileptiques

La classification internationale des crises d'épilepsie, datant de 1981, distingue trois grands types de crises :

➤ **Les crises généralisées :**

La décharge paroxystique est d'emblée propagée aux deux hémisphères donc les caractéristiques cliniques ne se rattachent pas à un système anatomo-fonctionnel précis. Les manifestations motrices, si elles existent, sont bilatérales et symétriques.

Un exemple : Les Crises tonico-cloniques : (3 phases)

- Tonique : 10 à 20 secondes.
- Clonique : environ 30 secondes.
- Résolutive : de quelques minutes à quelques dizaines de minutes : sujet hypotonique, immobile, présente une obnubilation profonde de la conscience et un relâchement musculaire complet. La respiration reprend, gênée par l'hypersécrétion bronchique et salivaire. Lorsque le sujet ne s'endort pas spontanément, le niveau de conscience s'améliore progressivement.

➤ **Les crises partielles (ou focales) :**

La décharge paroxystique touche en premier lieu une zone limitée du cortex cérébral appelée zone épileptogène. Les premiers signes cliniques de la crise sont donc d'une grande valeur localisatrice, car ils traduisent la désorganisation du foyer de départ de la crise. Selon les différentes localisations possibles de cette zone épileptogène il existe une multitude de séméiologies de ces crises partielles.

La décharge peut rester focale, se propager à l'ensemble d'un hémisphère, voire même à l'ensemble du cortex cérébral, ce qui constitue alors une généralisation secondaire.

Deux classifications coexistent : une classification selon la présence de rupture de contact :

- o **Crises partielles simples** (avec signes moteurs, avec signes psychiques,...)
- o **Crises partielles complexes**

et surtout une classification en fonction de l'origine lobaire des crises (frontales, temporales, pariétales,...)

➤ **Les crises inclassables :**

Certaines crises ne peuvent être classées, soit par insuffisance des renseignements cliniques, soit en raison d'une sémiologie déroutante.

1.3.2 Des épilepsies

Classification internationale des épilepsies et syndromes épileptiques (1989).

➤ **Epilepsies et syndromes épileptiques focaux :**

- o Idiopathiques, liés à l'âge (prédisposition génétique sans lésions cérébrales retrouvées)
 - Epilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes rolandiques
 - Epilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes occipitaux
 - Epilepsie primaire de la lecture
- o Symptomatiques (cause avérée : lésion cérébrale, anomalie métabolique ou biologique)
 - Syndrome de Kojewnikoff (épilepsie partielle continue)
 - Epilepsies lobaires (temporales, frontales, pariétales, occipitales)
- o Cryptogéniques (supposées symptomatiques mais cause non retrouvée)

➤ **Epilepsies et syndromes épileptiques généralisés :**

- Idiopathiques, liés à l'âge, comme par exemple :
 - Épilepsie myoclonique bénigne de l'enfance
 - Epilepsie-absence de l'enfant
 - Epilepsie-absence de l'adolescent
 - Epilepsie myoclonique juvénile
 - Epilepsie à crises grand mal du réveil

- Cryptogéniques ou symptomatiques, comme par exemple :
 - Syndrome de West
 - Syndrome de Lennox-Gastaut

➤ **Epilepsies dont le caractère focal ou généralisé n'est pas déterminé**

➤ **Syndromes spéciaux :**

- Crises situationnelles
- Crise isolée, état de mal isolé

1.4 EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE *(1) (4) (14)*

L'épilepsie est une des affections neurologiques chroniques les plus fréquentes (juste après la migraine) et constitue par conséquent un problème de santé publique.

1.4.1 Prévalence

En France, en 2003, la prévalence de la maladie était estimée à 9 cas pour 1 000 habitants et de 7,1 cas pour 1000 habitants aux Etats-Unis en 2007 (*Hirtz et al., 2007*).

Des études ont montré que la prévalence de l'épilepsie est stable de par le monde : elle se situerait dans une fourchette de 4 à 8 cas pour 1 000 habitants.

1.4.2 Incidence

Il y a environ 20 000 nouveaux cas par an en France.

L'incidence varie en fonction de l'âge et du sexe :

- Elle est de l'ordre de 100 à 120 pour 100 000 dans les premiers mois de la vie, puis elle décroît de plus en plus lentement jusqu'à 50 ans et augmente ensuite régulièrement jusqu'à 70 ans pour dépasser à nouveau les 100 cas pour 100 000
- L'épilepsie est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes

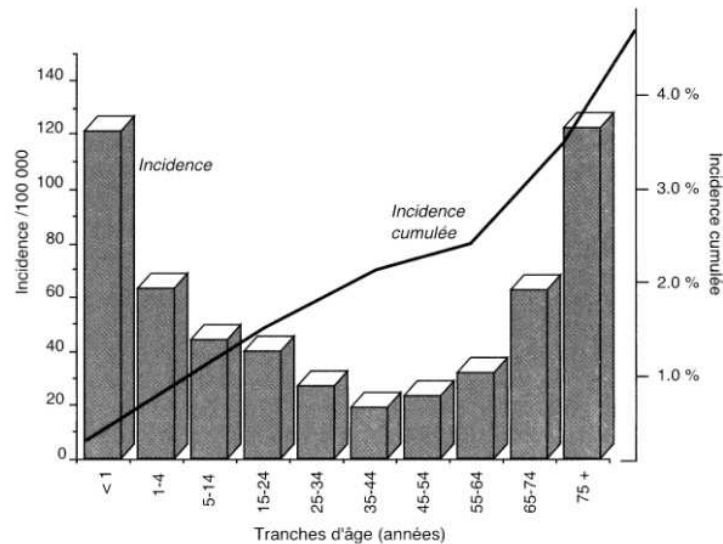


Figure 2: incidence spécifique de l'épilepsie selon l'âge et taux d'incidence cumulative des crises épileptiques à Rochester, Minnesota, de 1935 à 1984

1.4.3 Mortalité, morbidité

Le ratio standardisé de mortalité chez les patients épileptiques est 2 à 3 fois supérieur à celui de la population générale. En 1999, 1 164 décès ont été attribués à l'épilepsie.

Le taux annuel spécifique de mortalité de l'épilepsie (évalué à partir des certificats de décès) s'établit aux alentours de 1 à 2 décès pour 100 000 habitants.

Le décès peut être en relation avec l'étiologie de l'épilepsie (alcoolisme, tumeur,...) ou survenir accidentellement au cours d'une crise, surtout lors de crises tonico-cloniques (noyade, traumatisme crânien secondaire, accident de voiture,...).

Les études ne permettent pas une quantification précise des conséquences de l'épilepsie dans la population, mais elles indiquent que l'épilepsie augmente le risque d'échec scolaire et de difficultés professionnelles et de chômage.

2 LES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

Des traitements anti-épileptiques existent depuis de nombreuses années, les mécanismes d'action ne sont pas encore tous élucidés et les effets indésirables des médicaments de cette classe sont nombreux même si on note une nette amélioration pour les molécules « récentes ».

Petit tour d'horizon ...

2.1 LISTE DES MEDICAMENTS ANTI-EPILEPTIQUES

DISPONIBLES EN PER-OS PAR ORDRE D'APPARITION

(a) (5) (6)

DCI	Nom commercial	Commercialisé depuis	AMM
• Phénobarbital :	Gardéнал*	1920	1994
• Phénobarbital :	Kaneuron*	1934	1997
• Phénytoïne :	Di-Hydan*	1941	1988
• Primidone :	Mysoline*	1953	1988
• Diazépam :	Valium	1964	1986
• Carbamazépine :	Tégrétol*	1964	1995
• Ethosuximide :	Zarontin	1965	1988
• Valproate de sodium :	Dépakine*	1967	1986
• Clonazépam :	Rivotril *	1979	1986
• Clobazam :	Urbanyl*	1983	1987
• Phénobarbital / Caféine :	Alepsal *	1988	1989
• Valproate de sodium / acide valproïque :	Dépakine chrono*	1989	1987
• Phénobarbital :	Aparoxal*	1989	1989
• Carbamazépine :	Tégrétol LP*	1990	1987
• Vigabatrin :	Sabril*	1995	1990
• Gabapentine :	Neurontin*	1995	1994
• Felbamate :	Taloxa	1996	1994
• Tiagabine chlorhydrate :	Gabitril*	1997	1996
• Topiramate :	Epitomax*	2000	1998
• Oxcarbazépine :	Trileptal*	2001	2000
• Lévétiracétam :	Keppra*	2003	2000
• Lamotrigine :	Lamictal*	2004	1996
• Valproate de sodium / acide valproïque :	Micropakine*	2005	2004
• Zonisamide	Zonegran*	2006	2005
• Prégabaline	Lyrica*	2006	2004
• Stiripentol	Diacomit	2007	2007
• Lacosamide	Vimpat*	2008	2008
• Rufinamide	Inovelon	2010	2007

* Indiqués en monothérapie ou en association dans les épilepsies partielles.

2.2 MECANISMES D'ACTION ⁽⁵⁾ ⁽⁷⁾

2.2.1 Principaux mécanismes d'action

On distingue grossièrement 3 mécanismes d'action :

- **Effet stabilisateur de la membrane neuronale** par modification des flux ioniques au niveau des canaux voltage dépendants sodiques et calciques, et peut-être potassiques dans l'avenir :
 - Blocage des canaux sodiques : la molécule anti-épileptique se lie aux canaux sodiques inactivés et prolonge leur inactivation en ralentissant le retour à l'état de repos. Ce blocage est : voltage-dépendant (maximal sur les neurones partiellement dépolarisés, nul sur les neurones hyperpolarisés), fréquence – dépendant (l'atténuation des potentiels d'action induits croît avec leur fréquence), activité-dépendant (la réduction des potentiels d'action est optimale lorsque l'activité est maximale), temps-dépendant (effet durable de plusieurs centaines de millisecondes), ce qui signifie qu'il est plus effectif sur des activités épileptiques que physiologiques.

Le fait de bloquer les canaux sodiques en présynaptique va, par ailleurs, induire directement une diminution de la libération des neurotransmetteurs et notamment du glutamate (plus que du GABA).

Bloqueurs « classiques » des canaux sodiques :

- A concentration plasmatique thérapeutique : carbamazépine, phénytoïne, valproate de sodium, oxcarbazépine, lamotrigine, topiramate, felbamate.
 - A concentration plasmatique élevée : pirimidine, phénobarbital, benzodiazépines.
- Blocage des canaux calciques : la plupart des neurones expriment plusieurs types et sous-types de canaux calciques et donc de courants calciques, les deux principaux étant le type L : canal avec une large conductance et courant

de longue durée avec une inactivation lente ; et le type T : canal avec une petite conductance et courant avec une inactivation transitoire et rapide. Il existe bien entendu d'autres types de canaux calciques (type N, P, Q). les médicaments anti-épileptiques semblent bloquer électivement les canaux et courants calciques de type L et de type T. ils peuvent également agir en bloquant la recapture du calcium au niveau des terminaisons nerveuses, ou en modulant les protéines de liaison du calcium telles que la calmoduline.

- Bloqueurs des canaux et courants calciques de type T : éthosuximide, phénobarbital à doses supratherapeutiques.
- Bloqueurs des canaux et courants de type L : phénytoïne, gabapentine (mécanisme putatif).
- Bloqueurs de la recapture du calcium au niveau des terminaisons nerveuses : phénytoïne.
- Modulateurs de la calmoduline : phénytoïne.

o Blocage des canaux potassiques : certains médicaments anti-épileptiques pourraient faciliter les courants potassiques hyperpolarisants, soit localement (notamment au niveau de l'hippocampe), soit de façon plus globale.

- Bloqueurs des courants potassiques dans l'hippocampe : carbamazépine, oxcarbazépine.
- Bloqueurs des canaux potassiques centraux et périphériques : molécules en cours de développement.

- **Renforcement ou restauration de l'inhibition gabaergique :**

o Augmenter la quantité disponible de gaba en jouant sur son métabolisme (stimuler la synthèse ou sa libération synaptique, inhiber sa recapture synaptique ou sa dégradation).

- Inhibe la recapture du GABA : tiagabine
 - Inhibe la dégradation du GABA : vigabatrin
- o Agir directement sur les récepteurs GABAergiques, particulièrement sur les récepteurs ionotropes GABA_A, en renforçant les effets du GABA ou en les mimant grâce à des agonistes gabaergiques.

Médicaments jouant sur les récepteurs GABA :

- De façon avérée : phénobarbital, primidone, benzodiazépines, felbamate, topiramate.
 - De mécanisme hypothétique : valproate de Na
- **Atténuation de l'excitation glutamatergique**, plus difficile à réaliser, la neurotransmission glutamatergique médiant, par ailleurs, d'autres fonctions physiologiques essentielles (potentiation à long terme, plasticité synaptique) dont le blocage pourrait s'avérer toxique à long terme :
- o Diminuer la quantité disponible de glutamate en interagissant avec son métabolisme (action à priori trop « globale ») dont les retombées pourraient être délétères pour le restant de l'organisme).
- o Agir directement sur les récepteurs glutamatergiques : système AMPA-kainate (ex : topiramate) ou système NMDA (felbamate).

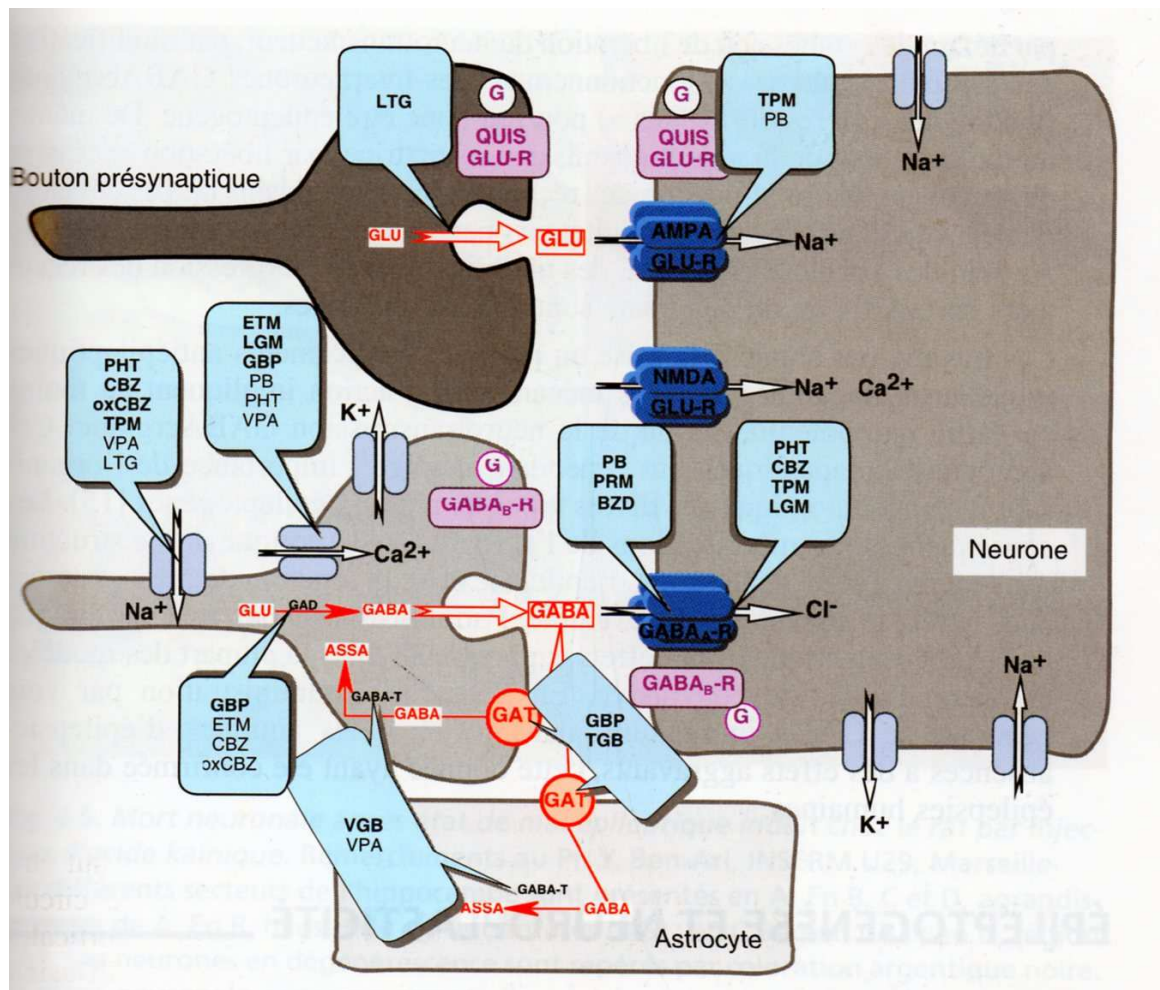


Figure 3: Voies métaboliques de la neurotransmission excitatrice (synapse glutamatergique du haut en gris foncé) et inhibitrice (synapse GABAergique du bas en gris clair) impliquée dans l'épileptogénèse. (1) *Epilepsies Collection Abrégés*

Légende :

1. Neuromédiateurs et enzymes : ASSA : acide succinyl-semi-aldéhyde, G : protéine G annexée aux récepteurs métabotropiques, GABA : acide gamma-amino-butyrique, GABA-T : GABA transaminase, GAD : glutamate-décarboxylase, GLU : glutamate.
2. Récepteurs : GABA A-R : récepteur-canal GABA-A, GABA B-R : récepteur-canal GABA-B, NMDA GLU-R : récepteur glutamate-NMDA, AMPA GLU-R : récepteur glutamate – AMPA, QUIS GLU-R : récepteur métabotropique du glutamate.
3. Molécules antiépileptiques : BZD : benzodiazépines, CBZ : carbamazépine, ETH : éthosuximide, GBP : gabapentine, LGM : losigamone, LMT : lamotrigine, oxCBZ : oxcarbamazépine, PMR : primidone, TGB : tiagabine, TPM : topiramate, VGB : vigabatrin, VPA : valproate.

2.2.2 Mécanismes d'action de chaque médicament anti-épileptique

La plupart des médicaments anti-épileptiques possèdent plusieurs mécanismes d'action intriqués, certains mécanismes demeurent inconnus.

- **Médicaments anti-épileptiques avec mécanisme d'action supposé unique :**

- o Lamotrigine : bloqueur classique des canaux sodiques.
- o Vigabatrin : action sur le métabolisme du GABA :
 - Inhibition irréversible et spécifique de l'enzyme de dégradation du GABA : la GABA-transaminase par liaison covalente entre le vigabatrin et le coenzyme indispensable à l'action de la GABA-transaminase : le pyridoxal-phosphate.
 - Diminution par effet de rétrocontrôle de la synthèse du GABA par diminution de l'activité de la GAD (décarboxylase de l'acide glutamique), enzyme de synthèse permettant la transformation de l'acide glutamique en GABA. Ce phénomène pourrait rendre compte de certains échappements thérapeutiques constatés avec le vigabatrin ;
- o Tiagabine : action sur le métabolisme du GABA : inhibition spécifique et réversible de la recapture synaptique du GABA par blocage du GAT1, transporteur neuronal et glial du GABA via un blocage des ions Na^+ au sein du transporteur.
- o Prégabaline : se lie à une sous-unité auxiliaire (protéine $\alpha 2\text{-}\delta$) des canaux calciques voltage dépendants dans le système nerveux central, déplaçant fortement la [3H]-gabapentine.

- o Rufinamide : module l'activité des canaux sodiques, prolongeant leur état inactif. (le rufinamide est actif chez divers modèles animaux d'épilepsie)

- **Médicaments anti-épileptiques avec mécanismes d'action multiples :**

- o Carbamazépine : la molécule initiale et son métabolite actif epoxy possèdent des propriétés anti-épileptiques de :

- Stabilisateur de membrane : bloqueur sodique classique pré- et post-synaptique ; facilitation des courants potassiques repolarisants dans l'hippocampe,
- Blocage des récepteurs NMDA (à confirmer)
- Pas d'effet GABAergique connu (interaction avec les récepteurs périphériques aux benzodiazépines ne pouvant rendre compte de l'effet anticonvulsivant) ;

- o Phénobarbital :

- Augmentation de l'inhibition post-synaptique du GABA par stimulation du récepteur GABA_A avec augmentation des courants chlore du récepteur GABA_A par fixation du phénobarbital sur un site allostérique du récepteur.
- Diminution de l'excitation glutamatergique post-synaptique par un mécanisme non précisé.
- Bloqueur des canaux calciques de type T à concentration élevée.

- o Phénytoïne :

- Stabilisateur de membrane : bloqueur sodique, bloqueur calcique, bloqueur des canaux calciques de type L, inhibition de la liaison entre calcium et calmoduline, inhibition de la recapture du calcium au niveau des terminaisons nerveuses.

- Augmentation de l'inhibition post-synaptique du GABA par stimulation du récepteur GABA_A avec augmentation des courants chlores (à confirmer).
- o Primidone : métabolisé en 2 métabolites actifs : phénobarbital et phénylméthylanamide. La part respective jouée par la molécule initiale et ses deux métabolites actifs dans l'effet anti-épileptique est difficile à établir. Il semblerait toutefois qu'une majeure partie de l'activité anti-épileptique relève de la transformation en phénobarbital avec peut-être une potentiation primidone-phénobarbital, le phénylméthylanamide ne semblant pas avoir d'effet anti-épileptique notable.
- o Valproate de sodium :
- Stabilisateur de membrane : bloqueur des canaux sodiques, bloqueur de la conduction potassique calcium-dépendante (à confirmer) ;
 - Renforcement GABAergique localisé : augmentation des concentrations de GABA dans la substance noire, diminution des seuils d'excitation de la boucle caudo-thalamo-corticale ;
- o Felbamate :
- Bloqueur des canaux sodiques
 - Effet GABAergique sans liaison démontrée avec le récepteur GABA_A, à confirmer,
 - Modulation du récepteur NMDA par liaison au site modulateur de la glycine au récepteur ;
- o Oxcarbazépine : prodrogue, subit une réduction en 10-OH-carbazépine (MHD) qui est responsable de l'effet anti-épileptique avec des mécanismes d'action identiques à ceux de la carbamazépine.

o Topiramate :

- Stabilisateur de membrane : bloqueur sodique classique, pourrait avoir un effet bloqueur des canaux calciques (à confirmer).
- Antagoniste des récepteurs glutamatergiques AMPA-kainate dont la dépolarisation est un préalable à la dépolarisation des récepteurs NMDA,
- Action sur les récepteurs GABA_A : accroît la durée des courants chlore GABA-induits.

o Benzodiazépines :

- Renforcement GABAergique prédominant : augmentation de l'inhibition post-synaptique du GABA par stimulation du récepteur GABA_A avec augmentation des courants chlore du récepteur GABA_A par fixation des benzodiazépines sur un site allostérique spécifique du récepteur,
- Effet stabilisateur de membrane : bloqueur des canaux sodiques et/ou bloqueur des canaux calciques (diazépam).

• **Médicaments anti-épileptiques avec mécanisme d'action inconnu :**

o Ethosuximide :

- Stabilisateur de membrane : action sur ATPase sodique et potassique à des concentrations très élevées ; mais pas d'argument en faveur d'un tel effet à taux thérapeutique, ce d'autant que la molécule très hydrosoluble est peu susceptible de s'intégrer à la membrane cellulaire, bloqueur des courants calciques au niveau de cellules relais du thalamus (à confirmer).
- Action GABAergique paradoxale : diminue les taux de GABA.
- Pas d'arguments pour une modulation de l'excitation glutamatergique.
- Rôle médié par la neurotransmission dopaminergique (à confirmer).

- o Gabapentine : mécanismes d'action putatifs.
 - Renforcement de l'inhibition GABAergique : acide aminé analogue structural du GABA sans action agoniste directe sur les récepteurs GABA_A ou GABA_B, stimule la GAD et donc augmente la synthèse du GABA ;
 - Action sur l'excitabilité membranaire : possible réduction des courants calciques de type L par liaison à une protéine membranaire possédant une forte homologie avec une sous-unité des canaux calciques de type L (à confirmer), atténuation des potentiels d'action sodium-dépendants mais pas d'effet bloqueur sodique « classique » reconnu ;
 - Atténuation de l'excitation glutamatergique par de multiples voies (à confirmer) ;
- o Levetiracetam : site de liaison spécifique mais de signification inconnue aux membranes synaptiques cérébrales.
- o Zonisamide : pas totalement élucidé.
 - Action sur les canaux sodiques et calciques voltage-dépendants, en bloquant les décharges neuronales synchrones, en réduisant la propagation des décharges épileptiques et en interrompant ainsi l'activité épileptique qui en résulte ;
 - Effet modulateur sur l'action neuronale dans laquelle le GABA sert de médiateur.
- o Stiripentol : (hypothèses selon études chez l'animal)
 - Paraît augmenter les concentrations cérébrales de GABA. Ceci semble dû à l'inhibition du captage du GABA dans les synaptosomes et/ou à celle de la GABA-transaminase ;
 - Augmenterait la transmission médiée par le récepteur GABA_A dans l'hippocampe et la durée moyenne d'ouverture (mais non la fréquence) des canaux chlorures de ce même récepteur par un mécanisme similaire à celui des barbituriques.

o Lacosamide : (études in vitro)

- Favorise de manière sélective l'inactivation lente des canaux sodiques voltage-dépendants, entraînant ainsi une stabilisation des membranes neuronales hyperexcitables
- Blocage des canaux potassiques ?

Malgré tout l'arsenal thérapeutique disponible, certains patients (après plusieurs essais de monothérapies et diverses associations) ne répondent pas aux traitements médicamenteux. Ils présentent ce qu'on appelle des EPPR : épilepsies partielles pharmaco-résistantes.

2.3 LES DEMI-VIES DE CES MEDICAMENTS (5)

Les demi-vies des anti-épileptiques (ici ceux que nous avons dosé dans l'étude, voir la méthodologie) peuvent varier selon les associations de traitement qui sont faites car certaines de ses molécules sont des inducteurs enzymatiques (sauf Dépakine chrono® = inhibiteur, Keppra®, Lamictal® : aucune preuve)

Anti-épileptiques dosés	Demi-vie
ALEPSAL® (phénobarbital)	50 à 140h A / 40 à 70h E
DEPAKINE CHRONO® (acide valproïque)	15 à 17h
EPITOMAX® (Topiramate)	≈ 21h
KEPPRA® (levetiracetam)	7h ±1 A / ≈ 5,3h E
LAMICTAL® (lamotrigine)	14 à 70h A / 7 à 50h E *
RIVOTRIL® (clonazepam)	20 à 60h
TEGRETOL® (carbamazépine)	16 à 24h **
TRILEPTAL® (MHD: métabolite)	1,3 à 2,3h O / 9,3h ±1,8 MHD
URBANYL® (clobazam)	20h C / 50h MC
VALIUM® (diazepam)	32 à 47h D / 30 à 150h MD

* grandement affectée par les comédications antiépileptiques

** en monothérapie

A = chez l'adulte / E = chez l'enfant

O = oxcarbazépine / MHD = métabolite actif

C = clobazam / M = méthylclobazam (également actif)

D = diazepam / MD = méthyldiazepam (principal métabolite actif)

2.4 LES EFFETS INDESIRABLES DE CES TRAITEMENTS

(5) (a)

Les effets indésirables sont une des causes importantes de non-observance. Ils peuvent être assez handicapants.

Nous allons voir ici les effets indésirables les plus fréquents pour les médicaments que nous avons dosés :

		ALEPSAL®	DEPAKINE CHRONO®	EPITOMAX®	KEPPRA®	LAMICTAL®	RIVOTRIL®	TEGRETOL®	TRILEPTAL®	URBANYL® VALIUM®
INFECTIONS ET INFESTATIONS	Infection				x					
	Rhinopharyngite				x					
AFFECTIONS HEMATOLOGIQUES ET DU SYSTÈME LYMPHATIQUE	Thrombocytopénie				x			x		
	Leucopénie							x		
	Anémie mégaloblastique	x								
	Hyperéosinophilie							x		
TROUBLES DU METABOLISME, ENDOCRINIENS ET DE LA NUTRITION	Anorexie			x	x					
	Prise de poids		x		x			x		
	Perte de poids			x						
	Hyperammoniémie isolée		x							
	Hyponatrémie							x	x	
AFFECTIONS PSYCHIATRIQUE	Hallucinations						x			
	Agitation				x	x			x	
	Dépression			x	x		x		x	
	Labilité émotionnelle / Sauts d'humeur				x				x	
	Troubles de l'humeur	x		x						
	Hostilité / Agressivité				x	x				
	Troubles du comportement									x
	Insomnie				x	x				x
	Nervosité / Irritabilité			x	x	x				
	Troubles de la personnalité				x					
	Troubles de la pensée				x					
	Confusion mentale		x	x		x	x		x	x
	Accès maniaque					x		x		
	Apathie								x	

AFFECTIIONS DU SYSTÈME NERVEUX	Somnolence	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	Amnésie				x		x		x	x
	Ataxie			x	x	x	x	x	x	x
	Convulsion		x		x	x	x			
	Etourdissement			x	x	x	x	x		x
	Céphalées		x		x	x	x	x	x	x
	Hyperkinésie				x					
	Tremblements		x		x	x			x	
	Troubles de la coordination	x								
	Troubles de l'élocution	x		x						
	Troubles de l'équilibre	x		x	x					
	Troubles de l'attention			x	x		x		x	x
	Troubles de la mémoire			x	x		x			x
	Mouvements anormaux = athétose					x				
	Dyskinésie					x				
	Bradypsychie						x			x
	Euphorie					x				x
	Syndromes extrapyramidaux					x				
	Syndrome parkinsonien					x				
	Syndrome neurocérébelleux					x				
	Sensation ébrieuse						x			x
	Méningite aseptique					x				
	Nystagmus			x		x			x	
AFFECTIIONS OCULAIRES	Diplopie			x	x	x		x	x	
	Vision trouble (troubles de l'accomodation)				x	x		x	x	
	Conjonctivite					x				
AFFECTION DE L'OREILLE ET DU LABYRINTHE	Vertiges				x		x			x
AFFECTIIONS RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MEDIASTINALES	Augmentation de la toux				x					
AFFECTIIONS GASTRO- INTESTINALES	Constipation								x	
	Douleurs abdominales		x	x	x				x	
	Diarrhée		x		x	x			x	
	Dyspepsie				x					
	Nausées		x	x	x	x	x	x	x	
	Vomissements		x		x	x	x	x	x	
	Sécheresse buccale					x		x		
	Sialorrhée						x			

AFFECTIIONS HEPATO-BILIAIRES	Augmentation de la phosphatase alcaline							x		
	Augmentation de la gamma-glutamyl transpeptidase	x						x		
AFFECTIIONS DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS-CUTANE	Eruption cutanée		x		x	x			x	x
	Eczéma				x					
	Prurit				x					
	Eruption maculo- papuleuse	x				x				
	Réaction cutanée allergique							x		
	Urticaire parfois sévère							x		
	Acné								x	
	Alopécie		x						x	
AFFECTIIONS MUSCULO- SQUELETTIQUES ET SYSTEMIQUES	Myalgies				x					
	Arthralgies	x								
	Dorsalgies					x				
	Hypotonie musculaire						x			x
TROUBLES GENERAUX	Asthénie / Fatigue			x	x	x	x	x	x	x
MULTI-ORGANES	Réaction d'hypersensibilité	x								

Quelques effets indésirables graves, mais heureusement rares, peuvent être observés comme des réactions généralisées d'hypersensibilité (exple : Alepsal, Lamictal, Tégrétol, Trileptal), des syndromes de Lyell, ou de Stevens-Johnson (exple : Alepsal, Lamictal, Epitomax, Depakine, Tégrétol, Trileptal), ou encore Lupus érythémateux disséminé, Pancréatite, Hépatite, troubles hématologiques (thrombopénie, agranulocytose par exemple), ...

3 L'OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE

3.1 L'OBSERVANCE QU'EST-CE QUE C'EST ? (b) (c) (8) (9)

Observance =

- Religion :
 - o Pratique habituelle d'une règle, soumission à une loi.
 - o Les règles elles-mêmes, tenues pour obligatoires, prescrites par une religion, par un ordre ou un institut religieux.
- Littéraire :
 - o Action de se conformer à un modèle, à une règle ou de suivre une habitude (« Être fidèle à l'observance des moindres règles »).

Comme on le voit au travers de cette définition ce terme se rapporte en premier lieu à la religion mais il s'applique finalement à tous les domaines où des règles existent.

Concernant l'observance thérapeutique : L'expression « compliance thérapeutique », apparue dans l'*Index Medicus* en 1975, a été définie par R.B. Haynes et coll. comme « le degré de concordance entre le comportement d'un individu – en termes de prise médicamenteuse, suivi de régime ou changement de style de vie – et la prescription médicale ».

Un des synonymes d'« observance » est la « soumission ».

En général, cette notion ainsi que celles de règles, et quelque part d'obligation, peuvent justement faire basculer certains patients dans la « non-observance ». L'appellation « observance thérapeutique » (ou compliance) sous-entend une sorte d'obéissance passive à l'ordonnance du médecin alors que ce que l'on recherche consiste en une « négociation », une transmission du savoir au patient. Le terme d'adhésion reflète l'acceptation du patient donc l'existence d'une discussion vis-à-vis de la décision thérapeutique mais il n'est guère éloigné de ce qu'on entend par « compliance ». Le terme coopération, en revanche, évoque la participation mutuelle et indique un niveau très élaboré de transaction. Dans le cadre des maladies chroniques c'est ce terme qui serait évidemment le plus approprié.

Face à ce « flou » certains réagissent et des études et recherches voient le jour comme par exemple le programme de recherche du ministère de la santé français sur l'observance qui étudiera :

- 1) les conditions d'émergence de cette notion et de ses éventuels corollaires (adhésion, concordance, éducation thérapeutique etc.) ;
- 2) les enjeux sous-jacents à son émergence de cette notion et à sa large diffusion dans les milieux de pratique ;
- 3) les définitions et les mesures produites dans le cadre d'études cliniques ;
- 4) les différents facteurs mis en avant pour expliquer les attitudes des patients vis-à-vis des prescriptions et recommandations soignantes.

Il y aura aussi une comparaison pour faire ressortir les différences entre les pays (et systèmes de santé), les pathologies et les spécialités médicales.

3.2 LA NON-OBSERVANCE (8) (9) (10) (11) (16)

Hippocrate affirmait déjà que «les patients mentent souvent quand ils disent prendre leurs médicaments». Le problème de la non-observance thérapeutique n'est donc pas récent.

3.2.1 Les différentes « non-observances »

La première à laquelle on pense et qui nous intéresse ici est la non-observance **médicamenteuse**. Celle-ci est par défaut mais également par excès (surconsommation de médicaments), phénomène rarement étudié et envisagé.

Pour de nombreuses maladies chroniques telles que le diabète, l'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale,... la non-observance **aux mesures hygiéno-diététiques** (régime allégé en sucres ou hyposodé,...).

Enfin celle à laquelle on pense le moins est la non-observance **au suivi** : assiduité aux rendez-vous de consultation, réalisation des examens complémentaires comme par exemple les prises de sang pour les traitements par AVK (INR).

3.2.2 Les causes de mauvaise observance

Selon un praticien hospitalier (en psychiatrie) : « On aurait tort de croire que le refus de traitement soit toujours injustifié. Parmi les raisons invoquées par les patients certaines sont même bien légitimes. Le manque d'observance n'est pas le seul fait des malades mentaux.

A la question : « pourquoi les malades refusent-ils de prendre leur traitement ? », on pourrait répondre :

- Parce qu'ils n'en ont pas besoin ;
- En raison des effets indésirables incommodes (La présence d'effets secondaires est souvent mentionnée par les malades pour expliquer le refus de prendre la médication psychotrope [...] Certains patients nous disent même souffrir plus du traitement que de leur maladie [...] Heureusement, il importe de le mentionner, beaucoup de progrès ont été réalisés sur le plan pharmacologique depuis ces dix

dernières années, et l'on dispose à présent, pour de nombreuses maladies, de molécules moins dommageables.);

- Par manque d'explication ;
- Parce que le médecin a avec eux une attitude méprisante ;
- Parce qu'on ne propose rien d'autre que le médicament ;
- Parce que la plupart des gens ne prennent pas leurs médicaments ;
- Parce qu'ils sont contre les médicaments ;
- Parce qu'on le leur a conseillé ;
- Parce qu'ils craignent les effets attendus du traitement ;
- Parce qu'ils sont convaincus de ne pas être malade ;
- Parce qu'ils croient qu'on veut les empoisonner. »

Cette liste pourrait ressortir de bien d'autres domaines que celui de la psychiatrie.

L'observance d'une façon générale, dépend de/du :

- L'acceptation de la maladie (dénier)
- L'acceptation du traitement (doute face à la nécessité du traitement)
- La priorité que le patient donne à la prise en charge de sa pathologie (l'ignorance des conséquences de la maladie entraîne un désintérêt pour le traitement)
- La relation de confiance entre le médecin et son patient
- L'âge
- La pathologie psychiatrique associée
- La tolérance du traitement (exemple neuroleptiques : prise de poids, akinésie, etc, ...)
- Ressenti de l'efficacité thérapeutique
- La forme galénique
- Conditionnement inadaptés et insuffisants (ergonomie surtout pour les personnes âgées)
- La durée du traitement (sur les traitements longs, voire que l'on prend « à vie » parfois un sentiment de « ras-le-bol »)
- La complexité du traitement :
 - o polymédication (l'observance thérapeutique diminue avec le nombre de médicaments prescrits)
 - o nombre de prises médicamenteuses journalières (plus il y a de prises plus il y a de risques d'en oublier)
 - o plan de prise
- (parallèlement) Rythme de vie du patient
- L'automédication

La réticence à prendre des médicaments est un phénomène fréquent. En psychiatrie il existe un problème de préjugés vis-à-vis des psychotropes.

3.2.3 Les conséquences d'une mauvaise observance

Ces conséquences diffèrent selon le type de non-observance et selon la pathologie :

- Rechute (surtout en psychiatrie, rejets chez les transplantés, dans le cas de l'épilepsie : réapparition de crises ou augmentation de leur fréquence et/ou intensité)
- Inefficacité thérapeutique
- Risque vital (ex : risque d'insuffisance surrénale aiguë liée au sevrage brutal en corticoïdes)
- Surdosage
- Hospitalisation
- Altération de la qualité de vie (exemple : pilule contraceptive = souvent mauvaise observance chez les adolescentes qui entraîne beaucoup de grossesses non désirées)
- Résistance individuelle au traitement
- Mauvais équilibre ou complications de la maladie (ex : diabète, épilepsie : étude de Gopinath et al. portant sur 200 patients épileptiques, la fréquence des crises était corrélée à une mauvaise observance. Soit que la non-observance entraîne des crises, soit que les crises fassent douter les patients de l'efficacité du traitement et amènent son arrêt.)

Le seuil de non-observance est difficile à définir, variable selon les individus car ils sont différents. Nous ne disposons pas de méthode totalement fiable pour mesurer l'observance.

3.2.4 Les moyens d'évaluation de l'observance

Il existe deux catégories de méthodes :

∴ *Méthodes directes :*

- o Taux sériques du médicament : mais pas disponible pour toutes les molécules et les concentrations peuvent être fortement influencées par les modifications métaboliques d'un patient à l'autre (interaction avec aliments, $\frac{1}{2}$ vie suffisante...). Ne reflète que l'observance des quelques jours avant le dosage. Risque d'augmentation artificielle de l'observance les jours précédant la prise de sang.
- o Taux urinaires
- o Marqueurs (traceurs ajoutés à la molécule) du médicament
- o Mesure de l'effet biologique du traitement (ex : avk)
- o Dosage dans les cheveux ou la sueur

∴ *Méthodes indirectes :*

- o Interrogatoire du patient : par exemple par un questionnaire (figure 4)
- o Interrogatoire de l'entourage
- o Interrogatoire du médecin (moins efficace)
- o Le compte des comprimés (peu fiable)
- o Piluliers électroniques
- o Efficacité thérapeutique
- o Effets cliniques latéraux du traitement (ex : sécheresse buccale = effet anticholinergique sous antidépresseur tricyclique)

ÉVALUATION DE L'OBSERVANCE D'UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

Respect du traitement prescrit : où en est votre patient ?

	Oui	Non
Ce matin avez-vous oublié de prendre votre traitement ?	☐	☐
Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?	☐	☐
Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?	☐	☐
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?	☐	☐
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?	☐	☐
Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?	☐	☐

Girerd X. et al. Évaluation de l'observance par l'interrogatoire au cours du suivi des hypertendus dans des consultations spécialisées - Arch Mal Cœur Vaiss. 2001 Aug ; 94 (8) : 839-42

Comment évaluer le niveau d'observance de votre patient ?

Votre patient répond par oui ou par non à chacune de ces 6 questions.

- **Si votre patient répond non à toutes les questions,**
il est considéré comme un bon observant.
- **Si votre patient répond oui une ou deux fois,**
il est considéré comme non observant mineur.
- **Si votre patient répond oui trois fois ou plus,**
il est considéré comme non observant.

Ce questionnaire est également disponible sur www.ameli.fr
espace Professionnels de santé>Médecins, rubrique Exercer au
quotidien>Prescriptions>La prescription de médicaments.



Figure 4: exemple de questionnaire mis à disposition des médecins par l'assurance maladie pour l'évaluation de l'observance de leurs patients.

3.2.5 La non-observance dans les épilepsies

- Les causes :

Comme nous l'avons déjà vu, l'épilepsie est une maladie chronique. Ce mode chronique indique que le traitement est un traitement « au long cours », il ne suffit pas de prendre un médicament au moment où surviennent les crises comme on le ferait avec un mal de tête.

Ces types de traitements, qui sont quasiment des traitements « à vie » (même s'ils peuvent être modifiés de temps en temps), peuvent parfois lasser les patients qui nous disent, lors de leur visite à la pharmacie, leur « ras-le-bol d'avaler tous ces cachets ». Ce phénomène apparaît d'autant plus chez les personnes âgées qui ont déjà plusieurs médicaments rien que pour l'épilepsie et qui n'ont souvent pas que cela (diabète, hypertension, cholestérol, etc, ...)

Les épileptiques ne font pas tous des crises à la même fréquence. On comprend facilement que le patient qui fait plusieurs crises par semaine oubliera moins facilement de prendre son traitement, et le jugera bien plus nécessaire que le patient qui ne fait des crises que rarement.

De plus les crises ne sont pas forcément très importantes. Par exemple les patients qui ne font « que » des absences ne s'en rendent pas forcément compte et ne comprennent peut-être pas l'utilité du traitement.

L'organe siège des épilepsies est le cerveau. La zone épileptogène diffère selon les patients, selon sa localisation il peut y avoir des manifestations associées à l'épilepsie comme des troubles cognitifs voire même psychiatriques dans certains cas. Ceci peut également expliquer une non-observance totalement involontaire.

- Les conséquences :

Il faut prendre conscience de la dangerosité potentielle d'une crise d'épilepsie.

Tout le monde sera d'accord avec ce fait en voyant un épileptique faire une crise généralisée avec convulsions très impressionnantes. Ce type de crises (mais pas seulement) entraîne des chutes, or en chutant ne serait-ce que de sa hauteur un homme peut se tuer.

L'épilepsie est également responsable de morts subites.

N'importe quelle crise, à partir du moment où il y a rupture de contact avec la réalité peut avoir des conséquences catastrophiques :

- o Pendant une baignade : risque de noyade
- o En conduisant : risque d'accident donc danger pour soi-même mais également pour les autres !
- o En marchant : risque de traumatisme crânien

Et moins catastrophiques mais handicapantes dans la vie de tous les jours :

- o Difficultés à l'école pour les enfants, au niveau des résultats et parfois au niveau de leur intégration avec les autres élèves
- o Au travail ou pour les entretiens d'embauche : quelqu'un qui travaille par exemple « à la chaîne » dans une usine peut gêner l'activité de ses collègues et de l'entreprise s'il vient à faire des crises.
- o ...

D'après l'article suivant, « *Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality* » (16)

Les patients épileptiques ont une mortalité trois fois supérieure au reste de la population.

Une mauvaise observance provoque un manque de contrôle des crises (qui deviennent plus fréquentes, plus intenses, donc plus dangereuses), et par conséquent on peut supposer que cela fait encore augmenter le risque de mortalité des patients non adhérents.

Les patients atteints d'épilepsie peuvent aussi être particulièrement susceptibles de faire face à un risque accru de blessures physiques telles que fractures, traumatismes crâniens, et de brûlures, ainsi que diverses morbidités psychosociales, y compris la dépression et l'anxiété.

- Les méthodes de mesure utilisées : (14)

La littérature sur l'épilepsie ne rapporte pas d'examen exhaustif des méthodes de détermination de l'observance des patients aux traitements médicamenteux, même si certaines études ont étudié une ou plusieurs méthodes spécifiques de détermination de l'observance.

Measure of adherence	Method	Advantages	Disadvantages
Direct Measures			
Plasma or serum antiepileptic drug levels	Blood is drawn at least twice (interval may vary); plasma or serum levels of medication are measured	Commonly used, well understood by clinicians Effective in extreme low adherence situations	Patient factors and drug types can cause measurement variability Less accurate in monotherapy cases
Detection in human hair	Hair medication levels analyzed using gas or liquid chromatography	Less invasive than blood testing	Researchers disagree on effectiveness
Saliva concentration	Saliva samples taken; levels of medication excreted in saliva are measured	Painless Does not require venous access (good for pediatric and geriatric patients) As accurate as blood plasma or serum monitoring	Measurement must be calibrated to individual saliva production and serum/saliva medication ratios
Indirect Measures			
Self-report measures	Patient reports medication adherence through methods such as surveys, interviews	Low cost Not physically invasive Adaptable to target population	No standardized and validated measures exist for epilepsy treatment adherence Can be inaccurate due to patient misperceptions or tendency to give desirable response
Pill counts	Doses monitored through counts of remaining pills or use of an event recorder	Not physically invasive Event recorders measure regularity of dosing	Does not guarantee that medication is taken outside of controlled environment
Appointment attendance	Regularity of attendance at appointments is documented	Easy to collect information Can be related to other adherence behaviors	Tends to be limited term, while epilepsy is lifelong Not proof of proper medication use
Medication refills	Medical/pharmacy records reviewed to see if medication is refilled at appropriate intervals	Easy to collect information in managed care setting Can be correlated to blood serum levels	Difficult to collect information if prescription source is not known Not proof of proper medication use
Seizure frequency	Frequency of seizures is logged over time	Essential indication of degree to which epilepsy is managed	Nonadherent patients may not have frequent seizures

Figure 6: Major direct and indirect measures of adherence to epilepsy medication treatment; their advantages and disadvantages

Les méthodes qui nous intéressent pour notre étude sont une mesure directe : dosage sanguin et une mesure indirecte : un auto-questionnaire.

Pour le dosage le sang est prélevé au moins deux fois et les taux plasmatiques ou sériques de médicaments sont mesurés.

Pour l'auto-évaluation : le patient reporte son observance thérapeutique grâce à des enquêtes, des interviews.

- Les chiffres : (16)

Toujours d'après ce même article, dans un sondage réalisé auprès de patients, 70% des répondants ont déclaré avoir déjà oublié des prises de leur(s) anti-épileptique.

Des études utilisant comme bases de données les réclamations d'assurances ont indiqué qu'environ 30 à 50% des patients souffrant d'épilepsie sont non-adhérents à leur traitement.

Une étude nommée RANSOM : Research on Antiepileptic Non-adherence and Selected Outcomes in Medicaid s'est également basée sur les réclamations d'assurances (étude

rétrospective) provenant des programmes Medicaid de trois états des Etats-Unis d'Amérique (Floride, Iowa, New Jersey).

Cette étude vise à fournir des données, basées sur des preuves, sur l'association entre la non-observance aux anti-épileptiques et la mortalité (et autres conséquences cliniques graves).

Résultats de cette étude :

L'étude comptait 33 658 patients traités dont 26% de non observants. Chez les non-observants, a été observé un risque de mortalité accru de plus du triple par rapport aux observants.

Les périodes de non-observance ont également été associées à une incidence significativement plus élevée d'admissions aux urgences, de séjours à l'hôpital et de fractures que les périodes d'observance.

4 PHARMACO-RESISTANCE ET CHIRURGIE

En dépit de l'efficacité reconnue des quatre antiépileptiques de première génération (phénobarbital, diphényhydantoïne, acide valproïque et carbamazépine) et de l'introduction, depuis 1990, dans la pharmacopée d'une dizaine d'antiépileptiques de seconde génération, 30% des patients épileptiques ne sont pas équilibrés et continuent à présenter des crises sous traitement médical.

Ces épilepsies sont appelées réfractaires ou encore pharmaco-résistantes bien que la définition de ces dernières est probablement plus restrictive vu l'ensemble des nombreuses causes de pseudo-résistance.

4.1 COMMENT DEFINIR LA PHARMACO-RESISTANCE?

(7) (12)

Dans les épilepsies focales comme dans les autres types d'épilepsies, la pharmacorésistance peut être définie en toute simplicité comme la persistance des crises malgré un traitement bien conduit, utilisant des médicaments antiépileptiques à une posologie correcte : c'est l'élément primordial et évident qui transforme la prise en charge thérapeutique d'un patient épileptique d'un problème simple à un problème beaucoup plus complexe. Il est néanmoins nécessaire de préciser qu'une telle définition est volontairement simpliste, en considérant les différents éléments qui peuvent intervenir dans une pharmacorésistance, ou dans le diagnostic de la nature pharmacorésistante d'une épilepsie. Il faut également avoir à l'esprit que la pharmacorésistance, loin d'être une caractéristique absolue, peut souvent, en pratique clinique, être considérée comme relative : elle ne caractérise donc pas systématiquement une épilepsie sévère, voire « catastrophique ».

Identifier une pharmacorésistance est le pré-requis à l'instauration d'une démarche pré-chirurgicale ou à l'inclusion dans les essais médicamenteux portant sur de nouvelles molécules.

4.1.1 Les causes d'échappement thérapeutique

L'existence d'un échec thérapeutique médicamenteux doit amener à se poser un certain nombre de questions. La première est celle de la bonne compliance thérapeutique du patient, la seconde et de loin la plus importante est celle de l'indication du médicament antiépileptique en fonction du diagnostic syndromique avec soit un choix inapproprié du médicament en fonction du type de crises, soit une erreur dans le diagnostic syndromique de départ. S'il s'avère après analyse minutieuse de la situation que le traitement a été bien conduit et que l'on est face à un cas avéré de pharmacorésistance, il faudra alors envisager très rapidement la solution des thérapeutiques alternatives.

4.1.2 Les critères de pharmaco-résistance pour la chirurgie

La pharmaco-résistance est le critère numéro un de sélection pour une opération :

- Les crises doivent se répéter pendant deux ans avant d'envisager une intervention. Ce délai de deux ans peut être raccourci chez l'enfant où une épilepsie grave peut interférer massivement avec le développement cérébral.
- Il n'existe pas de fréquence de crises minimale interdisant la chirurgie. Même si au moins une crise par mois semble pour certains un minimum, cette exigence n'est pas absolue. En pratique, la plupart des patients en ont beaucoup plus. Les patients à crises peu fréquentes nécessitent beaucoup plus de temps (de nombreuses années) pour tester l'efficacité des médicaments antiépileptiques avant de parler de pharmaco-résistance.
- Le nombre de médicaments antiépileptiques à utiliser avant de parler de pharmaco-résistance n'est pas clairement défini. Il est raisonnable d'essayer correctement au moins trois molécules. Il faudra s'assurer que le traitement a été bien conduit par le(s) médecin(s) et bien suivi par le patient.
- L'appréciation du clinicien doit tenir compte des effets indésirables des médicaments antiépileptiques. L'équilibre thérapeutique au prix d'une toxicité intolérable est plus un échec qu'un succès. Chez l'enfant en particulier, à l'âge des acquisitions essentielles, les effets secondaires au long cours doivent être une réelle préoccupation.

En résumé la pharmaco-résistance c'est :

- Persistance de crises
- De nature épileptique certaine
- Suffisamment fréquentes ou invalidantes
- Chez un patient compliant
- Suivant depuis au moins deux ans ...
- ... un traitement antiépileptique correctement prescrit (utilisation préalable en monothérapie séquentielle d'au moins deux médicaments antiépileptiques majeurs de profil pharmacologique différents, et d'au moins une association de deux médicaments pendant une durée suffisante pour permettre d'en apprécier l'efficacité).

Cette définition suppose que les causes de pseudo-résistance ont été éliminées :

- Diagnostic erroné d'épilepsie
- Utilisation d'une thérapeutique inappropriée ou insuffisante
- Pathologies associées ou mauvaise hygiène de vie favorisant la survenue des crises épileptiques
- Mauvaise observance

4.2 LES CRITERES D'ELIGIBILITE A UN TRAITEMENT CHIRURGICAL ⁽¹²⁾

Le traitement chirurgical des EPPR constitue le seul traitement capable de supprimer les crises par l'exérèse des structures corticales primitivement affectées par les décharges épileptiques.

Cela suppose que :

- La preuve a été faite de l'origine univoque des crises (EEG, EEG-vidéo, Pet-scan, IRM, IRM fonctionnelle, ...)
- Leur localisation corticale a été précisément identifiée
- La résection envisagée ne crée pas un déficit neurologique ou cognitif inacceptable
-

Les principes généraux des critères d'éligibilité sont :

- Un diagnostic syndromique ou physiopathologique précis doit être établi dans le but de définir la zone épileptogène, ce qui impose :
 - Un historique détaillé de la maladie
 - Une étude sémiologique rigoureuse des crises
 - Un enregistrement vidéo-EEG de plusieurs crises sous contrôle clinique
 - Un bilan neuropsychologique
 - Une évaluation psychiatrique
 - Une imagerie IRM selon les standards établis

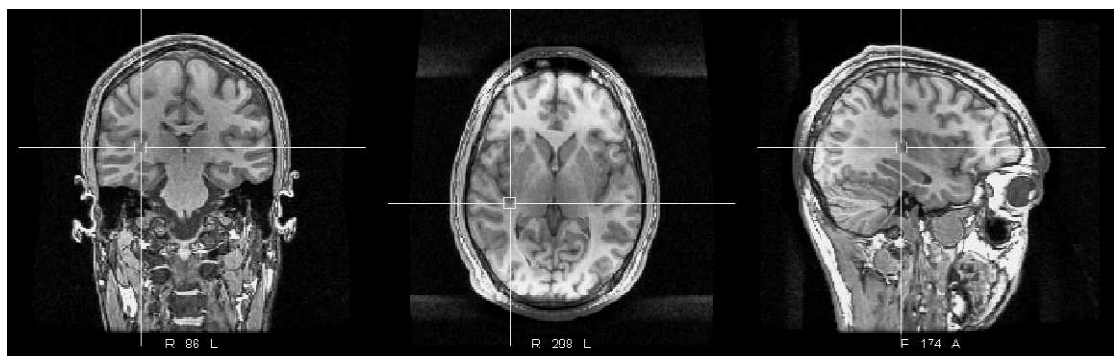


Figure 3: IRM anatomique haute définition selon les trois plans de coupe frontal, transverse et sagittal (de gauche à droite).

- Une stratégie du traitement antiépileptique au long cours. Le traitement d'une EPPR ne se résume pas uniquement au traitement médicamenteux ou chirurgical mais nécessite une prise en charge multidisciplinaire médicale, paramédicale et sociale.

5 L'ETUDE MENEES AU SERVICE DE NEUROLOGIE DU C.H.U. DE NANCY

4.3 POSITION DU PROBLEME ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

(13)

Les patients inclus dans l'étude présentent une épilepsie pharmaco-résistante diagnostiquée par leur neurologue traitant et vont subir une chirurgie puisque les traitements médicamenteux sont insuffisants et que leur cas le permet.

Le sentiment de certains de ces neurologues est le suivant : « si un patient ne prend pas son traitement il le dit. » Mais est-ce vraiment le cas ?

La non-observance dans l'épilepsie, plus encore que pour d'autres pathologies chroniques, peut avoir de graves conséquences dues aux crises qui pourront être plus fréquentes et plus violentes donc plus dangereuses.

Notre but dans cette étude est d'évaluer la prévalence de la non-observance médicamenteuse, à l'aide d'une étude prospective observationnelle, dans un échantillon de patients ayant épilepsie pharmaco-résistante et tenter d'en analyser les causes éventuelles.

Nous tenterons d'apporter des éléments de réponse aux questions suivantes :

- Quelle est la prévalence de l'observance dans notre échantillon de patients ? Comparaison avec les données trouvées dans la littérature.
- Selon les patients, quelles sont les causes de non-observance ? Cette non-observance est-elle le résultat de la pharmaco-résistance de ces patients ou est-ce l'inverse ?
- Les données sont-elles concordantes entre les dosages et les réponses aux questionnaires ?

.

4.4 METHODOLOGIE

4.4.1 Population

- 48 patients (49 dossiers dont 2 appartenant à une seule et même personne)
- recrutés du 24/04/2006 au 15/09/2008
- présentant une épilepsie partielle pharmaco-résistante
- admis à l'hôpital en vue d'un bilan intercritique pré-chirurgical (IRM cérébrale, Bilan neuropsychologique, Tomographie par Emission de Positons cérébrale au FDG, Tomographie par Emission Mono Photonique de perfusion cérébrale)

4.4.2 Variables étudiées (d)

- A l'arrivée à l'hôpital :
 - o les patients ont rempli un questionnaire (Figure 5) sur la connaissance qu'ils ont de leur maladie et leur observance médicamenteuse.
 - o le médecin a rempli la fiche médicale du patient : type de crises, fréquence des crises, type d'épilepsie, etc... (Figure 6)
 - o une prise de sang a été faite afin de doser les médicaments de leur traitement au début du séjour (le dosage du lundi reflète la concentration habituelle liée à la prise du médicament à la maison). (Tableau 1)
 - o bilan des fonctions rénale et hépatique : mesure de l'urée et de la créatinine plasmatiques pour évaluer la fonction rénale, mesure des ASAT et ALAT pour la fonction hépatique.
- Tout au long de la semaine :
 - o Le traitement des patients a été administrés par l'équipe d'infirmières aux horaires prévus, ils étaient donc en condition d'observance optimale. (Figure 7)

- A la fin du séjour à l'hôpital :
 - o nouvelle prise de sang afin de redoser les médicaments (dosage du vendredi à la même heure et sans modification du traitement habituel mesure la concentration des médicaments en situation d'observance optimale (qui servira de référence).
- Une fois ces données récoltées elles ont été triées, remises en forme (grâce au logiciel Microsoft Excel) afin d'être analysées à l'aide de logiciels statistiques. Nous verrons plus loin (dans la partie résultats) quels ont été les tests utilisés.

Tableau 1: Liste des antiépileptiques dosés pour l'étude, méthodes utilisées et laboratoires concernés

Anti-épileptiques dosés	Méthode de dosage	Laboratoire
• ALEPSAL® (phénobarbital)	Immuno-enzymologie	CHU de Nancy Hôpital central
• DEPAKINE CHRONO® (acide valproïque)	Immuno-enzymologie	CHU de Nancy Hôpital central
• EPITOMAX® (Topiramate)	Chromatographie liquide par spectrométrie de masse	CHU de Limoges Hôpital Dupuytren
• KEPPRA® (levetiracetam)	Chromatographie gazeuse avec détection par ionisation de flamme	CHU de Nancy Hôpital central
• LAMICTAL® (lamotrigine)	Chromatographie liquide par spectrométrie UV à barrette de diodes	CHU de Limoges Hôpital Dupuytren puis CHU de Reims Hôpital Maison blanche
• RIVOTRIL® (clonazepam)	Chromatographie liquide - UV	CHU de Nancy Hôpital central
• TEGRETOL® (carbamazépine)	Immuno-enzymologie	CHU de Nancy Hôpital central
• TRILEPTAL® (MHD: métabolite)	Chromatographie liquide haute performance	Hôpital Saint-Vincent de Paul PARIS
• URBANYL® (clobazam et norclobazam)	Chromatographie liquide haute performance	Laboratoire de pharmacologie de la faculté de médecine de Nancy
• VALIUM® (diazepam, nordazepam et oxazepam)	Chromatographie liquide haute performance	Laboratoire de pharmacologie de la faculté de médecine de Nancy

N° de questionnaire : 06
Initiales du patient : _____

Date :

Ce questionnaire est totalement anonyme. Merci de bien vouloir répondre aux questions le plus franchement possible afin de nous permettre de réaliser au mieux cette étude.

Questions à propos du traitement :

Quels sont les noms de vos médicaments ?				
Pourquoi vous ont-ils été prescrits ?				
Combien de fois par jour prenez-vous ces médicaments ?				
Quand les prenez-vous dans la journée ?				
Quelle est selon vous l'efficacité de ces médicaments? 1= très bonne 2= moyenne 3= faible				

Questions d'évaluation de l'observance :

- La plupart des gens oublient occasionnellement de prendre leur médicament. Cela vous est-il déjà arrivé ?

Jamais Pratiquement jamais ☐ Parfois ☐ Souvent ☐

- Êtes-vous attentif à l'heure à laquelle vous devez prendre vos médicaments ?

OUI NON ☐

- Si parfois vous ne vous sentez pas bien, arrêtez-vous de prendre vos médicaments ?

OUI ☐ NON

- La semaine dernière, combien de fois n'avez-vous pas pris vos médicaments ?

.....

- Y a-t-il un médicament que vous n'avez pas pris depuis le week-end dernier ?

OUI ☐ NON

Si oui, lequel ?

.....

- Durant les trois derniers mois, combien de jours n'avez-vous pris aucun médicament ?

.....

N° de questionnaire : 06 _ _ _ Date _ _ _ _
Initiales du patient : _ _ _ _

- Quand vous vous sentez mieux, arrêtez-vous parfois de prendre votre médicament ?
OUI ☐ NON ☐

- Avez-vous ressenti, le mois dernier, des effets indésirables avec vos médicaments ?
OUI ☐ NON ☐

Si oui, de quelles natures étaient-ils ?

- Ces effets indésirables vous ont-ils conduit à supprimer certaines prises ?
OUI ☐ NON ☐

- Si, depuis la dernière consultation, il vous est arrivé de ne pas prendre votre médicament tous les jours, indiquez nous les raisons :

- ☐ Vous n'aviez plus de médicaments.
- ☐ Certains jours vous vous sentez bien et vous n'en ressentez pas le besoin.
- ☐ Parfois vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien.
- ☐ Certains jours vous n'êtes pas convaincu de la nécessité du traitement.
- ☐ Les effets indésirables de ce médicament vous gênent.
- ☐ Pour une autre raison. Préciser :

.....
.....

Figure 5: Questionnaire rempli par les patients à l'entrée à l'hôpital.

Initiales du patient : _____
N° : 06__

QUESTIONNAIRE POUR PERSONNES EPILEPTIQUES PHARMACO-RESISTANTES ETUDE DE L'OBSERVANCE

Fiche médicale à remplir par le médecin

Sexe : féminin ☐ masculin ☐

Âge :

Âge de début de la maladie :

Type(s) de crise(s) :

Partielle ☐ Généralisée ☐ les deux ☐

Diagnostic syndromique :

Diagnostic étiologique :

Date de la dernière crise :

Quelle est la fréquence des crises ?

- Partielles :
- Généralisées :

Traitement en cours. (Traitement anti-épileptique et autres)

-
-
-
-
-

Date :

Figure 6: Fiche médicale

Date :

N° : 06__

Initiales du patient : _ _ _ _

FICHE INFIRMIERE ...

Lundi :

- Heure et date de la dernière prise de chaque médicament :

Médicaments et posologie	Date de la dernière prise	Heure de la dernière prise	Dose de la dernière prise

- Heure du prélèvement :
- Délai entre la dernière prise de médicaments et le prélèvement :

Vendredi :

- Heure et date de la dernière prise de chaque médicament :

Médicaments et posologie	Date de la dernière prise	Heure de la dernière prise	Dose de la dernière prise

- Prélèvement en respectant le même délai entre la prise de médicaments et le prélèvement (+/- 30 min) que le lundi.
Heure du prélèvement :

Figure 7: Fiche remplie par les infirmières (horaires de prises des traitements et des prélèvements sanguins)

4.4.3 Méthodologie statistique (15) (e)

Le premier problème à résoudre pour permettre l'étude statistique des résultats des dosages était de définir un seuil à partir duquel on pourrait parler de non-observance.

Le dosage à J5 faisant suite à cinq jours d'observance optimale il a été choisi comme valeur de référence (nous avons donc une référence par patient).

Pour définir ce seuil il nous fallait connaître les incertitudes de mesures, pour cela j'ai contacté les laboratoires qui avaient effectué les différents dosages.

Les incertitudes moyennes communiquées par molécule sont les suivantes :

- Lamotrigine : 6,87%
- Topiramate : 9,47%

Ces deux molécules sont les seules pour lesquelles on m'a transmis les incertitudes de notre étude uniquement (et dossier par dossier).

- Acide valproïque : 3,58%
- Carbamazépine : 4,17%
- Phénobarbital : 5,22%
- Clonazepam : 9,62%
- Levetiracetam : 13,26%
- Autres benzodiazépines (Clobazam et Diazépam) : 5%

Pour le trileptal je n'ai pas obtenu de réponse. Mais on m'a juste précisé que l'incertitude maximale en CLHP était de 20%.

Comme pour les autres incertitudes il s'agissait de moyennes obtenues au laboratoire sur un ensemble de mesures sortant du cadre de l'étude, et, comme nous savons que de nombreux facteurs peuvent influencer sur le métabolisme des médicaments (notamment le changement d'alimentation dû au séjour à l'hôpital), nous avons décidé de fixer le seuil à 20%.

Ainsi nous perdons peut-être en sensibilité mais nous sommes quasiment certains que les valeurs dépassant ce seuil ne sont pas le fait d'une variation due à une modification du métabolisme mais bien à une mauvaise observance.

Nous avons donc calculé deux valeurs :

- Valeur du dosage à J5 – 20% de cette valeur
- Valeur du dosage à J5 + 20% de cette valeur

Celles-ci définissent les bornes au-delà desquelles on parlera de non-observance.

Exemple :

Patient	Médicaments dosés	Dosage J1 mg/L	Dosage J5 mg/L	A : Dosage J5 - 20%	B : Dosage J5 + 20%	Obs
1	TEGRETOL® (carbamazépine)	10,60	10,70	8,56	12,84	0
1	EPITOMAX® (topiramate)	5,00	2,20	1,76	2,64	1

Pour que le patient soit considéré comme observant il faut donc que la valeur du dosage à J1 soit comprise entre A et B.

Pour le Tégrétol® c'est le cas, mais pour l'Epitomax® non.

A chaque dosage pour lequel $A \leq J1 \leq B$ la ligne on a attribué la valeur 0 = observant, et, lorsque $J1 < A$ ou $B < J1$, la valeur 1 = non observant.

Pour chaque patient ayant plusieurs médicaments on a fait la somme de la colonne Obs :

- Si le patient obtenait un total de 0 il était considéré comme totalement observant.
- Si le patient obtenait un total de 1 ou plus il était considéré comme non-observant (soit partiel soit total mais nous n'avons pas séparé les 2).

Nous avons donc pu calculer le pourcentage de patients observants dans notre échantillon (pour la suite nous parlerons de résultat d'observance / voir chapitre résultats).

Comme nous avons également les pourcentages des réponses aux différentes questions du questionnaire patient nous avons trouvé intéressant de voir si ces derniers étaient concordants avec les pourcentages d'observance obtenus grâce aux dosages.

Etant donné les demi-vies relativement courtes de la plupart des anti-épileptiques nous avons jugé pertinent de regarder la concordance entre le résultat d'observance et :

- la question n°5 : Y a-t-il un médicament que vous n'avez pas pris depuis le week-end dernier ?

- la question n°4 : La semaine dernière, combien de fois n'avez-vous pas pris vos médicaments ?

Etant donné que la possibilité de réponse doit être binaire nous avons regroupé les réponses « 0 » d'un côté contre toutes les autres réponses de l'autre côté.

- La question n°10 : Si, depuis la dernière consultation, il vous est arrivé de ne pas prendre votre médicament tous les jours, indiquez nous les raisons.

Ici nous avons regroupé tous les patients n'ayant pas donné de réponse car ils considèrent avoir toujours pris tous leurs médicaments, contre tous ceux qui ont coché une réponse.

Pour cela nous avons utilisé le test de concordance Kappa.

Nous avons décidé de limiter ce test aux individus pour lesquels nous avons toutes les données : dosages et questionnaire ce qui nous amène à un échantillon de 40 patients sur les 48 de départ.

Principe du test :

Il s'agit ici de comparer les résultats d'observance d'une même personne par deux méthodes différentes : d'un côté l'auto-questionnaire et de l'autre les dosages.

Pour le questionnaire, comme pour les dosages, les résultats sont soit positifs (observant) soit négatifs (non-observant).

Ainsi, quatre combinaisons de résultats apparaissent:

- a : résultat positif aux dosages et positif au questionnaire
- b : résultat positif aux dosages et négatif au questionnaire
- c : résultat négatif aux dosages et positif au questionnaire
- d : résultat négatif aux dosages et négatif au questionnaire

		Questionnaire		
		Positif	Négatif	
Dosages	Positif	a	b	n_1
	Négatif	c	d	n_2
		n_3	n_4	N

On note:

- n_1 , l'ensemble des résultats positifs lors des dosages
- n_2 , l'ensemble des résultats négatifs lors des dosages
- n_3 , l'ensemble des résultats positifs lors du questionnaire
- n_4 , l'ensemble des résultats négatifs lors du questionnaire
- N , l'ensemble de tous les résultats

Les résultats concordent lorsque les deux interprétations amènent à la même conclusion ; c'est le cas dans les situations a et d. La comparaison de la fréquence de ces résultats concordants par rapport à l'ensemble des résultats permet d'obtenir la proportion de réponses concordantes observée (P_o).

$$P_o = \frac{a+d}{N}$$

Toutefois, une partie de la concordance observée est en fait due au hasard; c'est la concordance aléatoire ou la proportion de résultats concordant par chance (P_c). Cette proportion correspond au rapport entre la somme des produits marginaux des résultats concordants et le carré du nombre total de résultats.

$$P_c = \frac{n_1 \cdot n_3 + n_2 \cdot n_4}{N^2}$$

L'index Kappa (κ), qui quantifie le niveau de concordance réel entre des résultats, est déterminé en tenant compte des concordances observée et aléatoire.

$$\kappa = \frac{P_o - P_c}{1 - P_c}$$

Plus la valeur de l'index Kappa se rapproche de 1, plus la concordance des résultats est importante. Celle-ci est qualifiée par différents adjectifs en fonction de la valeur de l'index Kappa.

Accord	Index Kappa
Excellent	$\geq 0,80$
Bon	$0,60 \leq \kappa < 0,80$
Moyen	$0,40 \leq \kappa < 0,60$
Médiocre	$0,20 \leq \kappa < 0,40$
Mauvais	$0 \leq \kappa < 0,20$
Exécrable	< 0

4.5 RESULTATS DE L'ETUDE

4.5.1 Description de la population :

- nombre de patients = 48
- patients pour lesquels des dosages ont été effectués (et les résultats récupérés) = 44
- âge : de 14 à 63 ans
- âge moyen = 33ans
- 25 femmes pour 23 hommes

4.5.2 Fiche médicale :

- nombre de patients = 48
- âge de début de la maladie :
- type de crises :
 - o 17 patients soit 35,4% présentent des crises partielles
 - o 1 patient soit 2,1% présente des crises généralisées
 - o 29 patients soit 60,4% présentent les 2 types de crises
 - o 1 patient soit 2,1% présente des crises de type indéterminé
- Diagnostic syndromique :
 - o 52,1% d'épilepsies partielles temporales
 - o 10,4% d'épilepsies partielles indéterminées
 - o 6,3% d'épilepsies partielles occipito-temporales
 - o 31,2% : autres
- Diagnostic étiologique :
 - o 25% : indéterminés
 - o 22,9% : sclérose hippocampique
 - o 22,9% : cryptogénique
 - o 29,2% : autres

- Date de la dernière crise :
 - o 24 : ≤ 1 semaine soit 50%
 - o 10 : 1 semaine $< x < 1$ mois soit 20,8%
 - o 5 : 1 mois $\leq x < 6$ mois soit 10,4%
 - o 1 : ≥ 6 mois soit 2,1%
 - o 8 : indéterminé soit 16,7%

- Fréquence des crises partielles :
 - o 1 : aucune, soit 2,1%
 - o 0 : $\leq 1/\text{an}$, soit 0%
 - o 4 : $1/\text{an} < x < 1/\text{mois}$, soit 8,3%
 - o 19 : $1/\text{mois} \leq x < 1/\text{semaine}$, soit 39,6%
 - o 21 : $\geq 1/\text{semaine}$, soit 43,8%
 - o 3 : indéterminée, soit 6,3%

- Fréquence des crises généralisées :
 - o 13 : aucune, soit 27,1%
 - o 16 : $\leq 1/\text{an}$, soit 33,3%
 - o 9 : $1/\text{an} < x < 1/\text{mois}$, soit 18,8%
 - o 3 : $1/\text{mois} \leq x < 1/\text{semaine}$, soit 6,3%
 - o 2 : $\geq 1/\text{semaine}$, soit 4,2%
 - o 5 : indéterminée, soit 10,4%

4.5.3 Questionnaire de connaissance et d'évaluation de leur traitement : (43 questionnaires récupérés)

- Seules 5 personnes ne connaissent pas le nom de leurs médicaments
- Efficacité du traitement :
 - o Faible = 4/43 soit 9,3%
 - o Moyenne = 25/43 soit 58,1%
 - o Très bonne = 12/43 soit 28%
 - o 1 patient a répondu « entre moyenne et très bonne » soit 2,3%
 - o Sans réponse = 1/43 soit 2,3%
- Quelques patients ne savent pas à quoi leur sert leur traitement (7/43 dont 2 ne se sont trompés que pour 1 médicament sur 2) mais beaucoup (36/43 soit 83,7%) d'autre le savent et sont parfois très précis dans leur réponse.

- Nombre de prises et moment des prises : parfois un peu confus

4.5.4 Questionnaire sur leur observance : (43 questionnaires récupérés)

- Q1 : La plupart des gens oublient occasionnellement de prendre leur médicament. Cela vous est-il déjà arrivé ?
 - o 19 « jamais » soit 44,2%
 - o 11 « pratiquement jamais » soit 25,6%
 - o 12 « parfois » soit 27,9%
 - o 1 sans réponse soit 2,3 %
- Q2 : Etes-vous attentif à l'heure à laquelle vous devez prendre vos médicaments ?
 - o 32 « oui » soit 74,4%
 - o 10 « non » soit 23,3%
 - o 1 sans réponse soit 2,3 %
- Q3 : Si parfois vous ne vous sentez pas bien, arrêtez-vous de prendre vos médicaments ?
 - o 42 « non » soit 97,7%
 - o 1 « oui » soit 2,3%
- Q4 : La semaine dernière, combien de fois n'avez-vous pas pris vos médicaments ?
 - o 36 « 0 » soit 83,7%
 - o 3 « 1 » soit 7,0%
 - o 4 sans réponse ou « je ne sais pas » soit 9,3%
- Q5 : Y a-t-il un médicament que vous n'avez pas pris depuis le week-end dernier ?
 - o 1 « oui » soit 2,3%
 - o 42 « non » soit 97,7%
- Q6 : Durant les 3 derniers mois, combien de jours n'avez-vous pris aucun médicament ?
 - o 35 « 0 » soit 81,4%
 - o 1 « 1 » soit 2,3%
 - o 2 « 2 » soit 4,7%

- o 1 « 4 » soit 2,3%
 - o 1 « 8 » soit 2,3%
 - o 3 « j e ne sais plus » ou sans réponse soit 7,0%
- Q7 : Quand vous vous sentez mieux, arrêtez-vous parfois de prendre vos médicaments ?
 - o 43 « non » soit 100%
 - Q8 : Avez-vous ressenti, le mois dernier, des effets indésirables avec vos médicaments ?
 - o 16 « oui » soit 37,2%
 - o 27 « non » soit 62,8%
 - Q9 : Ces effets indésirables vous ont-ils conduit à supprimer certaines prises ?
 - o 39 « non » soit 90,7%
 - o 4 sans réponse soit 9,3%
 - Q10 : Si, depuis la dernière consultation, il vous est arrivé de ne pas prendre votre médicament tous les jours, indiquez nous les raisons :
 - o 2 « Vous n'aviez plus de médicaments » soit 4,65%
 - o 2 « Certains jours vous vous sentez bien et vous n'en ressentez pas le besoin » soit 4,65%
 - o 0 « Parfois vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien »
 - o 2 « Certains jours vous n'êtes pas convaincu de la nécessité du traitement » soit 4,65%
 - o 2 « Les effets indésirables de ce médicament vous gênent » soit 4,65%
 - o 6 « Pour une autre raison » soit 14,0%
 - o 29 sans réponse soit 67,4%

4.5.5 Cas particulier :

Le patient 15 et le patient 19 ne sont qu'une seule et même personne.

En effet lors de sa première hospitalisation il avait subi un sevrage de traitement mais il avait également rempli le questionnaire, il était donc intéressant de regarder la reproductibilité des réponses.

- o Hospitalisation n°1 : 09/10/2006 au 14/10/2006
- o Hospitalisation n°2 : 22/01/2007 au 27/01/2007

Date	1) Nom des médicaments?	2) Pourquoi sont-ils prescrits?	3) Combien de fois par jour sont-ils pris?	4) Quand sont-ils pris dans la journée?	5) Efficacité?
09/10/06	Keppra	Epilepsie	4	matin et soir	moyenne
	Lamictal	Epilepsie	2	matin et soir	moyenne
22/01/07	Keppra	Epilepsie	4	matin	très bonne
	Lamictal	Epilepsie	2	matin	très bonne
	Lyrica	Epilepsie	2	matin	moyenne

Date	Q1) La plupart des gens oublient occasionnellement de prendre leur médicament. Cela vous est-il déjà arrivé?	Q2) Etes-vous attentif à l'heure à laquelle vous devez prendre vos médicaments?	Q3) Si parfois vous ne vous sentez pas bien, arrêtez-vous de prendre vos médicaments?	Q4) La semaine dernière, combien de fois n'avez-vous pas pris vos médicaments?	Q5) Y a-t-il un médicament que vous n'avez pas pris depuis le weekend dernier?
06/10/06	Parfois	Non	sans réponse	0	Non
22/01/07	Parfois	Non	Non	1	Non

Date	Q6) Durant les trois derniers mois, combien de jours n'avez-vous pris aucun médicament?	Q7) Quand vous vous sentez mieux, arrêtez-vous parfois de prendre votre médicament?	Q8) Avez-vous ressenti, le mois dernier, des effets indésirables avec vos médicaments?	Q9) Ces effets indésirables vous ont-ils conduit à supprimer certaines prises?	Q10) Si, depuis la dernière consultation, il vous est arrivé de ne pas prendre votre médicament tous les jours, indiquez nous les raisons:
06/10/06	4	non	oui	sans réponse	Certains jours vous vous sentez bien et vous n'en ressentez pas le besoin
22/01/07	4	non	non	non	sans réponse

On peut se rendre compte qu'un même patient peut donner deux réponses différentes à seulement quelques mois d'intervalle à propos de l'efficacité de médicaments identiques. Mais surtout à travers deux questions différentes dans le même questionnaire, il peut se contredire, donc que faut-il croire ? Peut-on considérer les réponses au questionnaire comme valables ?

4.5.6 Dosages : (dosages récupérés pour 44 patients)

- Résultats exploitables :

Patient	Sexe	Age	Médicaments dosés	dose quotidienne mg/j	Dosage J1 mg/L	Dosage J5 mg/L
1	M	34	TEGRETOL® (carbamazépine)	1000	10,6	10,7
1	M	34	EPITOMAX® (Topiramate)	200	5,0	2,2
2	F	61	RIVOTRIL® (clonazepam)	4,4	0,075	0,084
2	F	61	URBANYL® (clobazam)	80	1,56	1,19
2	F	61	URBANYL® (norclobazam)	80	4,94	3,9
4	M	19	TRILEPTAL® (MHD: métabolite)	1800	38,8	38,0
4	M	19	DEPAKINE CHRONO® (acide valproïque)	1250	102	81
5	F	41	LAMICTAL® (lamotrigine)	400	4,20	4,80
5	F	41	TRILEPTAL® (MHD: métabolite)	1400	36,4	33,2
6	M	47	KEPPRA® (levetiracetam)	3000	22,0	19,7
6	M	47	LAMICTAL® (lamotrigine)	400	7,00	5,20
6	M	47	EPITOMAX® (Topiramate)	200	5,7	3,2
6	M	47	URBANYL® (clobazam)	30	0,34	0,35
6	M	47	URBANYL® (norclobazam)	30	0,71	0,77
7	M	44	ALEPSAL® (phénobarbital)	150	36,2	36,7
7	M	44	DEPAKINE CHRONO® (acide valproïque)	3000	74	65
7	M	44	LAMICTAL® (lamotrigine)	200	3,10	3,20
8	M	17	TRILEPTAL® (MHD: métabolite)	600	6,9	6,9
8	M	17	EPITOMAX® (Topiramate)	600	12,6	9,9
9	M	37	KEPPRA® (levetiracetam)	2000	25,0	23,2
10	F	17	KEPPRA® (levetiracetam)	2000	21,8	20,5
10	F	17	LAMICTAL® (lamotrigine)	200	7,90	3,40
11	F	28	TRILEPTAL® (MHD: métabolite)	1200	19,5	20,8
11	F	28	EPITOMAX® (Topiramate)	200	4,8	3,2
12	M	30	EPITOMAX® (Topiramate)	300	5,6	5,1
12	M	30	ALEPSAL® (phénobarbital)	100	15,6	16,3
12	M	30	TRILEPTAL® (MHD: métabolite)	900	10,6	9,7
13	F	25	EPITOMAX® (Topiramate)	100	5,0	3,5

13	F	25	KEPPRA® (levetiracetam)	3000	30,5	31,0
14	F	63	ALEPSAL® (phénobarbital)	100	23,1	20,7
14	F	63	KEPPRA® (levetiracetam)	300	30,9	27,8
14	F	63	TRILEPTAL® (MHD: métabolite)	1200	16,9	16,4
14	F	63	URBANYL® (clobazam)	20	0,16	0,15
14	F	63	URBANYL® (norclobazam)	20	1,74	1,62
16	F	29	KEPPRA® (levetiracetam)	3000	20,0	16,0
17	M	52	EPITOMAX® (Topiramate)	250	6,7	7,5
17	M	52	DEPAKINE CHRONO® (acide valproïque)	1000	75	76
18	F	34	LAMICTAL® (lamotrigine)	550	5,97	5,70
18	F	34	EPITOMAX® (Topiramate)	200	3,2	3,6
18	F	34	TEGRETOL® (carbamazépine)	800	9,5	10,8
18	F	34	URBANYL® (clobazam)	30	0,18	0,35
18	F	34	URBANYL® (norclobazam)	30	2,03	1,62
19	M	27	LAMICTAL® (lamotrigine)	400	9,34	12,9
19	M	27	KEPPRA® (levetiracetam)	2000	35,3	25,0
20	F	42	EPITOMAX® (Topiramate)	400	14,3	12,4
20	F	42	LAMICTAL® (lamotrigine)	400	5,50	4,60
21	F	23	TRILEPTAL® (MHD: métabolite)	900	17,6	18,2
22	F	27	EPITOMAX® (Topiramate)	150	2,9	2,8
22	F	27	TEGRETOL® (carbamazépine)	800	12,0	8,9
23	M	24	LAMICTAL® (lamotrigine)	400	9,10	7,57
23	M	24	RIVOTRIL® (clonazepam)	6	0,045	0,056
23	M	24	KEPPRA® (levetiracetam)	2000	12,7	13,5
23	M	24	TEGRETOL® (carbamazépine)	1600	12,0	9,6
24	F	22	EPITOMAX® (Topiramate)	400	6,3	7,5
24	F	22	TEGRETOL® (carbamazépine)	800	9,3	9,5
25	M	32	TEGRETOL® (carbamazépine)	400	3,6	3,1
25	M	32	KEPPRA® (levetiracetam)	1500	5,3	8,6
26	F	27	URBANYL® (clobazam)	30	0,24	0,37
26	F	27	URBANYL® (norclobazam)	30	2,15	2,89
26	F	27	KEPPRA® (levetiracetam)	1200	25,1	17,3
27	M	26	LAMICTAL® (lamotrigine)	500	3,23	5,46
27	M	26	TEGRETOL® (carbamazépine)	1600	14,4	12,0
29	M	46	KEPPRA® (levetiracetam)	2000	23,0	22,7
29	M	46	LAMICTAL® (lamotrigine)	200	2,33	1,88
29	M	46	TRILEPTAL® (MHD: métabolite)	900	14,6	13,9

30	F	24	LAMICTAL® (lamotrigine)	200	6,70	4,63
30	F	24	KEPPRA® (levetiracetam)	2000	13,3	26,7
30	F	24	URBANYL® (clobazam)	10	0,41	0,40
30	F	24	URBANYL® (norclobazam)	10	1,02	0,93
31	F	42	KEPPRA® (levetiracetam)	1000	24,6	26,9
32	F	40	KEPPRA® (levetiracetam)	1000	8,6	9,5
32	F	40	TEGRETOL® (carbamazépine)	1000	7,2	6,6
32	F	40	DEPAKINE CHRONO® (acide valproïque)	700	56	64
32	F	40	ALEPSAL® (phénobarbital)	100	19,8	18,3
33	M	31	URBANYL® (clobazam)	10	0,10	0,10
33	M	31	URBANYL® (norclobazam)	10	0,43	0,41
33	M	31	TEGRETOL® (carbamazépine)	1000	9,4	10,1
33	M	31	DEPAKINE CHRONO® (acide valproïque)	1000	41	45
33	M	31	KEPPRA® (levetiracetam)	2500	9,6	10,7
34	M	27	TEGRETOL® (carbamazépine)	1000	8,8	7,9
34	M	27	KEPPRA® (levetiracetam)	2000	17,6	17,2
35	M	44	TEGRETOL® (carbamazépine)	1600	13,7	13,3
35	M	44	DEPAKINE CHRONO® (acide valproïque)	2000	67	68
36	F	30	KEPPRA® (levetiracetam)	2000	20,7	19,0
36	F	30	TRILEPTAL® (MHD: métabolite)	1200	23,8	20,9
37	M	14	LAMICTAL® (lamotrigine)	200	7,2	4,8
37	M	14	KEPPRA® (levetiracetam)	2000	26,9	22,3
38	F	26	TEGRETOL® (carbamazépine)	1600	11,3	13,2
39	F	25	TRILEPTAL® (MHD: métabolite)	1200	32,0	27,5
40	M	16	TEGRETOL® (carbamazépine)	1600	12,5	12,1
40	M	16	RIVOTRIL® (clonazepam)	8	0,050	0,044
40	M	16	LAMICTAL® (lamotrigine)	550	4,5	3,4
41	M	36	URBANYL® (clobazam)	20	0,08	0,1
41	M	36	URBANYL® (norclobazam)	20	0,63	0,57
41	M	36	TEGRETOL® (carbamazépine)	1600	11,1	9,2
42	M	26	TRILEPTAL® (MHD: métabolite)	900	16,4	16,2
43	F	36	KEPPRA® (levetiracetam)	2000	20,6	20,0
44	F	32	KEPPRA® (levetiracetam)	2000	23,9	22,1
46	M	42	VALIUM® (diazepam)	10	0,09	0,12
46	M	42	VALIUM® (nordazepam)	10	0,29	0,34
46	M	42	VALIUM® (oxazepam)	10	0,12	0,09
46	M	42	LAMICTAL® (lamotrigine)	600	5,3	4,3

46	M	42	TEGRETOL® (carbamazépine)	1600	6,9	8,7
47	F	17	KEPPRA® (levetiracetam)	2000	11,4	6,4
47	F	17	TEGRETOL® (carbamazépine)	800	9,4	10,4
47	F	17	EPITOMAX® (Topiramate)	350	6,2	3,5
48	F	59	LAMICTAL® (lamotrigine)	600	11,1	8,1
48	F	59	EPITOMAX® (Topiramate)	200	8,2	8,7
48	F	59	URBANYL® (clobazam)	20	0,29	0,28
48	F	59	URBANYL® (norclobazam)	20	0,70	0,66

Nombre total de dosages exploitables = 110

- Résultats non exploitables :

Patient	Sexe	Age	Médicaments dosés	dose quotidienne mg/j	Dosage J1 mg/L	Dosage J5 mg/L
3	M	52	KEPPRA® (levetiracetam) LAMICTAL® (lamotrigine) RIVOTRIL® (clonazepam)	2000 400 2	Sorti contre avis médical	
7	M	44	ALEPSAL® (phénobarbital) RIVOTRIL® (clonazepam) DEPAKINE CHRONO® (acide valproïque) LAMICTAL® (lamotrigine)	150 3 3000 200	36,2 0,014 74 3,10	36,7 < 0,010 65 3,20
15	M	27	KEPPRA® (levetiracetam) LAMICTAL® (lamotrigine)	2000 400	24,6 6,72	Sevrage traitement
24	F	22	URBANYL® (clobazam) URBANYL® (norclobazam) EPITOMAX® (Topiramate) TEGRETOL® (carbamazépine)	20 400 800	dosage manquant dosage manquant 6,3 9,3	0,10 1,36 7,5 9,5
28	F	23	URBANYL® (clobazam) URBANYL® (norclobazam) KEPPRA® (levetiracetam)	5 1500	dosage manquant dosage manquant 10,8	0,070 0,106 dosage manquant
32	F	40	KEPPRA® (levetiracetam) RIVOTRIL® (clonazepam) TEGRETOL® (carbamazépine) DEPAKINE CHRONO® (acide valproïque) GARDENAL® (phénobarbital)	1000 1,5 1000 700 100	8,6 < 0,010 7,2 56 19,8	9,5 < 0,010 6,6 64 18,3
33	M	31	TRILEPTAL® (MHD: métabolite) URBANYL® (clobazam) URBANYL® (norclobazam) TEGRETOL® (carbamazépine) DEPAKINE CHRONO® (acide valproïque) KEPPRA® (levetiracetam)	300 10 1000 1000 2500	< 2,0 0,10 0,43 9,4 41 9,6	< 2,0 0,10 0,41 10,1 45 10,7
37	M	14	LAMICTAL® (lamotrigine) TRILEPTAL® (MHD: métabolite) KEPPRA® (levetiracetam)	200 600 2000	7,2 dosage manquant 26,9	4,8 27,6 22,3
42	M	26	VALIUM® (diazepam) VALIUM® (nordazepam) KEPPRA® (levetiracetam) TRILEPTAL® (MHD: métabolite)	20 1000 900	dosage manquant dosage manquant < 5,0 16,4	0,5 0,75 10,5 16,2
45	F	15	changement de traitement			
47	F	17	KEPPRA® (levetiracetam) TEGRETOL® (carbamazépine) EPITOMAX® (Topiramate) RIVOTRIL® (clonazepam)	2000 800 350 0,8	11,4 9,1 6,2 < 0,010	6,4 10,4 3,5 < 0,010
49	M	35	TRILEPTAL® (MHD: métabolite)	900	Ne prenait pas son traitement	

Légende :

xxxx	= donnée non exploitable
3	= Patient non retenu pour l'étude des dosages

Comme cela a déjà été vu le patient 15 et le patient 19 ne font qu'un. Suite au sevrage de traitement ce dernier est revenu en bilan inter-critique quelques mois après sa première visite.

4.5.7 Statistiques comparatives : (Calcul de l'observance / Tests de concordance sur 40 patients)

o Résultats d'observance :

Patient	Médicaments dosés	Dosage J1 mg/L	Dosage J5 mg/L	A	B	Obs = 0 Nobs = 1	Non obs tot
1	TEGRETOL® (carbamazépine)	10,600	10,700	8,560	12,840	0	1
1	EPITOMAX® (Topiramate)	5,000	2,200	1,760	2,640	1	
2	RIVOTRIL® (clonazepam)	0,075	0,084	0,067	0,101	0	2
2	URBANYL® (clobazam)	1,560	1,190	0,952	1,428	1	
2	URBANYL® (norclobazam)	4,940	3,900	3,120	4,680	1	
4	TRILEPTAL® (MHD: métabolite)	38,800	38,000	30,400	45,600	0	1
4	DEPAKINE CHRONO® (acide valproïque)	102,000	81,000	64,800	97,200	1	
6	KEPPRA® (levetiracetam)	22,000	19,700	15,760	23,640	0	2
6	LAMICTAL® (lamotrigine)	7,000	5,200	4,160	6,240	1	
6	EPITOMAX® (Topiramate)	5,700	3,200	2,560	3,840	1	
6	URBANYL® (clobazam)	0,340	0,350	0,280	0,420	0	
6	URBANYL® (norclobazam)	0,710	0,770	0,616	0,924	0	
7	ALEPSAL® (phénobarbital)	36,200	36,700	29,360	44,040	0	0
7	DEPAKINE CHRONO® (acide valproïque)	74,000	65,000	52,000	78,000	0	
7	LAMICTAL® (lamotrigine)	3,100	3,200	2,560	3,840	0	

8	TRILEPTAL® (MHD: métabolite)	6,900	6,900	5,520	8,280	0	1
8	EPITOMAX® (Topiramate)	12,600	9,900	7,920	11,880	1	
10	KEPPRA® (levetiracetam)	21,800	20,500	16,400	24,600	0	1
10	LAMICTAL® (lamotrigine)	7,900	3,400	2,720	4,080	1	
11	TRILEPTAL® (MHD: métabolite)	19,500	20,800	16,640	24,960	0	1
11	EPITOMAX® (Topiramate)	4,800	3,200	2,560	3,840	1	
12	EPITOMAX® (Topiramate)	5,600	5,100	4,080	6,120	0	0
12	ALEPSAL® (phénobarbital)	15,600	16,300	13,040	19,560	0	
12	TRILEPTAL® (MHD: métabolite)	10,600	9,700	7,760	11,640	0	
13	EPITOMAX® (Topiramate)	5,000	3,500	2,800	4,200	1	1
13	KEPPRA® (levetiracetam)	30,500	31,000	24,800	37,200	0	
14	ALEPSAL® (phénobarbital)	23,100	20,700	16,560	24,840	0	0
14	KEPPRA® (levetiracetam)	30,900	27,800	22,240	33,360	0	
14	TRILEPTAL® (MHD: métabolite)	16,900	16,400	13,120	19,680	0	
14	URBANYL® (clobazam)	0,160	0,150	0,120	0,180	0	
14	URBANYL® (norclobazam)	1,740	1,620	1,296	1,944	0	
16	KEPPRA® (levetiracetam)	20,000	16,000	12,800	19,200	1	1
17	EPITOMAX® (Topiramate)	6,700	7,500	6,000	9,000	0	0
17	DEPAKINE CHRONO® (acide valproïque)	75,000	76,000	60,800	91,200	0	
18	LAMICTAL® (lamotrigine)	5,970	5,700	4,560	6,840	0	2
18	EPITOMAX® (Topiramate)	3,200	3,600	2,880	4,320	0	
18	TEGRETOL® (carbamazépine)	9,500	10,800	8,640	12,960	0	
18	URBANYL® (clobazam)	0,180	0,350	0,280	0,420	1	
18	URBANYL® (norclobazam)	2,030	1,620	1,296	1,944	1	
19	LAMICTAL® (lamotrigine)	9,340	12,900	10,320	15,480	1	2
19	KEPPRA® (levetiracetam)	35,300	25,000	20,000	30,000	1	
20	EPITOMAX® (Topiramate)	14,300	12,400	9,920	14,880	0	0
20	LAMICTAL® (lamotrigine)	5,500	4,600	3,680	5,520	0	
21	TRILEPTAL® (MHD: métabolite)	17,600	18,200	14,560	21,840	0	0
22	EPITOMAX® (Topiramate)	2,900	2,800	2,240	3,360	0	1
22	TEGRETOL® (carbamazépine)	12,000	8,900	7,120	10,680	1	
23	LAMICTAL® (lamotrigine)	9,100	7,570	6,056	9,084	1	2
23	RIVOTRIL® (clonazepam)	0,045	0,056	0,045	0,067	0	
23	KEPPRA® (levetiracetam)	12,700	13,500	10,800	16,200	0	
23	TEGRETOL® (carbamazépine)	12,000	9,600	7,680	11,520	1	
24	EPITOMAX® (Topiramate)	6,300	7,500	6,000	9,000	0	0
24	TEGRETOL® (carbamazépine)	9,300	9,500	7,600	11,400	0	

26	URBANYL® (clobazam)	0,240	0,370	0,296	0,444	1	3
26	URBANYL® (norclobazam)	2,150	2,890	2,312	3,468	1	
26	KEPPRA® (levetiracetam)	25,100	17,300	13,840	20,760	1	
27	LAMICTAL® (lamotrigine)	3,230	5,460	4,368	6,552	1	1
27	TEGRETOL® (carbamazépine)	14,400	12,000	9,600	14,400	0	
29	KEPPRA® (levetiracetam)	23,000	22,700	18,160	27,240	0	1
29	LAMICTAL® (lamotrigine)	2,330	1,880	1,504	2,256	1	
29	TRILEPTAL® (MHD: métabolite)	14,600	13,900	11,120	16,680	0	
30	LAMICTAL® (lamotrigine)	6,700	4,630	3,704	5,556	1	2
30	KEPPRA® (levetiracetam)	13,300	26,700	21,360	32,040	1	
30	URBANYL® (clobazam)	0,410	0,400	0,320	0,480	0	
30	URBANYL® (norclobazam)	1,020	0,930	0,744	1,116	0	
31	KEPPRA® (levetiracetam)	24,600	26,900	21,520	32,280	0	0
32	KEPPRA® (levetiracetam)	8,600	9,500	7,600	11,400	0	0
32	TEGRETOL® (carbamazépine)	7,200	6,600	5,280	7,920	0	
32	DEPAKINE CHRONO® (acide valproïque)	56,000	64,000	51,200	76,800	0	
32	ALEPSAL® (phénobarbital)	19,800	18,300	14,640	21,960	0	
33	URBANYL® (clobazam)	0,100	0,100	0,080	0,120	0	0
33	URBANYL® (norclobazam)	0,430	0,410	0,328	0,492	0	
33	TEGRETOL® (carbamazépine)	9,400	10,100	8,080	12,120	0	
33	DEPAKINE CHRONO® (acide valproïque)	41,000	45,000	36,000	54,000	0	
33	KEPPRA® (levetiracetam)	9,600	10,700	8,560	12,840	0	
34	TEGRETOL® (carbamazépine)	8,800	7,900	6,320	9,480	0	0
34	KEPPRA® (levetiracetam)	17,600	17,200	13,760	20,640	0	
35	TEGRETOL® (carbamazépine)	13,700	13,300	10,640	15,960	0	0
35	DEPAKINE CHRONO® (acide valproïque)	67,000	68,000	54,400	81,600	0	
36	KEPPRA® (levetiracetam)	20,700	19,000	15,200	22,800	0	0
36	TRILEPTAL® (MHD: métabolite)	23,800	20,900	16,720	25,080	0	
37	LAMICTAL® (lamotrigine)	7,200	4,800	3,840	5,760	1	2
37	KEPPRA® (levetiracetam)	26,900	22,300	17,840	26,760	1	
38	TEGRETOL® (carbamazépine)	11,300	13,200	10,560	15,840	0	0
40	TEGRETOL® (carbamazépine)	12,500	12,100	9,680	14,520	0	1
40	RIVOTRIL® (clonazepam)	0,050	0,044	0,035	0,053	0	
40	LAMICTAL® (lamotrigine)	4,500	3,400	2,720	4,080	1	
41	URBANYL® (clobazam)	0,080	0,100	0,080	0,120	0	1
41	URBANYL® (norclobazam)	0,630	0,570	0,456	0,684	0	
41	TEGRETOL® (carbamazépine)	11,100	9,200	7,360	11,040	1	

42	TRILEPTAL® (MHD: métabolite)	16,400	16,200	12,960	19,440	0	0
43	KEPPRA® (levetiracetam)	20,600	20,000	16,000	24,000	0	0
44	KEPPRA® (levetiracetam)	23,900	22,100	17,680	26,520	0	0
46	VALIUM® (diazepam)	0,090	0,120	0,096	0,144	1	4
46	VALIUM® (nordazepam)	0,290	0,340	0,272	0,408	0	
46	VALIUM® (oxazepam)	0,120	0,090	0,072	0,108	1	
46	LAMICTAL® (lamotrigine)	5,300	4,300	3,440	5,160	1	
46	TEGRETOL® (carbamazépine)	6,900	8,700	6,960	10,440	1	
47	KEPPRA® (levetiracetam)	11,400	6,400	5,120	7,680	1	2
47	TEGRETOL® (carbamazépine)	9,400	10,400	8,320	12,480	0	
47	EPITOMAX® (Topiramate)	6,200	3,500	2,800	4,200	1	
48	LAMICTAL® (lamotrigine)	11,100	8,100	6,480	9,720	1	1
48	EPITOMAX® (Topiramate)	8,200	8,700	6,960	10,440	0	
48	URBANYL® (clobazam)	0,290	0,280	0,224	0,336	0	
48	URBANYL® (norclobazam)	0,700	0,660	0,528	0,792	0	

- Sur les 110 dosages, 37 ont le dosage à J1 qui diffère de plus de 20% de J5.
- Parmi ces 37 dosages, 27 ont : $J1 > J5 + 20\%$. ($J1 > B$) et cela concerne 21 patients.

Selon la méthode exposée précédemment nous avons obtenu les résultats suivants :

- Nombre de patients totalement observants : 17 soit 42,5%
- Nombre de patients non-observants : 23 soit 57,5%

Tableau 2: Résultats d'observance obtenus à partir des dosages sur un échantillon de 40 patients (N = nombre de patients, % = pourcentage correspondant).

N		%
Non obs dosage tot		
0	17	42,5
1	13	32,5
2	8	20,0
3	1	2,5
4	1	2,5
observant dosage		
0	23	57,5
1	17	42,5

Légende du tableau statistique:

- Partie « Non obs dosage tot » :

Comme expliqué dans la méthodologie, pour les dosages :

- o Si le dosage à J1 est compris entre les valeurs calculées A et B, la valeur accordée au dosage est 0.
- o Si le dosage à J1 n'est pas compris entre les valeurs calculées A et B, la valeur accordée au dosage est 1.
- o Comme la plupart des patients prennent plusieurs médicaments, il y a plusieurs valeurs 0 ou 1 dont nous avons fait la somme :
 - 0 = observant pour tous les médicaments
 - 1 = non-observant pour un médicament
 - 2 = non-observant pour deux médicaments
 - ...
- Partie « observant dosage » :
 - o A la question « les patients ont-ils été observants ? », la réponse est :
 - 0 = non
 - 1 = oui

o Résultats du questionnaire d'évaluation de leur traitement recalculé pour les 40 patients :

▪ Efficacité du traitement :

- Faible = 4/40 soit 10%
- Moyenne = 23/40 soit 57,5 %
- Très bonne = 11/43 soit 27,5%
- 1 patient a répondu « entre moyenne et très bonne » soit 2,5%
- Sans réponse = 1/40 soit 2,5%

o Résultats du questionnaire d'observance recalculés pour les 40 patients: (*Tableau 3*)

- 42,5% des patients disent ne jamais oublier de prendre leur traitement
- 77,5% sont attentifs aux horaires de prises
- 97,5% n'arrêtent pas de prendre leur traitement s'ils ne se sentent pas bien
- 91,7% ont pris tous leurs médicaments la semaine précédant le bilan
- 97,5% ont pris tous leurs médicaments depuis le weekend précédant le bilan
- 86,5% n'ont eu aucune journée sans médicament les 3 mois précédents
- Aucun patient n'arrête son traitement s'il se sent mieux
- 32,5% ressentent des effets indésirables avec leur traitement
- 90% des patients ne suppriment pas de prises s'ils ont des effets indésirables
- 67,5% des patients n'ont pas indiqué de réponse à Q10 car ils considèrent avoir toujours pris leur traitement

o Mise en relation efficacité du traitement et observance:

- 4 «efficacité faible » dont 3 non-observants et 1 observant
- 23 « efficacité moyenne » dont 13 non-observants et 10 observants
- 1 « efficacité en moyenne et très bonne » observant
- 11 « très bonne efficacité » dont 7 non-observants et 4 observants

Sur les 21 patients qui ont un dosage à J1 supérieur à J5 :

- 12 avaient répondu « moyenne »
- 3 avaient répondu « faible »
- 6 avaient répondu « très bonne »

Tableau 3 : Résultats du questionnaire pour les 40 patients de l'échantillon final.

	N	%
Q1		
0	1	2,5
1	17	42,5
2	11	27,5
3	11	27,5
Q2		
0	1	2,5
1	31	77,5
2	8	20,0
Q3		
1	1	2,5
2	39	97,5
Q4		
0	33	91,7
1	3	8,3
Q5		
1	1	2,5
2	39	97,5
Q6		
0	32	86,5
1	1	2,7
2	2	5,4
4	1	2,7
8	1	2,7
Q7		
2	40	100,0
Q8		
1	13	32,5
2	27	67,5
Q9		
0	4	10,0
2	36	90,0
Q10		
0	27	67,5
1	3	7,5
2	2	5,0
4	1	2,5
5	1	2,5
6	6	15,0

Légende du tableau 3 se rapportant aux réponses au questionnaire patient :

Questions d'évaluation de l'observance :

- Q1** - La plupart des gens oublient occasionnellement de prendre leur médicament. Cela vous est-il déjà arrivé ?
1 Jamais ☐ **2** Pratiquement jamais ☐ **3** Parfois ☐ **4** Souvent ☐ **0 = sans réponse**
- Q2** - Êtes-vous attentif à l'heure à laquelle vous devez prendre vos médicaments ? **0 = sans réponse**
1 OUI ☐ **2** NON ☐
- Q3** - Si parfois vous ne vous sentez pas bien, arrêtez-vous de prendre vos médicaments ? **0 = sans réponse**
1 OUI ☐ **2** NON ☐
- Q4** - La semaine dernière, combien de fois n'avez-vous pas pris vos médicaments ?
.....
- Q5** - Y a-t-il un médicament que vous n'avez pas pris depuis le week-end dernier ? **0 = sans réponse**
1 OUI ☐ **2** NON ☐
Si oui, lequel ?
.....
- Q6** - Durant les trois derniers mois, combien de jours n'avez-vous pris aucun médicament ?
.....
- Q7** - Quand vous vous sentez mieux, arrêtez-vous parfois de prendre votre médicament ? **0 = sans réponse**
1 OUI ☐ **2** NON ☐
- Q8** - Avez-vous ressenti, le mois dernier, des effets indésirables avec vos médicaments ? **0 = sans réponse**
1 OUI ☐ **2** NON ☐
Si oui, de quelles natures étaient-ils ?.....
- Q9** - Ces effets indésirables vous ont-ils conduit à supprimer certaines prises ? **0 = sans réponse**
1 OUI ☐ **2** NON ☐
- Q10** - Si, depuis la dernière consultation, il vous est arrivé de ne pas prendre votre médicament tous les jours, indiquez nous les raisons : **0 = sans réponse**
1 ☐ Vous n'aviez plus de médicaments.
2 ☐ Certains jours vous vous sentez bien et vous n'en ressentez pas le besoin.
3 ☐ Parfois vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien.
4 ☐ Certains jours vous n'êtes pas convaincu de la nécessité du traitement.
5 ☐ Les effets indésirables de ce médicament vous gênent.
6 ☐ Pour une autre raison. Préciser :
.....
.....

- o Comparaison des réponses au questionnaire d'observance des patients considérés comme non-observants vs patients considérés comme observants :

Tableau 4: Comparatif entre les réponses au questionnaire des patients observants et celles des patient non-observants d'après les dosages.

	Non observant N=23 (57,5%)			Observant N=17 (42,5%)		
	N	%/moy	ET*	N	%/moy	ET*
nonobs dosage tot						
0	0	0		17	100,0	
1	13	56,5		0	0	
2	8	34,8		0	0	
3	1	4,3		0	0	
4	1	4,3		0	0	
Q1						
0	.			1	5,9	
1	8	34,8		9	52,9	
2	6	26,1		5	29,4	
3	9	39,1		2	11,8	
Q2						
0	1	4,3		0		
1	16	69,6		15	88,2	
2	6	26,1		2	11,8	
Q3						
1	1	4,3		0	0	
2	22	95,7		17	100,0	
Q4						
0	16	84,2		17	100,0	
1	3	15,8		0	00	
Q5						
1	1	4,3		0		
2	22	95,7		17	100,0	
Q6						
0	15	75,0		17	100,0	
1	1	5,0		0	0	
2	2	10,0		0	0	
4	1	5,0		0	0	
8	1	5,0		0	0	
Q7						
2	23	100,0		17	100,0	
Q8						
1	6	26,1		7	41,2	
2	17	73,9		10	58,8	
Q9						
0	4	17,4		0		
2	19	82,6		17	100,0	
Q10						
0	13	56,5		14	82,4	
1	2	8,7		1	5,9	
2	2	8,7		0	0	
4	1	4,3		0	0	
5	0	0		1	5,9	
6	5	21,7		1	5,9	

* écart-type

o Tests de concordance Questionnaire/Dosages (pour 40 patients):

- Q5/Dosages observance :

Rappel de la question : Y a-t-il un médicament que vous n'avez pas pris depuis le week-end dernier ?

		Q5: oubli médicament?		
		Oui	Non	
Dosages:	Non observant	1	22	23
	Observant	0	17	17
		1	39	40

Po =	0,45
Pc =	0,4288
κ =	0,0372

Résultat :

- $\kappa = 0,0372$
- borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% : -0,0357
- borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% : 0,1101

Ici le coefficient kappa est mauvais ($0 < \kappa < 0,20$), il n'y a donc aucune concordance entre les réponses aux questionnaires patients et les résultats obtenus avec les dosages.

Tableau 5: Résultats du test de concordance obtenus grâce à un logiciel de statistiques.

```

Le Système SAS

Procédure FREQ

Table de observant_dosage par q5r

observant_dosage    q5r

Fréquence
Pourcentage
Pctage en ligne,
Pctage en col. , non obs,      obs, Total
-----
non ,      1 ,      22 ,      23
      2.50 , 55.00 , 57.50
      4.35 , 95.65 ,
      100.00 , 56.41 ,
-----
oui ,      0 ,      17 ,      17
      0.00 , 42.50 , 42.50
      0.00 , 100.00 ,
      0.00 , 43.59 ,
-----
Total      1      39      40
          2.50  97.50 100.00

I

Coefficient simple de Kappa
-----
Kappa      0.0372
ASE      0.0372
Borne inférieure de l'IC à 95% -0.0357
Borne supérieure de l'IC à 95%  0.1101

Taille de l'échantillon = 40

```

- Q4/Dosages observance :

Rappel de la question : La semaine dernière, combien de fois n'avez-vous pas pris vos médicaments ?

		Q4: combien oublis?		
		1 ou +	0	
Dosages:	Non observant	7	16	23
	Observant	0	17	17
		7	33	40

Po =	0,6
Pc =	0,4513
K =	0,2711

Résultat :

- $\kappa = 0,2711$
- borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% : 0.0817
- borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% : 0.4605

Pour la question 4 le coefficient kappa est médiocre, on ne peut donc pas parler de concordance non plus.

- Q10/Dosages observance :

Rappel de la question : Si, depuis la dernière consultation, il vous est arrivé de ne pas prendre votre médicament tous les jours, indiquez nous les raisons.

		Q10: raison?		
		réponse	pas de réponse	
Dosages:	Non observant	10	13	23
	Observant	3	14	17
		13	27	40

Po =	0,6
Pc =	0,4738
κ =	0,2399

Résultat :

- $\kappa = 0,2399$
- borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% : -0.0190
- borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% : 0.4988

Même conclusion pour la question 10 que pour la 4, le coefficient de concordance est médiocre.

4.5.8 Les résultats en résumé :

La prévalence de l'observance dans notre échantillon de patients :

Nous avons pu observer que le pourcentage de patients observants sur les 40 sélectionnés, obtenu grâce aux dosages, est identique au pourcentage de patients ayant répondu ne jamais oublier de prendre leur traitement, à savoir 42,5%.. Par contre on se rend compte (cf [Tableau 3](#)) que sur les 17 patients qui ont effectivement répondu « jamais » seuls 9 ont été observants d'après les dosages.

Selon les patients quelles sont les causes de non-observance ?

- Ils n'ont pas été renouveler leur traitement à temps et manquent de médicaments (3/16)
- Ils se sentaient bien (2/16)
- Ils n'étaient pas convaincus de la nécessité du traitement (3/16)
- Ils étaient gênés par les effets indésirables du traitement (2/16)
- Autres raisons (6/16)

Cette non-observance est-elle le résultat de la pharmaco-résistance ?

Sur les 40 patients pour lesquels nous avons toutes les données (dosages et questionnaire) seuls 4 ont répondu « faible » à la question sur l'efficacité de leur traitement donc les patients ne se considèrent peut-être pas, contrairement à l'avis des neurologues, comme pharmaco-résistants.

Concordance entre les données des dosages et les réponses aux questionnaires ?

Les tests de concordance, quant à eux, nous montrent plus clairement ce que l'on avait vu précédemment : les patients nous ont dit qu'ils avaient pris tous leurs médicaments correctement la semaine précédant le bilan, mais les résultats des dosages nous montrent qu'ils n'ont pas tous été observants.

Par contre, à notre grande surprise, la majorité des dosages qui diffèrent de plus de 20% entre J1 et J5 témoignent d'une concentration plus élevée à J1 qu'à J5 (soit 27 sur les 37).

4.6 DISCUSSION DES RESULTATS (8) (17) (18)

A travers ce travail, nous voulions évaluer l'observance dans une population de patients épileptiques pharmaco-résistants. Ces patients étaient admis au C.H.U. de Nancy pour un bilan pré-chirurgical. Ils ont rempli un questionnaire pour évaluer eux même leur observance, et nous avons fait deux dosages de médicaments dont un nous a servi de référence. Ceci devait permettre à la fois de mesurer directement l'observance et de comparer avec ce que nous disait le patient.

Bien que les estimations de la non-observance soient variées, elles ont tendance à rapporter des valeurs élevées. Les études utilisant les réclamations d'assurance comme bases de données ont indiqué qu'environ 30 à 50% (voire même 30 à 60%) des patients souffrant d'épilepsie sont non observants aux thérapeutiques prescrites (Rosenfeld et al, 2004 ; Davis et al, 2007), alors que plus de 70% de patients interrogés dans un sondage ont avoué omettre certaines prises de leurs anti-épileptiques (Cramer et al, 2002).

Nos résultats sont assez proches de cette littérature puisque l'on obtient 42,5% de patients observants et 57,5% de non-observants. Nous obtenons une valeur légèrement plus élevée mais il faut tenir compte d'une différence entre les données de la littérature et les nôtres (outre la différence de taille de l'échantillon) : nos patients sont certes épileptiques mais ils sont aussi pharmaco-résistants.

La non-observance aux traitements médicamenteux est largement répandue dans les maladies chroniques et est considérée comme un problème important dans la pratique médicale : elle réduit les bénéfices des traitements (Eraker et al, 1984 ; Dunbar-Jacob & Mortimer-Stephens, 2001), amène un biais dans l'évaluation de leur efficacité (Haynes & Dantès, 1987) et est associée à un diagnostic plus sévère des maladies (Irvine et al, 1999 ; Kennedy et al, 2002). Ceci constitue un autre point soulevé par notre étude : la non-observance de nos patients est-elle une résultante de la pharmaco-résistance ou plutôt un biais dans l'évaluation de cette dernière ?

Nous avons plusieurs éléments de réponse :

Tout d'abord dans l'auto-questionnaire, 57,5% des patients (dans les 40 de l'échantillon final) ont jugé comme moyenne l'efficacité de leur traitement et 10% l'ont jugé faible, donc 65% des patients ne sont pas satisfaits de leur traitement. Sur les 4 qui ont répondu « faible », 2 étaient non-observants et sur les 23 ayant répondu « moyenne », 13 étaient non-observants. Donc on peut émettre l'hypothèse que ce jugement sur l'efficacité insuffisante des médicaments a poussé les patients au « choix » de la non-observance.

Il est vrai que si l'on regarde les fréquences des crises partielles des patients, 39,6% en font entre une par mois et une par semaine, et 43,8% en font plus d'une par semaine ce qui peut en décourager plus d'un.

On observe quand même 7 non-observants parmi les 11 patients ayant répondu « très bonne efficacité », mais on est en droit de se poser la question suivante : comment un patient diagnostiqué comme pharmaco-résistant peut trouver que son traitement est très efficace ? A-t-il répondu honnêtement ?

Ensuite si l'on regarde les dosages en détail : sur les 110 dosages effectués, nous en avons 37 dont J1 diffère de plus de 20% de J5. Soit 23 patients non-observants (sur 40). Or, une de nos hypothèses de départ était : si un patient ne prend pas son traitement, il le dit. Il semblerait que ce ne soit pas le cas, surtout quand on regarde l'exemple du cas particulier (cf Résultats) où le patient se contredit lui-même quelques questions plus loin. Il est probable que le patient craigne d'avouer à son médecin ses éventuels oublis.

Les tests de concordance effectués entre les questions Q4, Q5, Q10 du questionnaire et les résultats des dosages nous confirment que les patients ne disent pas forcément tout au corps médical vu la médiocrité des coefficients κ obtenus.

Il ne faut pas perdre de vue non plus que, dans une pathologie telle que l'épilepsie, il peut exister des troubles mnésiques ou des troubles cognitifs associés. Donc le patient n'est pas forcément conscient de ses oublis (ou éventuellement de ses prises en double).

Notre dernier élément de réponse est le suivant : parmi nos 37 dosages en dehors des seuils d'observance, 27 nous montrent une valeur à J1 supérieure à J5. Cela laisse supposer que contrairement à ce que nous avons envisagé, les patients n'ont, pour la plupart, pas pris moins de médicaments mais plus. Sur les 21 patients concernés par ces dosages, 15 ne jugeaient pas suffisante l'efficacité de leur traitement. A priori ils ont donc essayé d'augmenter les doses afin de l'améliorer.

Pour la mise en place de cette étude nous avons profité de l'hospitalisation des patients pour un bilan pré-chirurgical d'une semaine au service de neurologie de l'hôpital central de Nancy. Ceci nous permettait de ne pas engendrer de frais d'hospitalisation supplémentaires.

Les patients n'étaient pas mis au courant de notre projet afin de ne pas influencer sur leur observance des jours précédents. Nous effectuions deux dosages sanguins des médicaments : un le lundi (J1) et un le vendredi (J5). Les horaires des prises médicamenteuses et des prélèvements étaient scrupuleusement notées par les infirmières afin de respecter l'écart de temps entre ces prélèvements et les dernières prises de traitement. Tout au long de la semaine les infirmières administraient les traitements aux patients ce qui permettait d'obtenir des conditions d'observance optimales (il y aurait eu

peu d'intérêt à reproduire le même schéma qu'à domicile vu notre but). Nous avons également fait un bilan des fonctions rénales et hépatiques des patients pour nous assurer que cela ne pouvait pas perturber nos résultats.

Nous avons choisi les dosages sanguins car il s'agissait d'une méthode directe qu'il nous paraissait plus simple de mettre en œuvre et plus fiable. Par exemple une mesure des effets biologiques du traitement comme pour les AVK n'est pas possible avec ce genre de molécules. Pour ce qui est des mesures indirectes, la plupart ne sont pas très fiables comme le comptage des comprimés, ou la mesure de l'efficacité thérapeutique qui aurait bien peu de valeur chez des patients pharmaco-résistants. Nous avons quand même décidé d'utiliser un auto-questionnaire (bien que certains des patients puissent présenter certains troubles cognitifs) afin de donner une idée aux neurologues, qui suivent ces patients régulièrement, de ce que leurs patients veulent bien leur dire en comparant leurs réponses aux données que nous allions obtenir grâce aux dosages.

Le problème principal de cette mesure, auquel il n'y avait pas de solution, était que toutes les molécules ne pouvaient pas être dosées.

De plus, en utilisant des dosages sanguins nous nous exposons au risque que les taux des médicaments puissent varier en fonction de divers facteurs comme la nourriture, d'autres médicaments (pas au cours de la semaine à l'hôpital vu que l'administration était réalisée par les infirmières, mais chez lui le patient pouvait pratiquer l'automédication). Pour cela nous avons décidé d'élargir le seuil défini par les incertitudes de mesures fournies par les différents laboratoires, afin de limiter le risque de classer à tort les patients comme non-observants.

Ce travail sur l'observance médicamenteuse d'un échantillon de patients épileptiques pharmaco-résistants du CHU de Nancy nous aura permis de nous rendre compte que le taux de non-observance rejoint, à peu de choses près, ceux généralement observés dans les autres pathologies qui varient généralement entre 20 et 50% (la moyenne se rapprochant plutôt des 50%).

Même si notre étude ne concernait qu'un petit nombre de patients, il y a des chances qu'à plus grande échelle les résultats ne soient finalement pas si différents.

Nous pouvons penser que le pharmaco-résistance influence l'observance de ces patients. Nous avons orienté l'étude en pensant obtenir des résultats allant dans le sens d'une « sous-observance », mais finalement il s'est avéré que la majorité des patients augmentaient certainement les doses justement pour essayer de contrer ce manque de réponse au traitement. Il serait donc intéressant de refaire une étude en modifiant le questionnaire afin de demander également au patient s'il leur arrive de prendre plus de

médicaments qu'il ne faut. Car on peut à nouveau se poser la question suivante : nous l'auraient-ils dit ?

Cette étude pourrait également être reproduite dans plusieurs autres hôpitaux afin de comparer les résultats pour savoir si ceux-ci sont généralisables à tous les patients épileptiques pharmaco-résistants.

CONCLUSION

(1) (8) (16) (17)

L'épilepsie est une maladie neurologique invalidante du fait des crises, mais également du fait des conséquences cognitives, psychologiques et sociales. La non-observance médicamenteuse peut contribuer à en aggraver la morbidité et la mortalité.

Les médicaments antiépileptiques constituent une réponse symptomatique à la maladie qui chez la majorité des patients permet de prévenir les crises épileptiques sans effet indésirable majeur. Toutefois, 30% des patients demeurent pharmaco-résistants ou sont considérés comme pharmaco-résistants. Les relations entre pharmaco-résistance et observance médicamenteuse sont complexes puisque la pharmaco-résistance est un motif de non observance chez les patients mais également parce que la non-observance peut être une cause de pseudo-pharmaco-résistance. Dans notre travail nous avons montré que 57% de patients considérés comme pharmaco-résistants, n'avaient pas une bonne observance médicamenteuse mesurée. Cela peut paraître considérable mais est assez proche des valeurs observées dans d'autres pathologies. La prépondérance de « non-observance par excès » dans notre série pose la question d'une auto-médication par excès du patient. Cela suggérerait que cette forme de non-observance ne serait pas la cause de la pharmaco-résistance mais bien plutôt la conséquence de la persistance des crises qui inciteraient les patients à prendre plus de traitement. Nous n'avions pas anticipé a priori ce type de comportement dans l'étude et la question n'a donc pas été abordée explicitement dans le questionnaire. Les résultats de cette étude exploratoire mériteraient donc d'être approfondis et d'être confirmés sur un échantillon plus large (multi-centrique) pour pouvoir être extrapolés à l'ensemble des patients épileptiques dont les crises persistent sous traitement. Ils doivent également inciter les neurologues à poser la question d'une auto-médication par excès en consultation lorsqu'ils abordent la question de l'observance avec leur patient. En effet, celle-ci est très souvent abordée uniquement sous l'angle du défaut de prise et non de l'excès de prises médicamenteuses.

Dans tous les cas, cette étude réhabilite l'intérêt de faire des dosages médicamenteux en cas de doute sur l'observance, dans lesquels le patient serait son propre témoin, en comparant les résultats obtenus dans une situation d'observance idéale aux résultats obtenus lorsque les crises réapparaissent. Enfin, il convient de ne pas oublier que la discordance observée entre l'observance mesurée et l'observance rapportée par les patients peut également largement refléter les troubles mnésiques qui constituent la principale complication cognitive dans les épilepsies et qui sont généralement plus graves chez les patients pharmaco-résistants.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) THOMAS P., ARZIMANOGLU A. *Epilepsies (3^e édition)*. Collection Abrégés. Paris: Masson ; 2003; p. 1-4, 19-22, 151-155, 166-175.
- (2) REY Alain. *Dictionnaire historique de la langue française (tome 1)*. Paris : Le Robert ; 2000.
- (3) BEAUSSART-DEFAYE J., BEAUSSART M. *Soigner les épilepsies : Comprendre les maladies, Accompagner les malades*. Collection Abrégés. Issy-Les-Moulineaux : Masson ; 2009 ; p. 15-16, 35-43.
- (4) JALLON Pierre. *Epilepsies*. Collection Traité de Neurologie. Pays-Bas : Doin (Groupe Liaisons) ; 2007 ; p. 1-7.
- (5) Dictionnaire VIDAL®
- (6) BROGLIN D. *Vademecum des médicaments anti-épileptiques*. Condé-Sur-Noireau : John Libbey ; 2004 ; p. 6-8.
- (7) DUPONT Sophie, ADAM Claude. *Epilepsies : stratégies thérapeutiques chez l'adulte*. Collection Pathologie science formation. Montrouge : John Libbey Eurotext ; 2002 ; p. 15-22, 94-101.
- (8) BUREAU Matthieu. *L'observance thérapeutique : ses facteurs et ses enjeux*. Université Henri Poincaré 1 Nancy : Thèse de médecine ; 2001.
- (9) ALVIN Patrick. L'adolescent et sa « compliance » au traitement. *Enfances & Psy* 1/2004 (n°25), p. 46-51.
- (10) MONTESI Elide. Observance : vous avez dit observance ?. *La Revue de la Médecine Générale* n° 200 février 2003 ; p. 82-84.
- (11) PALAZZOLO Jérôme. *Observance médicamenteuse et psychiatrie*. Paris : Elsevier ; 2004.
- (12) Revue Neurologique Tome 160, Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes : Conférence de consensus 3 et 4 mars 2004. Paris : Masson ; 2004 ; p. 5S36-5S41, 5S53-5S63.
- (13) BLONDEL E. et al. Etude : Evaluation de l'observance des patients transplantés et de la connaissance de leurs traitements. Grenoble.
- (14) PASCHAL A. M. et al. Measures of adherence to epilepsy treatment: Review of present practices and recommendations for future directions. *Epilepsia*, 49(7):1115–1122 ; 2008.
- (15) KENNY, KASHY, COOK. Dyadic data analysis. New York: *The Guilford Press*; 2006.

- (16) FAUGHT et al. Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality. *Neurology*; 2008.
- (17) FAUGHT et al. Impact of nonadherence to antiepileptic drugs on health care utilization and costs: Findings from the RANSOM study. *Epilepsia*, 50(3):501–509 ; 2009.
- (18) DAVIS, CANDRILLI, EDIN. Prevalence and cost of nonadherence with antiepileptic drugs in an adult managed care population. *Epilepsia*, 49(3):446–454 ; 2008.

SITES INTERNET

- (a) www.theriaque.org
- (b) <http://www.cnrtl.fr/definition/observance>
- (c) <http://www.sante.gouv.fr/l-observance-analyse-critique-des-savoirs.html>
- (d) [http://www.inrs.fr/INRS-PUB/inrs01.nsf/IntranetObject-accesParReference/Pdf%20BiotoxListeAbreviation/\\$File/BiotoxListeAbreviation.pdf](http://www.inrs.fr/INRS-PUB/inrs01.nsf/IntranetObject-accesParReference/Pdf%20BiotoxListeAbreviation/$File/BiotoxListeAbreviation.pdf)
- (e) Site des Facultés Universitaires Notre-Dame de la Paix (Namur) :
<http://webapps.fundp.ac.be/biostats/biostat/modules/module35/page12.html>

N° d'identification :

TITRE

ETUDE DE L'OBSERVANCE CHEZ DES EPILEPTIQUES PHARMACO-RESISTANTS AU C.H.U. DE NANCY

Thèse soutenue le 13 septembre 2011

Par Séverine LHOTE

RESUME :

L'épilepsie est une maladie neurologique connue pour ses crises convulsives, même s'il y existe beaucoup d'autres manifestations. La mortalité est plus élevée au sein de la population des patients épileptiques. L'observance médicamenteuse est donc d'autant plus importante chez ces patients, afin de ne pas encore augmenter ce taux de mortalité (et autres accidents graves).

Malgré l'existence de nombreux traitements certains patients sont pharmaco-résistants.

Nous avons étudié le lien entre observance et pharmaco-résistance au C.H.U. de Nancy à travers une étude menée de 2006 à 2008.

Dans cette étude nous avons comparé les données d'observance mesurée à l'aide de dosages médicamenteux où le patient est son propre témoin. De plus nous avons regardé la concordance de ces résultats avec un auto-questionnaire reflétant l'observance décrite par le patient lui-même.

Il en ressort que 57% des patients pharmaco-résistants inclus dans l'étude étaient non-observants et que les patients ne disent pas au médecin lorsqu'ils prennent plus, ou moins de médicaments.

MOTS CLES : EPILEPSIE, PHARMACO-RESISTANCE, OBSERVANCE

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
<u>Louis MAILARD</u>	<u>Service de neurologie du C.H.U. de Nancy</u>	Expérimentale	X
		Bibliographique	☐
		Thème	3

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

3 – Médicament

5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement

4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle