

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID-TLEMCEM
FACULTE DE MEDECINE
Dr. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE
ET POPULAIRE

جامعة أبي بكر بلقايد - تلمسان
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

La pharmacorésistance aux médicaments antiépileptiques chez le patient épileptique adulte dans la wilaya de Tlemcen

Présenté et Soutenu le : 13 Octobre 2021

Par

BOUMEDIENE Nourelhouda

BOUKHLEF Fatima

Jury

Pr SEKKAL Samira	: Professeur en médecine de travail	Présidente
Dr CHIAILI- MEGNOUNIF Naziha	: Maître de conférences A en neurophysiologie clinique	Membre
Dr KAZI AOUL Salma	: Praticienne spécialiste assistante en biochimie	Membre
Dr KRIM Latifa	: Maitre-assistante en Biophysique	Encadreur
Pr BENABADJI Souad	: Professeur en neurologie médicale	Co-encadreur

Année Universitaire 2020-2021

Remerciements

" و ما توفيقى إلا بالله "

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

A notre encadreur Dr KRJIM Latifa Maitre-Assistante en Biophysique.

Les mots ne sauront exprimer la grande estime que nous vous portons. Nous vous sommes très sincèrement reconnaissantes du grand honneur que vous nous avez fait en acceptant de nous confier ce travail riche d'intérêt et de nous guider dans sa réalisation. Nous souhaitons être digne de cet honneur. Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles. Veuillez accepter, Madame, l'expression de notre grande admiration et nos sincères respects.

A notre Co-encadreur Dr BENABADJI Souad Professeur en neurologie médicale.

Nous vous remercions vivement de l'aide précieuse que vous nous avez apportée pour la conception de ce travail. Veuillez trouver ici, cher professeur, le témoignage de notre haute considération, notre profonde reconnaissance et notre sincère respect.

A Dr SEKKAL Samira Professeur en médecine de travail

Vous nous avez accordé un grand honneur en acceptant de présider le jury de ce travail. Veuillez trouver ici, cher Professeur, le témoignage de notre haute considération, notre profonde reconnaissance et notre sincère respect.

Aux membres du jury :

Dr CHAILI-MEGHNOUNIF Naziha Maitre de conférences classe A et chef service de neurophysiologie clinique Nous vous remercions, Chère maitre, de nous avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de notre jury de mémoire. Qu'il nous soit permis de vous exprimer toute notre reconnaissance, notre respect et notre estime. Nous tenons également à vous remercier pour votre aide précieuse, vos conseils et remarques pertinentes. Votre gentillesse, votre modestie et vos qualités humaines que vous avez transmises durant cette année. Veuillez croire, Docteur, à l'expression de nos sentiments les plus distingués.

Dr KAZI Aoul Salma praticienne spécialiste assistante en biochimie

Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de notre jury de mémoire. Qu'il nous soit permis, chère Maitre, de vous exprimer toute notre reconnaissance, respect et notre estime. Veuillez croire à l'expression de nos sentiments les plus distingués.

Ces remerciements seraient incomplets si nous n'en adressions pas au tous les médecins qui assurent les consultations de neurologie médical au niveau de centre de consultations spécialisée (polyclinique Boudghène) aussi au personnel du service de Toxicologie et de Biochimie pour toute l'aide qu'ils nous ont apportée lors de la réalisation de ce travail.

Enfin, nous adressons nos remerciements les plus sincères à tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin, d'une manière ou d'une autre, par leur collaboration, leur soutien et leur avis judicieux, de mener à bien ce travail

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail aux personnes qui me sont les plus chers au monde.

A mes Très chers parents

Je dédie ce mémoire à mes parents, pour l'amour qu'ils m'ont toujours donné, leurs encouragements et toute l'aide qu'ils m'ont apportée durant mes études. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Que ce travail soit pour vous le fruit de tous vos efforts et l'expression de ma gratitude la plus profonde. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur. En espérant que vous serez toujours fiers de moi.

À mon frère Mohamed Nadir et mes sœurs Khawla et dodo, Merci de m'avoir accompagné pendant toute ma vie, d'être toujours là pour moi et de m'avoir supporté. Je vous aime tous.

À la mémoire de ma tante Djamila, Je ne t'oublierai jamais ma chère tante Repose en paix.

A toute ma famille paternelle et maternelle mes grandes parents mes tentes et mes oncles mes cousins et cousines. Vous m'avez supporté, soutenu, aidé chacun à sa manière. C'est grâce à vous que je suis devenu ce que je suis aujourd'hui.

À mon binôme, Nourelhouda Pour toutes ces années passées ensemble, tous les moments vécus ensemble, pour ton amitié et pour ton soutien. Tu auras toujours une place spéciale dans ma vie.

A mes très chères amies fatima et lamy, lamo, meriem, zineb pour leur amitié, leur soutien inconditionnel et leur encouragement. Puisse dieu renforcer les liens d'amitié qui nous unissent.

À tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.

À tous les gens qui me connaissent, qui m'aiment et ceux qui me souhaitent la réussite et le bonheur dans ma vie. À tous les gens que j'aime sans exception.

Fatima

A mes très chers parents :

A celle qui m'a donné la vie, la source de mes efforts par ses conseils et son encouragement.

Merci pour ton amour, ta tendresse, ta prière et la bénédiction qui m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études ; j'adore ma mère.

A mon école dans la vie, personne ne vaut tes efforts et tes sacrifices jour et nuit pour mon éducation et ma formation ; c'est toi mon père.

Je ne pourrais vous remercier assez mais grâce à vous je suis ce que je suis aujourd'hui et j'espère vous en êtes fiers. Que Dieu vous protège, vous procure bonne santé et longue vie.

A mes frères : Ibrahim, Younes et Yasser et ma sœur Nadia

Les mots ne suffisent pas pour exprimer l'attachement et l'affection que je porte pour vous, Merci pour votre soutien incessant et vos encouragements inlassables. Je vous souhaite un avenir plein d'essor et réussite.

A mon fiancé : Abdellatif

Je ne peux pas me contenter de te remercier car je te suis reconnaissante de tout ce que tu représentes pour moi, de cette assurance que tu envoies en moi, de cette force que tu partages avec moi, de ta tendresse et tes encouragements qui m'entourent depuis le début de ma vie avec toi que j'espère longue.

A la mémoire de mes grands-parents paternels :

Je ne peux que penser à vous dans ces moments si émouvants et prier pour que vous soyez entourés de tendresse et de miséricorde, vous qui étiez si attentifs et généreux

A toute ma famille paternelle et maternelle : *mes grands-parents, mes tentes et mes oncles mes cousins et cousines. Vous m'avez supporté, soutenu, aidé chacun à sa manière. C'est grâce à vous que je suis devenu ce que je suis aujourd'hui.*

A Mes très chères amies : meriem, lamya, zineb, abir, khouloud qui ont partagé avec moi tous les moments d'émotion au cours et hors mon cursus. Et à mes très chères amies d'enfance sarah et fatima qui malgré la distance entre nous on ne s'est pas séparées.

Mon binôme, et ma Chère amie fatima merci pour ta patience ton soutien et ta présence dans ma vie, tu étais pour moi plus qu'un amie et tu resteras pour toujours.

À tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.

A nos patients, sans leur participation, ce mémoire n'aurait probablement pas vu le jour.

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la concrétisation de ce mémoire.

Nourelhouda

Liste des abréviations :

- ABCB1 : ATP-bindin cassette Subfamily Bmember 1**
- AMPA : Alpha-amino-3-Hydroxy-5-Methylisoxazol-4-propionate**
- ATCD : Antécédent**
- AVC : Accèdent vasculaire cérébrale**
- BHE : Barriere Hémato encéphalique**
- BZD : Benzodiazépines**
- CBZ : Carbamazépine**
- CCTV-EEG : Enregistrement vidéo-EEG en circuit fermé**
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire**
- CNFB : Crises non épileptiques psychogènes**
- CNB : Crises épileptiques psychogènes**
- DBS : Stimulation cérébrale profonde**
- EDTA : Acide Ethylène Diamine Tétra –acétique**
- EEG : Electroencéphalogramme**
- FLB : Felbamate**
- G-6-PD : Glucose-6-phosphate déshydrogénase**
- Hx : Anamnèse**
- IMC : Indice de masse corporelle**
- IRM ; Imagerie par résonance magnétique**
- IRS : Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine**
- LCR ; Liquide céphalorachidien**
- LICE : Ligne internationale conte l'épilepsie**
- LTG : Lamotrigine**
- MAE : Médicament antiépileptique**
- MDRI : Multi Drug Résistance 1**
- NMDA : N-Méthyl di aspartate**
- OMS : Organisation Mondiale de la sante**

OxCBZ : Oxcarbazépine

PEB : Phénobarbital

Pex / NEx : Examen physique neurologique

PPM : Perampanel

PGB : Prégabaline

SCPI : Séquelles Cérébrales postes infectieuses

SH : Sclérose Hippocampique

SLI : Stimulation lumineuse intermittente

SNV : Stimulation de nerf vague

SRED : Syndrome épileptique Remédiable par voie chirurgicale

Stir: Stiripentol

SV2A: Synaptic Vesicle Glycoprotien 2A

TEP : Tomographie par émission de position

TEMP : Tomographie par émission mono photonique

TPM : Topiramate

TCA : Temps de céphalée

VD : Voltage dépendant

VIH : virus immuno déficience humaine

VPA : Valproate de sodium

VGB ; Vigabatrine

ZNS ; Zonisamide

Liste des Figures

Liste des figures

Figure 1 : schémas de localisation des crises généralisées et crises focales (7).	6
Figure 2 : Classification des syndromes épileptiques selon l'étiologie, le type de crise et l'âge de début (7).	9
Figure 3: Principes de la classification des épilepsies(12).....	10
Figure 4 : Classification internationale des crises épileptiques (2017) (15).	11
Figure 5 : Les éléments de base d'un réseau générant des crises (20).	13
Figure 6 : Hans Berger (1873-1941) (27).....	17
Figure 8 : Exemple d'enregistrement EEG à 21 électrodes (33).....	18
Figure 9 :Types d'ondes EEG en fonction de leurs fréquences (35).....	20
Figure 10 : IRM cérébrale en coupe coronale et séquence FLAIR montrant une atrophie associée à une sclérose (hyper signal) de l'hippocampe droit (flèche rouge)(7).	23
Figure 11 : Étapes nécessaires au diagnostic positif d'une épilepsie(7).....	24
Figure 12 : Bilan devant une épilepsie partielle pharmaco résistante selon Talairach J et al (68).....	34
Figure 13: mécanismes biologiques de pharmacorésistance de l'épilepsie (73)	35
Figure 14: L'hypothèse des transporteurs multi drogues (59).....	36
Figure 15 : des hypothèses proposées pour les mécanismes sous-jacents possibles de la résistance aux médicaments antiépileptiques(79).....	38
Figure 16 : Effet de l'épilepsie réfractaire sur la qualité de vie des patients.	38
Figure 17: Mécanismes d'action des antiépileptiques (58).	43
Figure 18: Voies de la prise en charge de l'épilepsie (90).	50
Figure 19 : le système de stimulation de nerf vague (105).....	53
Figure 20 : prélèvement d'un patient épileptique au niveau de la polyclinique de Boudghène.....	61
Figure 21 : analyseur viva E (SIEMENS) au niveau de l'unité de toxicologie	61
Figure 22 : Principe de la méthode EMIT (Enzyme Multiplied Immunoassay Technics) (110)	62
Figure 23 : Répartition de la population selon le sexe.	65
Figure 24: Répartition de la population selon l'âge.	66
Figure 25 : Répartition de la population selon région.	67
Figure 26 : Répartition de la population selon IMC.	68
Figure 27 : Répartition des cas selon l'âge à la première crise	69

Liste des Figures

Figure 28 : Répartition des cas selon ancienneté des crises.....	70
Figure 29 : Répartition des cas selon la fréquence des crises.	71
Figure 30 : Répartition des cas selon la comorbidité associée.....	72
Figure 31 : Répartition des cas selon les ATCDs.....	73
Figure 32 : Répartition des cas selon le type de l'épilepsie.....	74
Figure 33 : Répartition des cas selon type d'épilepsie.	75
Figure 34 : Répartition des cas selon la nouvelle classification des étiologies.	76
Figure 35 : Répartition des cas selon les étiologies.....	77
Figure 36 : Répartition des patients selon l'exploration fonctionnelle électroencéphalographie	78
Figure 37 : Répartition des patients selon les anomalies électriques électroencéphalographique.....	79
Figure 38 : Répartition des patients selon le nombre de médicaments antiépileptiques.	80
Figure 39 : répartition des patients selon l'association des médicaments antiépileptiques	81
Figure 40 : Répartition des patients selon le nombre des médicaments dosés	83
Figure 41 : Répartition des patients en fonction de taux des trois antiépileptiques dosés.	84

Liste des Tableaux

Liste des tableaux

Tableau I :Classification chronologique des médicaments antiépileptiques (86).....	42
Tableau II: Pharmacocinétique des principaux médicaments antiépileptiques (88) :.....	44
Tableau III : Effets indésirables aigus et chroniques des médicaments antiépileptiques (88).	46
Tableau IV : Les interactions pharmacocinétiques (89).....	48
Tableau V :Choix du MAE en fonction de la comorbidité (4).	54
Tableau VI : Interprétations des concentrations plasmatiques en acide valproïque, Carbamazépine et phénobarbital en ug/ ml.....	62

Table des Matières

Table des matières

REMERCIEMENTS	I
DEDICACES	III
LISTE DES FIGURES	VII
LISTE DES TABLEAUX	IX
TABLE DES MATIERES	X
INTRODUCTION	1
PARTIE THEORIQUE :	1
CHAPITRE I : L'EPILEPSIE	2
1. HISTORIQUE :.....	2
2. EPIDEMIOLOGIE :	2
3. DEFINITIONS :	4
3.1. Les épilepsies :.....	4
3.2. Crises épileptiques :.....	4
3.3. Définitions des différents types de crises :	5
3.3.1. Les crises généralisées : sont	5
3.3.2. Les crises focales :	5
3.4. Définition électroclinique d'une crise épileptique :	6
3.5. Syndrome épileptique :	7
4. CLASSIFICATION DES CRISES EPILEPTIQUES :.....	9
4.1. Type de crise :.....	10
4.2. Type d'épilepsie :	10
4.3. Syndromes épileptiques :.....	11
5. PHYSIOPATHOLOGIE :.....	11
5.1. Facteurs membranaires :	12
5.2. Facteurs synaptiques :.....	12
5.3. Facteurs environnementaux :.....	13
6. ETIOPATHOGENIE :.....	14
6.1. Etiologie structurelle :	14
6.2. Etiologie génétique :	14

Table des Matières

6.3.	Etiologie infectieuse :	14
6.4.	Etiologie métabolique :	15
6.5.	Etiologie immune :	15
6.6.	Etiologie Inconnue :	15
7.	DIAGNOSTIC :	15
7.1.	Interrogatoire :	15
7.2.	Examen clinique : à la recherche de :	16
7.3.	Examens biologiques :	16
7.4.	Examens électro-encéphalographies :	16
7.4.1.	Définition :	16
7.4.2.	Historique :	17
7.4.3.	Indications d'EEG :	17
7.4.4.	Avantages d'EEG :	18
7.4.5.	Caractéristiques d'EEG normal :	18
7.4.6.	Caractéristiques d'EEG pathologique :	20
7.4.6.1.	Anomalies épileptiques inter critiques :	20
7.4.7.	Les facteurs influençant l'efficacité d'EEG :	22
7.5.	Imagerie cérébrale :	23
CHAPITRE II : L'EPILEPSIE PHARMACORESISTANTES.....		25
1.	DEFINITION DE LA PHARMACO RESISTANCE :	25
2.	EPIDEMIOLOGIE :	26
3.	CLASSIFICATION :	26
3.1.	Les modèles de l'épilepsie pharmaco résistante :	26
3.2.	La cotation de la pharmacorésistance :	28
4.	LES INDICATEURS DE LA PHARMACO RESISTANCE :	28
4.1.	Les critères liés à l'épilepsie :	28
4.2.	Les critères liés aux traitements :	29
5.	LES ASPECTS DE PSEUDO PHARMACO RESISTANCE :	29
6.	BILAN DEVANT UNE EPILEPSIE PHARMACO RESISTANTE :	31
6.1.	IRM morphologique :	31
7.	PHYSIOPATHOLOGIE :	34
7.1.	L'hypothèse des transporteurs multi droguent :	35
7.2.	L'hypothèse de modification des cibles des antiépileptiques :	36

Table des Matières

7.3.	L'hypothèse des variantes génétiques :	37	
7.4.	L'hypothèse de gravité intrinsèque :	37	
7.5.	L'hypothèse du réseau neuronal :	37	
7.6.	L'hypothèse pharmacocinétique :	37	
8.	LES RISQUES DE LA PHARMACORESISTANCE :	39	
CHAPITRE III : LA PRISE EN CHARGES DES PATIENTS EPILEPTIQUES			
PHARMACORESISTANTS :			40
1.	TRAITEMENTS MEDICALES :	40	
2.	MEDICAMENTS ANTIEPILEPTIQUES (MAE) :	40	
2.1.	Définition :	40	
2.2.	Historique :	40	
2.3.	Classification :	41	
2.4.	Mécanisme d'action des antiépileptiques :	42	
2.5.	Paramètres pharmacocinétiques :	43	
2.6.	Effets indésirables:	45	
2.7.	Contre-indications :	46	
2.8.	Interactions médicamenteuses des médicaments antiépileptiques :	47	
2.9.	Stratégie thérapeutique :	49	
2.10.	Les antiépileptiques dans le cadre d'épilepsie pharmacorésistante :	50	
3.	AUTRES MOYENS DE PRISES EN CHARGE :	52	
3.1.	La chirurgie :	52	
3.2.	Stimulation de nerf vague :	52	
3.2.1.	La prise en charge psychologique :	53	
3.3.	Le retentissement sur l'aptitude professionnelle et la scolarité :	54	
PARTIE PRATIQUE.....			55
ETUDE PRATIQUE.....			56
1.	OBJECTIF DE L'ETUDE :	56	
1.1.	Objectif principal	56	
1.2.	Objectifs secondaires :	57	
1.3.	But de l'étude :	57	
2.	TYPE D'ETUDE :	57	
3.	LIEUS ET DUREE D'ETUDE :	57	

Table des Matières

4. PATIENTS :	57
4.1. Les critères d'inclusion :	57
4.2. Les critères de non-inclusion :	58
4.3. Les critères de choix :	58
4.4. Aspect éthique :	58
5. MATÉRIELS ET MÉTHODES:	58
5.1. Matériels utilisés :	58
5.2. Méthodologie :	59
5.2.1. Phase pré-analytique :	59
5.2.1.1. Recueil des données :	59
5.2.1.2. Recueil des échantillons :	60
5.2.2. Phase analytique :	61
5.2.2.1. Principe du dosage :	61
6. MÉTHODES STATISTIQUES :	62
RESULTATS ET ANALYSE.....	64
1. DESCRIPTION DE LA POPULATION :	64
1.1. La prévalence des patients épileptiques pharmacorésistants dans notre échantillon :	64
1.2. Répartition des cas selon les caractéristiques sociodémographiques :	65
1.2.1. Répartition de la population selon le sexe :	65
1.2.2. Répartition de la population selon l'âge :	66
1.2.3. Répartition de la population selon le lieu de résidence :	67
1.2.4. Répartition de la population selon IMC :	68
1.3. Répartition des cas selon les caractéristiques liées à la crise épileptique :	69
1.3.1. Répartition des cas selon l'âge à la première crise :	69
1.4. Répartition des cas selon anciennetés des crises :	70
1.5. Répartition des cas selon les caractéristiques sémiologiques :	71
1.5.1. Répartition des cas selon la fréquence des crises :	71
1.5.2. Répartition des cas selon la comorbidité associée :	72
1.5.3. Répartition des cas selon les ATCD :	73
1.5.4. Répartition des cas selon type d'épilepsie :	74
1.5.5. Répartition des cas selon le type de crise :	75
1.5.6. Répartition des cas selon la nouvelle classification des étiologies :	76

Table des Matières

1.5.7. Répartition des cas selon les étiologies :.....	77
1.6. Répartitions des patients selon l'exploration fonctionnelles électroencéphalographies :.....	78
1.6.1. Répartition des patients selon les anomalies électriques électroencéphalographique :.....	79
1.7. Répartition des cas selon la prise en charge médicamenteuses :.....	80
1.7.1. Répartitions des patients selon le nombre des médicaments antiépileptiques :	80
1.7.2. Répartition des patients selon l'association des médicaments antiépileptiques :	81
1.7.3. Répartition des patients selon nombre des médicaments dosent :	83
1.7.4. Répartition des patients en fonction de taux des trois antiépileptiques doses : 84	
1.7.5. Répartition des patients selon dosage de phénobarbital :	84
1.7.6. Répartition des patients selon dosage de carbamazépine :	84
1.7.7. Répartition des patients selon dosage d'acide valproïque :	85
DISCUSSION	86
1. LES LIMITES DE L'ETUDE :.....	86
2. DISCUSSION DES RESULTATS :.....	86
CONCLUSION.....	94
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	97
ANNEXES.....	104

Introduction

Introduction

INTRODUCTION :

L'épilepsie représente la deuxième maladie neurologique mondiale par ordre de fréquence(1). L'OMS estime que le nombre de sujets épileptiques à travers le monde est d'environ 50 millions et que près de 80% d'entre eux se retrouvent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire.

L'épilepsie est caractérisée par une prédisposition du cerveau à présenter des crises épileptiques et par les conséquences neurobiologiques (cognitive, psychologique et sociale) qui en découlent. Les résultats des différentes enquêtes permettent d'affirmer que l'épilepsie est une maladie universelle (elle peut toucher n'importe quel individu), ubiquitaire (elle existe dans tous les pays) mais inégalitaire car sa distribution selon l'âge, le sexe, la race et certains pays est différente(2).

En Afrique subsaharienne, la prévalence de l'épilepsie peut atteindre 190/100000 dans certaines zones(3). En Algérie, cette prévalence globale est estimée à 1.9%. Avec cette inégalité épidémiologique se superpose une disparité considérable dans la qualité des soins dispensés aux épileptiques, entre les pays à revenu faible et élevé et entre le milieu urbain et rural(4).

L'épilepsie est associée à un risque accru de morbidité et de mortalité, et peut gravement affecter la qualité de vie des patients(5). Bien que le traitement par médicaments antiépileptiques soit efficace pour arrêter les crises dans les deux tiers des cas d'épilepsie, mais dans le tiers restant, les crises ne sont toujours pas contrôlées (6, 7). Les patients de ce dernier groupe sont définis comme ayant une épilepsie pharmacorésistante et sont exposés à un risque accru de blessure et de décès en raison de crises difficilement contrôlées. Ils sont également soumis à de multiples essais de MAEs, souvent à des doses élevées qui entraînent des effets indésirables. En plus de, ils présentent des taux plus élevés de comorbidités cognitives, physiques et psychiatriques, tendent à être isolés socialement, sont confrontés à la stigmatisation sociale et ont une moins bonne qualité de vie que les épileptiques non pharmacorésistants (8, 9).

La pharmacorésistance a été définie anciennement comme étant la persistance des crises de nature épileptique, fréquentes et invalidantes chez un patient complaint depuis au moins deux ans, ayant utilisé au moins 3 médicaments antiépileptiques majeurs seuls et en association(10). Mais, l'absence d'homogénéité à cette définition, a conduit la ligue internationale contre l'épilepsie LICE à proposer, en 2009, de nouveaux critères de définition

Introduction

de la pharmacorésistance(11). À partir de, la pharmacorésistance a été définie comme « échec à obtenir une disparition persistante des crises en dépit de l'utilisation adéquate de deux médicaments antiépileptiques bien tolérés et appropriés, prescrits en monothérapie ou en association »(11).

L'identification précoce de l'épilepsie pharmacorésistante est essentielle pour éviter d'autres thérapies inefficaces potentiellement nocives. D'optimiser les résultats à long terme et de réduire la charge des soins.

Bien que plusieurs études se soient inclinées sur les facteurs prédictifs de cette pathologie, les résultats étaient très variables. Les différences dans les méthodes d'échantillonnage, les critères d'inclusion et surtout dans les définitions des épilepsies pharmacorésistants pourraient expliquer les résultats divergents (12, 13).

En Algérie, l'ampleur de l'épilepsie résistante aux médicaments est inconnue. Et posent également de gros problèmes d'explorations et de prise en charge. Des techniques d'explorations neuroradiologiques et électro-physiologiques qui ne sont pas encore de pratique courante et plusieurs médicaments anti épileptiques dits de nouvelles générations ne sont pas encore commercialisées. Toutes ces difficultés complexifient d'avantage la prise en charge de cette maladie.

L'objectif de notre travail est de déterminer la prévalence de la pharmaco résistance chez le patient épileptique adulte, avec une évaluation clinique et électro physiologique, ainsi que la détermination des facteurs prédictifs de cette pharmaco résistance.

Le choix de ce thème nous a semblé judicieux, et ceci dans le souci d'informer correctement sur cette maladie, d'optimiser les résultats à long terme et surtout d'espérer une amélioration du pronostic. Signalons qu'aucun travail n'a été consacré à ce sujet dans notre pays. ces dernières années, la prise en charge de l'épilepsie pharmacorésistante a bénéficié du développement de nouvelles méthodes diagnostiques et thérapeutiques médicales et chirurgicales.

Partie théorique :



Chapitre I : l'épilepsie

1. Historique :

Le terme « épilepsie » est dérivé du verbe grec epilambanein qui veut dire prendre par surprise.

L'épilepsie c'est une maladie ancienne reconnue depuis la plus haute antiquité, 400 ans avant Jésus-Christ Hippocrate déjà avait compris qu'il s'agissait d'une maladie comme une autre et non d'une malédiction divine ou d'un ensorcellement cela n'a pas empêché les patients épileptiques d'être longtemps considérés comme des possédés ou des fous, ou, au contraire comme des génies (ce qui marginalise autant). une telle attitude persiste parfois malheureusement (14).

Le traité de l'épilepsie de Tissot en 1770 constitue une des premières approches scientifiques de la maladie, approche dont l'originalité et la modernité demeurent remarquables : pour produire l'épilepsie il faut certainement deux choses : une disposition du cerveau à entrer en contraction plus aisément qu'en santé, une cause d'irritation qui mette en action cette disposition (15).

L'émergence de la nouvelle discipline médicale « la neurologie » au XIXe siècle conjointement aux recherches psychiatriques, a permis l'avancement vers la conception actuelle de la maladie surtout avec les travaux de Hughlings Jackson, un neurologue anglais, qui a émis en 1873 l'hypothèse que des décharges électrochimiques brutales provenant du Cerveau qui sont à l'origine des crises d'épilepsie (16).

Depuis 1997, L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) mène en collaboration avec la Ligue internationale contre l'épilepsie et le Bureau international de l'épilepsie une campagne mondiale contre l'épilepsie intitulée « Sortir de l'ombre » (1). pour améliorer la prévention et le traitement de cette pathologie, ainsi qu'à sensibiliser le public et à développer l'acceptabilité de ce trouble.

2. Epidémiologie :

L'Organisation mondiale de la santé reconnaît l'épilepsie comme un problème majeur de santé publique et estime que 50 millions de personnes dans le monde souffrent d'épilepsie et que près de 80% d'entre eux vivent dans des pays en voie de développement (17). L'épilepsie

Chapitre I : l'épilepsie

est la maladie neurologique la plus invalidante, Selon un rapport de l'OMS de 2010, il est répandu en Europe, touchant 6 millions de patients de tous âges et de tous horizons. Dans le monde arabe, environ 725 000 personnes sont touchées (18) et en Algérie cette maladie détient le même palmarès : le nombre d'épileptiques serait (car il y a une sous-déclaration en raison des préjugés sociaux particulièrement chez les femmes en âge de se marier) de 350 000 en 2014 et ce chiffre est en augmentation annuelle (19).

La prévalence de l'épilepsie dans les pays industrialisés estimée dans les études de la population générale est de 3,3 à 7,8 pour 1 000 personnes en Europe (20) et de 2,7 à 6,8 en Afrique du Nord (21).

3. Définitions :

3.1. Les épilepsies :

L' épilepsie est une maladie cérébrale chronique caractérisée par une prédisposition durable à générer des crises mais également par des conséquences neurobiologiques, neuropsychologiques, sociales et psychiatriques (22).

D'un point de vue pratique, cette prédisposition cérébrale durable à générer des crises est confirmée par : la survenue d'au moins deux crises épileptiques cliniquement avérées non provoquées espacées d'au moins 24 heures ,ou la survenue d'une crise épileptique cliniquement avérée non provoquée et un risque estimé de récurrence supérieur à 60 % dans les 10 ans, soit au moins un élément pathologique retrouvé (présence d'anomalies paroxystiques à l'EEG , d'une lésion cérébrale préexistante épileptogène à l'imagerie , d'un trouble neurodéveloppemental préexistant) (22, 23).

L'identification de ces maladies épileptiques repose sur l'identification de syndromes épileptiques, qui permettent de déterminer la cause du diagnostic et de prédire leur évolution à long terme à partir de critères tels que l'âge de début, le types de crises épileptiques, les anomalies à l'EEG entre et pendant les crises, les signes neurologiques et neuropsychologiques associés. Les syndromes épileptiques sont fréquemment liés à l'âge, c'est-à-dire qu'ils commencent à certains âges de la vie et évoluent selon une histoire naturelle définie (23, 24).

3.2. Crises épileptiques :

Les crises épileptiques répondent toutes à la définition commune suivante : «ensemble de manifestations cliniques paroxystiques, imprévisibles et transitoires qui résultent de l'hyperactivité paroxystique d'un réseau de neurones corticaux ou cortico-sous-corticaux et de son éventuelle propagation» (24).

Une crise ne signifie pas épilepsie (jusqu'à 10 % des personnes dans le monde ont une crise au cours de leur vie) (25).

Les crises épileptiques sont classées en crises généralisées ou crises focales et cette dernière catégorie comprend également les crises focales secondairement généralisées. En fonction de la localisation initiale de la décharge épileptique les Crises généralisées résultent

de l'hyperactivité d'un réseau de neurones corticaux-sous-corticaux étendu et bilatéral(24). A l'opposé, les crises focales résultent de l'hyperactivité d'un réseau de neurones corticaux localisée et unilatéral (24). Dans certains cas , il n'est pas possible de classer et elles sont alors dite « de début inconnu »(23).

3.3.Définitions des différents types de crises :

3.3.1. Les crises généralisées : sont

- 1) Crise généralisée tonico-clonique : elle se déroule en trois phases :
 - Phase tonique (10 à 20 secondes) : avec contraction musculaire généralisée et soutenue (26).
 - Phase clonique (20 à 30 secondes) : secousses bilatérales, synchrones, intenses, s'espacant progressivement (24).
 - Phase résolutive : qui correspond au coma hypotonique, le retour à une conscience claire se fait progressivement, avec une confusion post critique.
- 2) Crises myocloniques : Se traduisent par des secousses musculaires très brèves, violentes bilatérales et synchrones, intéressant les membres supérieures ou inférieures. La conscience est généralement préservée (26).
- 3) Absences (petit mal) : les absences se caractérisent par une suspension brève de la conscience entraînant une rupture de contact :le sujet a le regard vide et ne répond plus (26).

3.3.2. Les crises focales :

Les crises focales se subdivisent en trois groupes :

- Crises partielles simples : sans altération de la conscience.
- Crises partielles complexes : avec altération de la conscience.
- Crises focales secondairement généralisées : début partiel simple ou complexe suivies d'une altération totale de la conscience avec manifestations toniques et ou clonique (26).

Chapitre I : l'épilepsie

Selon la topographie de la décharge épileptique on trouve différents types de crises focales :

- 1) Crises focales motrices : il y a
 - Focales : contraction musculaire tonique ou clonique localisée de siège fixe.
 - Bravais –jacksonienne : début à la main puis extension rapide au bras puis à la face.
 - Versive : déviation conjuguée de la tête et des yeux.
 - Phonatoire : gêne ou impossibilité totale de parler.
- 2) Crises sensitives (cortex pariétal) : sensation de fourmillement ou d'engourdissement.
- 3) Crises sensorielles : hallucinations visuelles, auditives, olfactives, gustatives, vertigineuses.
- 4) Crises végétatives : Hyper salivation (opercule rolandique), douleur épigastriques (cortex temporal), douleurs abdominales (cortex temporal).
- 5) Crises psychiques :
 - Dysphasique : aphasie paroxystique (région frontale ou temporo-pariétale de l'hémisphère dominant).
 - Dysmnésique : impressions de déjà-vécu ou de déjà-vu (cortex temporal).
 - Cognitive : sensation de rêve et de pensée (cortex temporal ou frontal).
 - Affectives : Peur, panique, colère, rire forcé (cortex temporal).
 - Illusionnelle : surtout visuelles, métamorphopsie, micropsie ou macropsie (cortex pariétal, temporal ou occipital).
 - Hallucinatoire : structurées, auditives, somatognosiques (sensation de membre fantôme).
- 6) Crises avec automatismes : oro-alimenteux (mâchonnement, pourléchage), verbaux, gestuels, ambulatoires (déplacements, fugue). découlant du lobe frontal ou temporal (26).



Figure 1 : schémas de localisation des crises généralisées et crises focales (24).

3.4.Définition électroclinique d'une crise épileptique :

Les crises se traduisent à l'électroencéphalogramme par des anomalies brèves paroxystiques (des pointes, des pointes-ondes, des poly pointes) sans traduction clinique, inconstantes, plus souvent visibles pendant la somnolence et le sommeil, ou activées par l'hyperventilation ou la stimulation lumineuse intermittente (24). Sur un plan clinique et l'EEG, il faut distinguer les signes critiques, inter critiques et postcritiques.

a) Signes critiques :

Ce sont les signes cliniques visibles qui définissent la crise .L'EEG est le seul examen paraclinique de routine qui montre des modifications objectives de l'activité cérébrale entre et au cours d'une crise épileptique (23).

b) Signes postcritiques :

Ce sont les signes cliniques déficitaires qui peuvent persister jusqu'à plusieurs dizaines de minutes alors que l'EEG ne montre plus d'activistes paroxystiques (23).

c) Signes inter critiques :

Entre les crises, l'état clinique du malade est le plus souvent normal ou en lien avec la cause de l'épilepsie, le traitement et les conséquences psychologiques de la maladie.

L'EEG peut montrer des paroxysmes inter critiques brèves ou pouvant se répéter de façon soutenue pendant une durée qui va de quelques secondes a quelques minutes (23).

3.5.Syndrome épileptique :

Un syndrome épileptique se définit comme une association non fortuite de signes élémentaires cliniques et para-cliniques (Le type de crises, l'EEG et l'imagerie) et comprend également des caractéristiques comme l'âge de début ainsi que des facteurs favorisants (27).

1. **Syndrome de West** : apparaissant chez le nourrisson entre 4 à 7 mois .caractérisée par des spasmes infantiles, une régression psychomotrice constante et un EEG montrant une hypersynergie typique. L'évolution parfois mortelle et parfois garde des graves séquelles neurologiques.
2. **Syndrome de Lennox Gastaut** : épilepsie généralisée apparaissant le plus souvent 2 et 6ans.on trouve des crises toniques atoniques et absences atypiques, EEG caractérisé par des nombreuses points-ondes diffuses sur un tracé de fond ralenti (26) avec

pronostic variable mais risque élevé de pharmacorésistance et de troubles permanents du développement (24).

3. **Convulsions fébriles de l'enfant :** sont des crises cloniques ou tonico-cloniques survenant chez des enfants âgés de 6 mois à 5ans , les convulsions fébriles dites simples survenant généralement chez des enfants normaux ,et dites compliquées qui surviennent chez des enfant présentent un développement neurologique anormal(26) .
4. **Épilepsie absence de l'enfant (petit mal) :** Appartient aux épilepsies généralisées d'origine génétique présumée (24), survenant chez des enfants sains entre 3 et 12ans sans antécédent neurologique (26).
5. **2.3.5. Épilepsie partielle bénigne à paroxysmes rolandiques :** survenant chez des enfants (5 à 10 mois) au développement intellectuel normal dépourvus d'antécédent neurologique (26).
6. **2.3.6. Epilepsie myoclonique juvénile (EMJ) :** caractérise par des crises myocloniques apparaisse électivement dans l'heure qui suit le réveil, EEG inter critique caractérise par des décharges de poly pointes –ondes généralisées sur un tracé de fond normal (26)
7. **Epilepsie à crises grand mal du réveil (à CGTC) :**

C'est la plus fréquente des épilepsies de l'adulte. Elle débute entre la fin de l'enfance et le de l'âge adulte. Elle se manifeste par des crises tonico-cloniques généralisée d'emblée ou associées à des absences atypiques (26).

8. **Epilepsie du lobe tempore :** c'est l'un des syndromes épileptiques les plus fréquents par exemple : les épilepsies du lobe temporal associé à une sclérose hippocampique, et des autres causes moins fréquentes : astrocytome, malformation vasculaire, séquelle de traumatisme crânien....(26).

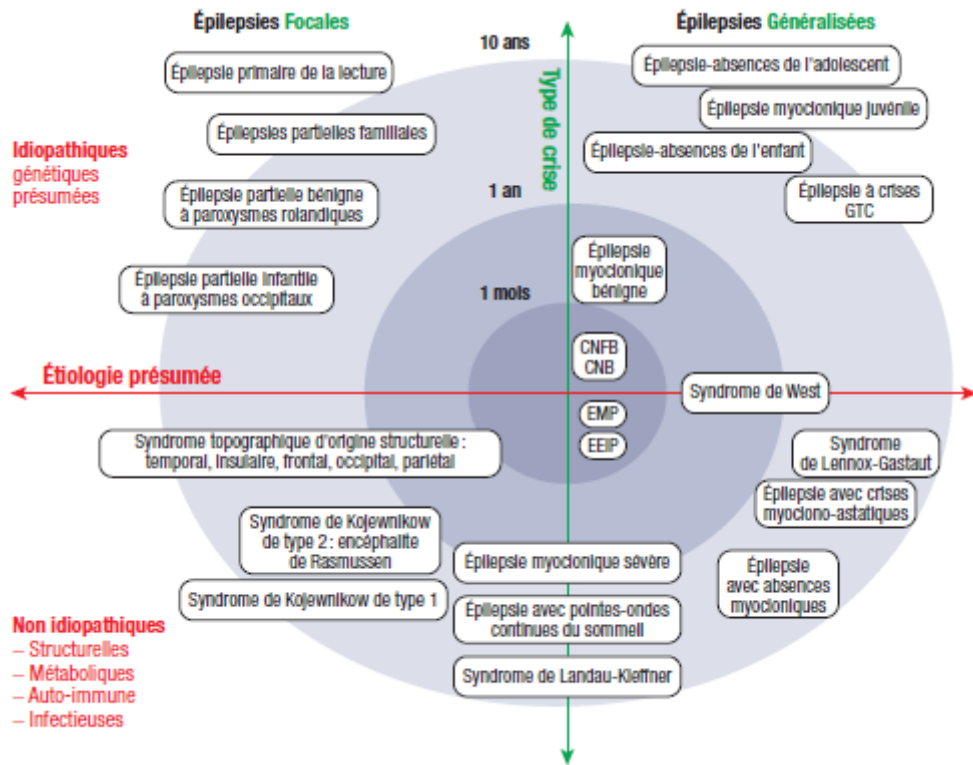


Figure 2 : Classification des syndromes épileptiques selon l'étiologie, le type de crise et l'âge de début (24).

4. Classification des crises épileptiques :

En 2017, la LICE a proposé une révision des concepts de la terminologie et des approches pour une classification des différentes formes de crises épileptiques. C'est aujourd'hui la plus récente bien qu'elle ne soit pas officiellement adoptée (28).

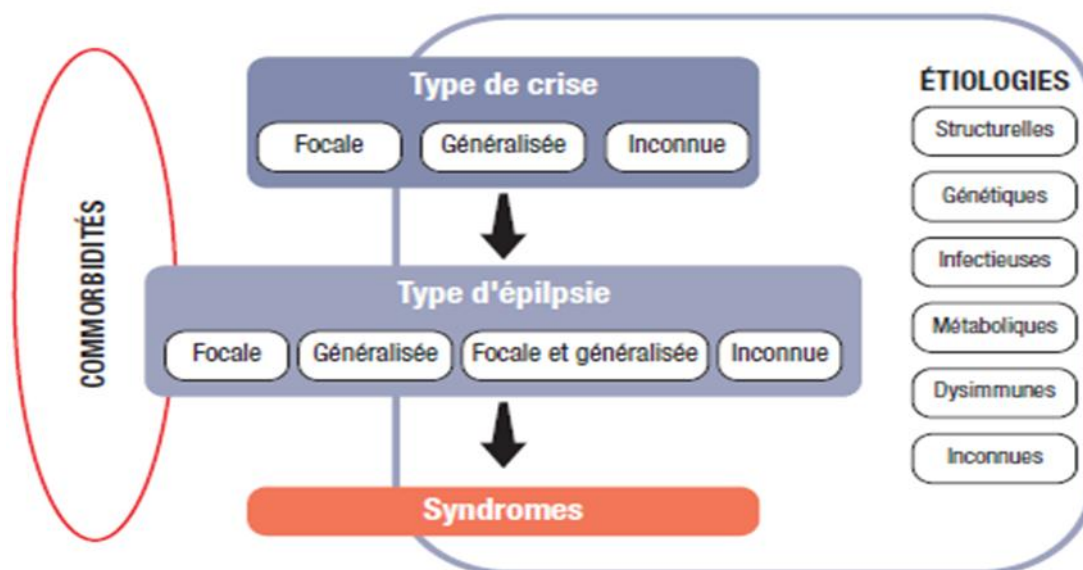


Figure 3: Principes de la classification des épilepsies(12).

4.1.Type de crise :

La première étape de cette nouvelle classification est la détermination du type de crise. Elle nécessite un diagnostic de crise d'épilepsie déjà posé.

Selon cette classification on est devant une « crise focale », « crise généralisée » ou « crise à point de départ inconnu » (29).

L'ancien terme « partiel » a été remplacé par « crise focale », tandis que le terme « crise généralisée » a été conservé. Si le début de la crise est inconnu, mais que les types de crises ultérieures sont connus, la crise est classée comme « inconnue »(30).

4.2.Type d'épilepsie :

L'identification du type d'épilepsie constitue le second niveau de la classification. Elle suppose que le clinicien a déjà fait le diagnostic d'épilepsie en se basant sur les recommandations de la LICE (31).

Le type d'épilepsie comprend en plus des types connus « focale », « généralisée » une nouvelle catégorie : « Epilepsie Généralisée et Focale Combinée », ainsi qu'une catégorie non déterminée ou inconnue. « Epilepsie Généralisée et Focale Combinée » : regroupe les patients

qui présentant à la fois des crises généralisées et focales : par exemple, le syndrome de Dravet et le syndrome de Lennox-Gastaut ont été inclus dans « l'épilepsie généralisée et focale combinée » (30).

Dans certaines situations on n'est pas en mesure de faire un diagnostic de syndrome épileptique, et la classification s'arrête à ce niveau (Type d'épilepsie).

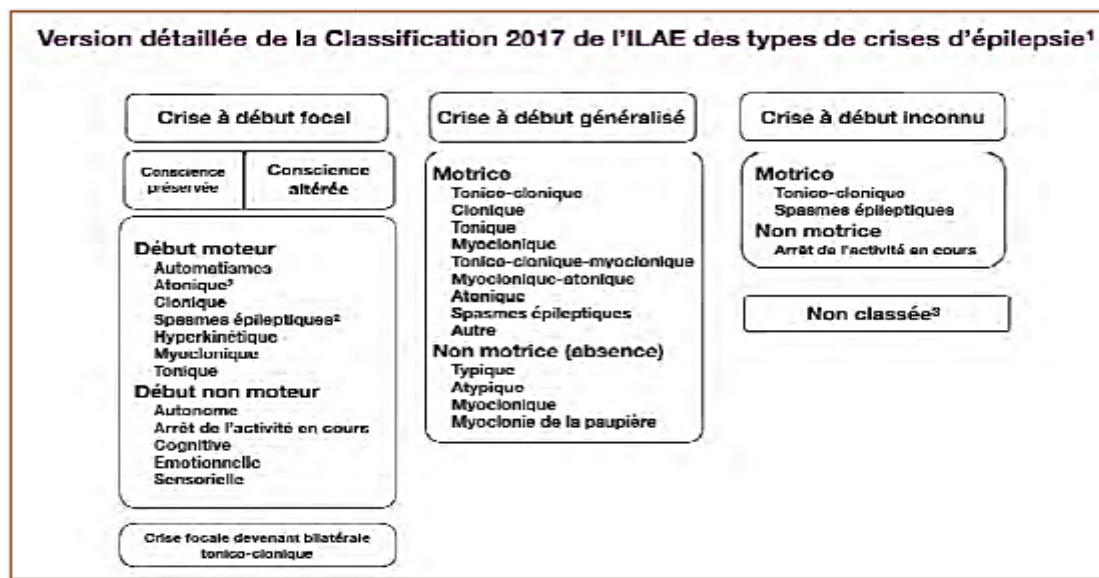


Figure 4 : Classification internationale des crises épileptiques (2017) (32).

4.3. Syndromes épileptiques :

Un syndrome épileptique n'est pas synonyme d'un diagnostic étiologie, mais il est destiné à guider la conduite à tenir. Plusieurs syndromes épileptiques ont été définis, comme le syndrome de West et de Dravet ou épilepsie absence de l'enfant (27).

5. Physiopathologie :

La physiopathologie des crises épileptiques met en jeu des mécanismes divers et complexes impliquant de multiples facteurs neurobiologiques. Mais quel que soit le type et l'étiologie de l'épilepsie, les mécanismes fondamentaux de l'épileptogénèse primaire correspondent à une rupture d'équilibre à plusieurs niveaux :

- Un niveau membranaire relié à un dysfonctionnement des canaux ioniques voltage - dépendants.

- Un niveau synaptique marqué par le déséquilibre entre les systèmes inhibiteurs GABA-ergique et les systèmes excitateurs glutamat-ergiques avec perturbation possible des systèmes neuromodulateurs.
- Un niveau environnemental péri neuronal intéressant aussi bien les contacts inter neuronaux que le couple glie-neurone ou la barrière hémato-encéphalique.

Donc Les facteurs neurobiologiques de l'épileptogenèse primaire peuvent être regroupés en trois catégories : membranaire, synaptique, environnementale (33).

5.1.Facteurs membranaires :

Ce sont principalement les canaux ioniques voltage dépendants (VD). La mise en jeu des canaux ioniques VD est à l'origine des mouvements ioniques transmembranaires et des potentiels électriques(33).

5.2.Facteurs synaptiques :

Une activité épileptique peut être déterminée par un déséquilibre entre les systèmes inhibiteurs GABA-ergique et les systèmes excitateurs glutamat-ergiques(34)

Système GABA ergique : Une réduction du système GABA ergique conduit à un état d'hyperexcitabilité par désinhibition. L'altération induite peut être fonctionnelle et intéresser un des chaînons de la neurotransmission GABA ergique : synthèse, libération ou recapture du GABA, récepteur post-synaptique GABA-A ; récepteur pré ou post-synaptique GABA-B ; système transporteur : Elle peut être structurelle, liée à la perte d'inter neurones GABA, ou mixte par lésions d'inter neurones. Les arguments de l'hypothèse GABA-ergique de l'épilepsie sont essentiellement pharmacologiques. Les agonistes du récepteur GABA-A ou les ligands des divers sites d'activation (Barbituriques, Benzodiazépines) sont des anticonvulsivants, les antagonistes ainsi que les bloqueurs du canal chlore sont à l'inverse convulsivants.

Système glutamat-ergiques : la transmission glutamat-ergiques devenir excessive, par augmentation de la synthèse et de la libération du glutamate. mais également de l'augmentation pathologique du nombre de récepteurs et ou de changements structurelles des différents types de récepteurs du glutamate, récepteurs AMPA, kaïnate, NMDA et métabotrope (35).

Système de neuromodulation : Un grand nombre de neuromédiateurs (acétylcholine, monoamines, divers neuropeptides), peuvent contribuer directement par l'intermédiaire d'une l'excitabilité et la synchronisation des réseaux neuronaux, et donc intervenir localement ou globalement dans l'épileptogénèse (33).

5.3.Facteurs environnementaux :

L'environnement neuronal est dépendant des interactions avec le système vasculaire qui fait intervenir la barrière hémato-encéphalique (BHE), glial (astrocyte, microglie) (36) et le liquide céphalorachidien (LCR). Les anomalies au niveau de chacune de ces interactions constituent les principaux facteurs susceptibles d'intervenir dans le déclenchement, l'entretien et l'arrêt des crises (33).

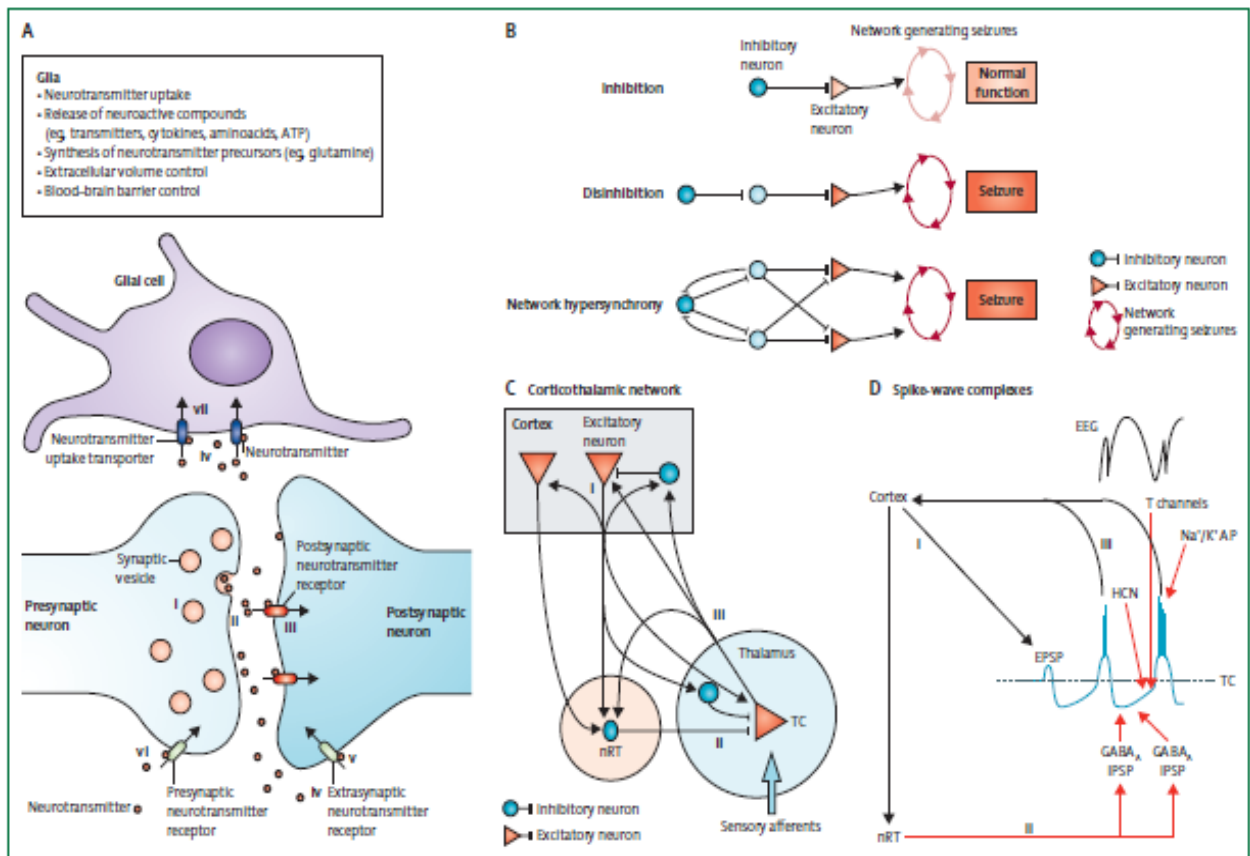


Figure 5 : Les éléments de base d'un réseau générant des crises (37).

6. Etiopathogénie :

Dès le moment où le patient a eu une crise pour la première fois, une enquête diagnostique doit être menée pour arriver à une étiologie.

L'étiologie peut être infectieuse, immunologique, génétique, métabolique ou même d'origine inconnue. Une association entre ces groupes étiologiques est possible (24).

6.1.Étiologie structurelle :

Il s'agit d'une anomalie organique associée à l'épilepsie (38). Les étiologies structurelles peuvent être congénitales (malformations corticales telles que les dysplasies corticales, les polymicrogyries) ou acquises (post-traumatique, tumorale vasculaire) (24).

Il existe des associations bien connues dans les épilepsies avec une étiologie structurelle, comme par exemple l'association très fréquente de la sclérose hippocampique et des crises ménales du lobe temporal (27).

6.2.Étiologie génétique :

(40 % des épilepsies) (24). L'étiologie est dite d'origine génétique lorsqu'elle résulte directement d'une mutation génétique connue ou présumée entraînant une maladie où les crises sont un symptôme central.

Les épilepsies pour lesquelles une étiologie génétique est impliquée sont très diverses et, dans la plupart des cas, les gènes sous-jacents ne sont pas encore connus (27). Elle peut être évoquée uniquement en se basant sur des antécédents familiaux d'une pathologie autosomique dominante Par exemple, dans le syndrome d'épilepsie néonatale familiale bénigne, la plupart des individus d'une famille sont porteurs de mutations d'un gène codant pour un canal du potassium, KCNQ2 ou KCNQ3(39).

6.3.Étiologie infectieuse :

Les étiologies infectieuses sont l'étiologie la plus fréquente des épilepsies dans le monde (40). Elle peut être d'une étiologie parasitaire, mycotique, bactérienne ou virale.

Mais souvent on est devant l'une de ces infections suivantes : la cysticercose Cérébral, la tuberculose, le VIH, le paludisme cérébral, la toxoplasmose cérébrale et les infections

materno-foetales telles que le virus Zika ou le cytomégalovirus. Elles ont souvent à une base lésionnelle organique.

6.4.Etiologie métabolique :

Plusieurs troubles métaboliques sont liés à l'épilepsie. Le concept d'épilepsie métabolique est qu'elle est directement causée par un trouble métabolique connu ou suspecté, dans lequel l'épilepsie est le principal symptôme du trouble.

Les causes métaboliques sont secondaires à des perturbations biochimiques Comme la porphyrie, l'urémie, les amino-acidopathies ou les crises pyridoxine dépendantes.Dans certaines situations les épilepsies métaboliques ont une base génétique (27).

6.5.Etiologie immune :

L'étiologie est dite d'origine immune quand elle survient dans le cadre d'un désordre immunitaire dans lequel les crises épileptiques sont un symptôme majeur ou quand il y a des preuves de l'inflammation auto-immune du système nerveux central (27).

6.6.Etiologie Inconnue :

« Inconnu » signifie que la cause de l'épilepsie n'est pas encore connue (27). Beaucoup de patients restent avec une épilepsie pour laquelle l'étiologie n'est pas évidente. Dans ce cas, il y a un syndrome électro clinique pouvant orienter vers une topographie, mais il n'est possible d'établir le lien de causalité entre l'épilepsie et un désordre ou lésion quelconque.

7. Diagnostic :

Le diagnostic de l'épilepsie est électro-clinique. Le diagnostic positif d'une épilepsie repose sur l'identification d'au moins une crise épileptique non provoquée associée à des facteurs prédisposants d'une récurrence de crise (24).

Il convient de faire une démarche diagnostic précise:

7.1.Interrogatoire :

Une anamnèse précise et approfondie du déroulement des crises, que ça soit par le patient lui-même ou à travers le témoignage de son entourage lorsqu'il perd conscience lors des crises pour :

- Obtenir une description précise de la crise.
- Rechercher des antécédents personnels ou familiaux d'épilepsie.
- Information sur les circonstances de survenue de la crise : Facteurs favorisants, prise médicamenteuse, sevrage récent, traumatisme crânien récent etc. (26).

7.2.Examen clinique : à la recherche de :

- Signes neurologiques de localisation/déficit postcritique
- Fièvre, signes méningés, signes d'hypertension intracrânienne ou signes de déshydratation, etc. (26).

7.3.Examens biologiques :

Les examens biologiques ont pour but d'éliminer les diagnostics différentiels :

- Numération formule sanguine, plaquettes, TP, TCA.
- Ionogramme sanguin, urée, créatinine, glycémie, calcémie, phosphorémie, Magnésémie.
- Selon le contexte : alcoolémie, taux sanguin des médicaments prescrits, recherche de traces de stupéfiants dans le sang et les urines (26).

7.4.Examens électro-encéphalographies :

Même si le diagnostic d'épilepsie est d'abord clinique. L'électroencéphalogramme reste un examen de base dans la démarche diagnostique.

7.4.1. Définition :

L'électroencéphalographie est une technique non invasive d'imagerie fonctionnelle du cerveau qui mesure l'activité électrique générée par les cellules nerveuses par le biais d'électrodes placées sur le cuir chevelu. L'électroencéphalogramme est la transcription sous forme d'un tracé des variations dans le temps de l'activité électrique du cerveau. L'EEG est non seulement utilisée pour étudier le fonctionnement du cerveau chez des individus sains, mais également pour diagnostiquer certaines maladies qui modifient l'activité électrique cérébrale (p.ex. épilepsie, migraines, troubles du sommeil) (41).

L'objectif principal de l'EEG (autre que l'évaluation de la fonction cérébrale focale ou généralisée) est d'évaluer les patients présentant des crises connues pour permettre un

diagnostic précis du type de crise et du syndrome d'épilepsie afin que la thérapie puisse être dirigée de manière appropriée ou pour diagnostiquer des crises paroxystiques inconnues (42).

7.4.2. Historique :

En 1924, le neuropsychiatre allemand Hans Berger enregistra l'activité électrique du cerveau d'un jeune patient ayant subi une trépanation pour exciser une tumeur cervicale. Il fut le premier à amplifier le signal obtenu et à documenter la relation entre l'activité mentale et les variations au niveau du signal électrique dans certaines bandes de fréquences chez l'être humain. En 1929, il publia les résultats de ses observations. Dans cette publication, Berger décrit deux rythmes cérébraux ; le rythme alpha et le rythme bêta. Les travaux de Berger ont marqué les débuts de l'utilisation de l'EEG en clinique et en recherche(43).



Figure 6 : Hans Berger (1873-1941) (44).

7.4.3. Indications d'EEG :

Les indications les plus fréquentes étaient : la présomption de mort cérébrale (13%), la prise en charge des états de mal épileptiques (12,1%), la suspicion d'état de mal non convulsif (10,6%). Plus d'un tiers des demandes (38,6 %) n'étaient pas conformes aux conclusions de la conférence de consensus. L'utilité de l'EEG est optimale quand les critères cliniques consensuels sont appliqués, notamment pour la prise en charge des états de mal épileptiques, pour rechercher un état de mal larvé ou un état de mal non convulsif. En revanche, l'EEG urgent n'a pas d'utilité devant une perte de connaissance brève ou un déficit focal transitoire ou constitué non fébrile (45).

Les EEG sont inutiles :

- lors des crises fébriles simples (46).

- lors de la récurrence de crises d'épilepsie habituelles chez un enfant épileptique connu avec une non-observance ou une modification en cours du traitement.
- avant d'initier un traitement par méthylphénidate, sauf s'il y a des antécédents d'épilepsie ou une suspicion de manifestations épileptiques (47).
- dans le cas d'un déficit moteur latéralisé inexplicé et persistant, l'imagerie est indiquée en premier lieu et c'est seulement si la clinique est évocatrice d'une origine épileptique (p. ex. paralysie postcritique de Todd) qu'un EEG est indiqué (48).

7.4.4. Avantages d'EEG :

L'électroencéphalogramme (EEG) permet une analyse fonctionnelle du signal électrique cérébral et constitue l'examen de référence pour analyser les processus électrophysiologiques sous-tendant l'épilepsie mais également de nombreux autres dysfonctionnements du système nerveux central. Les examens d'imagerie morphologique apportent des renseignements complémentaires de l'EEG mais ne peuvent se substituer à cet outil d'analyse fonctionnelle. L'EEG a de plus l'avantage d'être non invasif facile à réaliser et à contrôler quand un suivi est nécessaire, y compris au lit du patient(49).

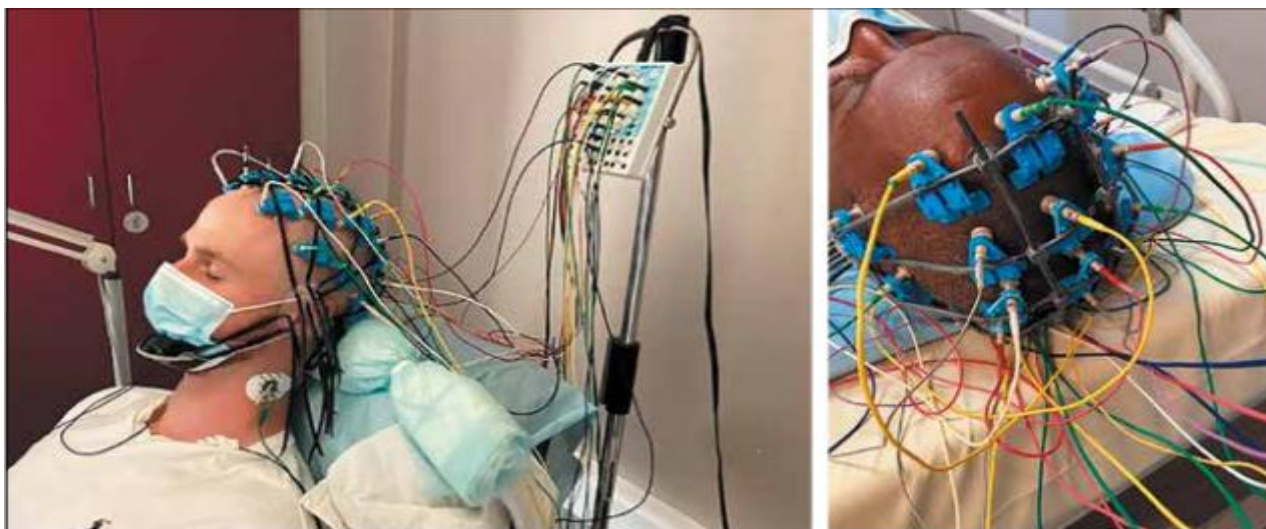


Figure 7 : Exemple d'enregistrement EEG à 21 électrodes (50)

7.4.5. Caractéristiques d'EEG normal :

Une activité EEG normale correspond à l'activité EEG observée chez des sujets ne présentant aucune pathologie qui peut maintenir directement ou indirectement sur l'électro-génèse cérébrale.

- Il n'y a pas un aspect EEG normale, mais des aspects EEG normaux, certains étant plus fréquents sont appelés « normaux habituels », les autres sont étiquetés « normaux inhabituels ».
- la normalité de EEG se modifié considérablement les variations du niveau de vigilance et pendant le sommeil.
- La normalité de l'EEG varie en fonction de l'âge (maturation de l'activité EEG chez le prématuré, le nourrisson, l'enfant). Les modification associées au vieillissement ne sont pas uniformes d'un sujet à l'autre.

❖ Rythme EEG :

- Rythme alpha** : est un rythme de 8 à 13c/s, de topographie postérieure (en arrière du vertex), de répartition bilatérale et symétrique, d'amplitude voisine de 50µv, maximale en occipital, de morphologie sinusoïdale, modulé en fuseaux et bloqué par l'ouverture des yeux, et il est atténué par l'augmentation de la vigilance, de l'attention et peut disparaître lors d'une activité mentale. Observé dès l'âge de 7-8 ans, il devient prédominant à 15 ans (51).
- Rythme beta** : de fréquence supérieure à 13c/s (de 14 à 45c/s) ; occupe les régions moyennes des deux hémisphères souvent de manière asynchrone. D'amplitude faible (inférieure à 20µv), il est masqué par le mouvement contralatéral (réaction d'arrêt motrice). Il apparaît vers l'âge de 15 ans (51).
- Rythme thêta** : de fréquence 4 à 7c/s est en faible quantité, de localisation bitemporale, symétrique et synchrone. Un rythme abondant ou asymétrique chez l'adulte éveillé est anormal. Il est abondant chez l'enfant (51).
- Rythme delta** : de fréquence inférieure à 3.5c/s n'est pas observé chez l'adulte éveillé, mais on le retrouve pendant le sommeil lent et le sommeil profond (51).
- Rythmes gamma** : ce sont les ondes les plus rapides. Elles sont associées au traitement d'informations par différentes régions du cerveau (c'est-à-dire la synchronisation de plusieurs régions du cerveau). Elles sont également présentes lors d'états nécessitant un haut niveau d'attention ou de concentration (51).






DELTA	THETA	ALPHA	BETA	GAMMA
Inférieure à 4Hz	4 à 8 Hz	8 à 13 Hz	13 à 35 Hz	Supérieure à 35Hz
Sommeil profond	Somnolence	Relaxation	Une attention à son maximum	Excitation
				

Figure 8 :Types d'ondes EEG en fonction de leurs fréquences (52).

Un EEG normal n'exclut pas le diagnostic positif d'épilepsie. de plus un EEG de routine montre des figures épileptiques dans seulement 50 à 60 % des nouveaux cas d'épilepsie. Le fait de répéter l'examen fait augmenter le taux de positivité jusqu'à environ 80 %-85 % (après trois EEG). Les méthodes d'activation (sommeil, stimulation lumineuse intermittente (SLI), hyperpnée) accroissent les chances d'obtenir des anomalies épileptiques permettant d'atteindre jusqu'à 92 % de positivité et seront à envisager en cas de négativité des EEG standards répétés. Enfin, l'EEG est indispensable dans le suivi thérapeutique chez un épileptique connu (53).

7.4.6. Caractéristiques d'EEG pathologique :

7.4.6.1. Anomalies épileptiques inter critiques :

Il est rare de pouvoir enregistrer des crises épileptiques lors d'un électroencéphalogramme (EEG) standard de 20 minutes. Néanmoins, nous pouvons rencontrer des anomalies épileptiques inter critiques, très brèves, entre les crises, qui témoignent d'une hyperexcitabilité cérébrale. Différentes définitions opérationnelles ont été proposées pour préciser le caractère épileptique de ces figures paroxystiques électroencéphalographique. Nous considérons un grapho-élément comme épileptique lorsque les critères suivants sont réunis (54, 55).

- il est paroxystique, c'est-à-dire qu'il est de début et de fin brusques et se distingue de l'activité de fond par sa forme et son amplitude ;
- il présente une forme pointue sur une échelle de temps standard (20 à 30 secondes par page)

- il a une durée inférieure à 200 ms. Entre 20 et 70 ms, nous parlerons de « pointe » (spike) entre 70 et 200 ms, de « pointe lente » ou d'« onde pointue » (sharp-wave).

Les pointes (ou les pointes lentes) sont typiquement asymétriques avec habituellement une pente ascendante plus raide. Les pointes s'associent fréquemment à une onde (nous parlons alors de pointe onde) ou à une autre forme d'interruption de l'activité de fond. Une poly pointe fait référence à une succession de deux pointes ou plus, sans intervalle entre elles et d'une durée inférieure à 0,5 sec.

Les anomalies épileptiques inter critiques doivent néanmoins être interprétées dans un contexte clinique et ne pas faire porter un diagnostic d'épilepsie en l'absence de symptomatologie clinique évocatrice.

a) Crises épileptiques électriques et électro cliniques :

Lorsque les patients ont des crises très fréquentes ou lorsque nous enregistrons l'EEG sur de longues durées, nous augmentons la probabilité d'enregistrer des crises épileptiques à l'EEG. Selon la présence ou non de signes cliniques associés, nous parlerons de crises électro cliniques ou électriques (infra cliniques) (50).

- Crises électriques :

Les crises électriques à l'EEG peuvent s'exprimer de façon très variée ; schématiquement, elles se présentent sous deux formes (54, 55).

- séquence rythmique de figures épileptiques qui surviennent le plus souvent à une fréquence $\geq 2,5$ Hz (c'est-à-dire plus de 2,5 éléments par seconde), avec une durée habituellement supérieure à 10 secondes.

- séquence rythmique d'activités non épileptiques (rythmes rapides, ondes lentes thêta, delta, etc.) ayant comme caractéristique de présenter une organisation temporelle (c'est à dire une modification de la fréquence, de l'amplitude, de la morphologie au cours du temps) et souvent spatiale (recrutement de proche en proche d'électrodes adjacentes, reflet de la propagation de la décharge épileptique) avec une durée souvent supérieure à 10 secondes. Le seuil de 10 secondes pour les crises électriques est arbitraire, car nous pouvons enregistrer des crises très courtes (< 3 secondes) lors d'EEG en intracérébral, mais il est souvent rapporté dans la littérature (54, 55).

- Crises électro cliniques :

Les crises électro cliniques associent une séquence EEG critique à des manifestations cliniques. Parfois, l'EEG ne révèle pas de séquence critique EEG typique, du fait d'artéfacts ou si la décharge EEG est très focale, ou dans la profondeur du cerveau, s'exprimant peu ou pas sur l'EEG de scalp. Seul un aplatissement de certaines voies EEG peut être détecté. La sémiologie clinique a alors toute son importance, notamment si elle a une expression répétée et stéréotypée (50)

7.4.7. Les facteurs influençant l'efficacité d'EEG :

L'EEG est en effet très sensible aux drogues, en particulier les barbituriques, pouvant entraîner des dépressions de l'électrogènes, voire une nullité du tracé, ce qui imposera de différer l'examen, après élimination des drogues sédatives. Il s'agit essentiellement des barbituriques, des benzodiazépines, des anesthésiques, notamment le propofol, mais également, la méthoqualone, le méprobamate, et le baclofen, ce dernier nécessitant un délai important d'élimination (56).

Les benzodiazépines et le phénobarbital à faibles doses provoquent des rythmes rapides bêta diffus, à prédominance antérieure, plus voltés que ceux rencontrés de façon physiologique

Le propofol entraîne des ondes delta frontales surchargées de fréquences plus rapides. Mais il a un effet différent selon la dose. À 1,5 mg/kg, des activités « épileptiformes » sont souvent observées. À doses plus élevées, ces anomalies font place à un tracé de suppression burst.

Le fentanyl et ses dérivés produisent de façon dose dépendante un ralentissement progressif de l'EEG avec disparition des rythmes bêta. À haute dose, des rythmes delta hyper voltés synchrones apparaissent (57).

En revanche, ces dérivés morphiniques n'entraînent pas de tracé de suppression-burst.

L'hypothermie est connue pour altérer la fonction du SNC. Elle peut entraîner un ralentissement et une dépression de l'électrogènes, mais essentiellement dans les hypothermies majeures, inférieures à 28°C.

Certains troubles métaboliques peuvent participer à la souffrance cérébrale : insuffisance hépatocellulaire sévère, hypoglycémie voire hyponatrémie majeure.

7.5. Imagerie cérébrale :

La neuro-imagerie et notamment l'imagerie par résonance magnétique (IRM) représentent aujourd'hui l'examen de référence pour détecter des anomalies cérébrales épileptogènes.

Ces examens ne sont pas directement contributifs au diagnostic d'épilepsie, mais permettent dans certains cas d'objectiver une altération cérébrale ou une pathologie sous-jacente telle que les tumeurs, les malformations vasculaires, les lésions traumatiques ou les accidents vasculaires cérébraux, Ils permettent également par les informations apportées de préciser le diagnostic étiologique ou syndromique, et d'affiner le pronostic de l'épilepsie. Possèdent ainsi une meilleure spécificité pour la détection de petites lésions et une meilleure sensibilité (elle est d'environ 80 % plus sensible que le scanner) mais il pose actuellement le problème de son accessibilité, de sorte que l'on est souvent amené à demander un scanner avant de la discuter dans un second temps (56).

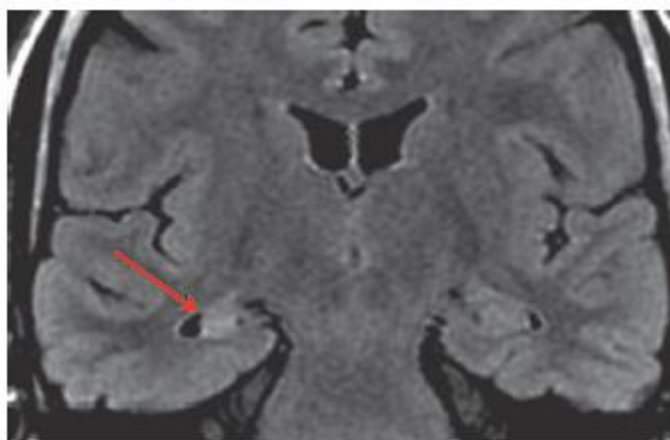


Figure 9 : IRM cérébrale en coupe coronale et séquence FLAIR montrant une atrophie associée à une sclérose (hyper signal) de l'hippocampe droit (flèche rouge)(24).

Chapitre I : l'épilepsie

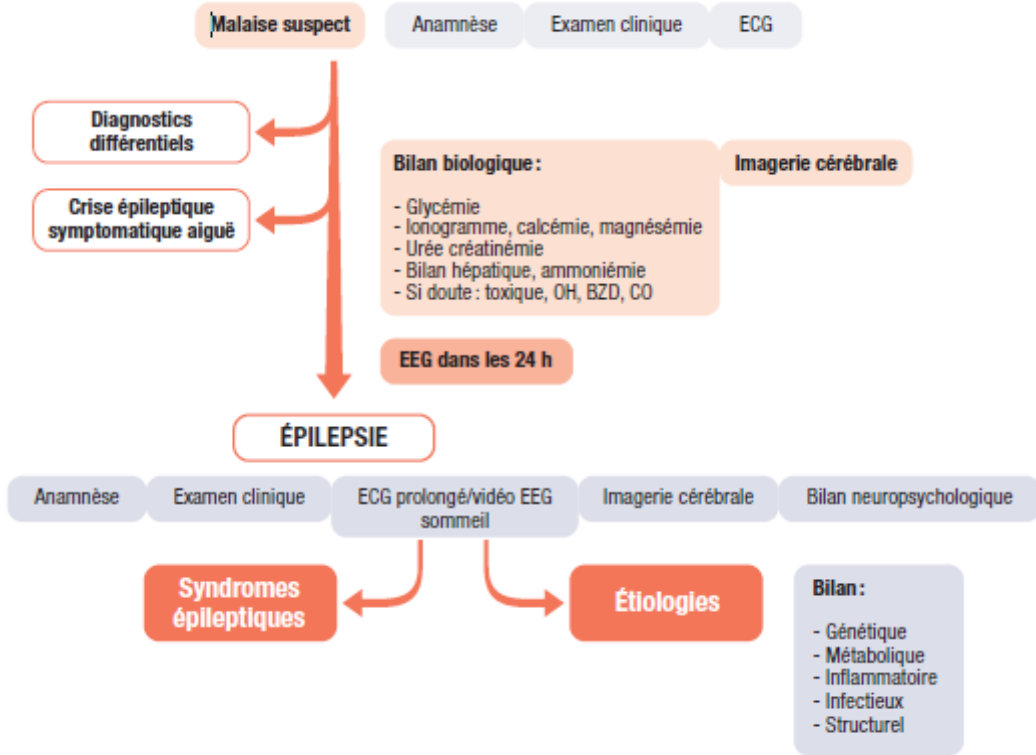


Figure 10 : Étapes nécessaires au diagnostic positif d'une épilepsie(24).

Chapitre II : l'épilepsie pharmacorésistantes

La pharmacorésistance d'une épilepsie est fréquemment envisagée dans la pratique clinique, elle constitue un problème majeur en épileptologie .Même s'il existe de nouveaux médicaments antiépileptiques sur le marché 20 à 30 patients p100 des épilepsies restent réfractaires aux traitements médicamenteux (58-62).

D'énormes problèmes sont atteints dans la compréhension de ses mécanismes et dans la conception de sa prise en charge .Il s'y associé une morbidité importante (63) avec des conséquences cognitives (64)), des troubles psychiatriques (65, 66) , des difficultés d'insertion sociale .En plus de son impact sur les individus, elle entraîne également des coûts socio-économiques considérables et une mortalité élevée (65).

1. Définition de la pharmaco résistance :

La pharmacorésistance d'une épilepsie est littéralement la résistance de l'épilepsie au traitement médicamenteux, ou également la survenue de crises d'épilepsie chez un patient traité.

L'épilepsie pharmacorésistante a été défini par la LICE en 2009 comme « l'échec d'essais adéquats de deux schémas de médicaments antiépileptiques tolérés, choisis et utilisés de manière appropriée (que ce soit en monothérapie ou en association) pour obtenir une absence durable de crises » . Un essai de médicaments antiépileptiques était considéré comme un échec si les crises persistaient à la dose maximale tolérée. Cette définition peut être encore affinée lorsque de nouvelles preuves apparaissent (11, 67).

Selon cette définition, la seule variable à prendre en compte est l'absence ou non de crises chez le patient. En revanche, ni le type de crises, ni la fréquence des crises ni les autres complications liées à l'épilepsie ne sont inclus dans cette définition.

Cependant, ces dernières entraînent le handicap résultant d'épilepsie pharmacorésistants et sa conséquence sur la qualité de vie au niveau individuel du patient et seront pris en compte dans la gestion thérapeutique des patients

2. Epidémiologie :

Bien que 70 à 80% des patients nouvellement diagnostiqués épileptiques arrivent à un contrôle complet de leurs crises, 20 à 30% présentent, malgré un traitement antiépileptique approprié, un contrôle insatisfaisant de leurs crises (68).

La prévalence de l'épilepsie pharmacorésistante est de 30 % (IC 95 % : 19-42 %). Son incidence varie de 15 % (IC 95 % : 11-19 %) chez les enfants à 34 % (IC 95 % : 6-62 %) chez les adultes (69).sans qu'il y ait de variation entre les zones géographiques.

L'ampleur de l'épilepsie résistante aux médicaments (ERD) est inconnue. En effet, très peu d'études épidémiologiques sur l'épilepsie ont été publiées(70). Et il n'y a pas de données disponibles sur les facteurs prédictifs de l'épilepsie réfractaire. Une seule étude rétrospective cas-témoins a été réalisée au département de neurologie d'Oran, en Algérie, de janvier 2007 à décembre 2012 (67) .

3. Classification :

3.1.Les modèles de l'épilepsie pharmaco résistante :

On peut théoriquement observer au moins quatre modèles de pharmacorésistance (Schmidt et al. 2005) (71):

1) Pharmacorésistance précoce : le patient ne présente jamais la remise à partir du début de l'épilepsie.

2) Pharmacorésistance avec caractère réfractaire progressif : au début de traitement, le patient ne présente plus de crises, mais elles se reproduisent ultérieurement et deviennent incontrôlables.

3) Un autre modèle dont l'épilepsie alterne entre être contrôlée et non contrôlée.

4) L'épilepsie est pharmaco résistante au début de la maladie, mais après un certain temps elle répondra au traitement.

Chapitre II : l'épilepsie pharmacorésistante

Il faut signaler que la pharmacorésistance, loin d'être une caractéristique absolue, peut souvent, en pratique clinique, être considérée comme relative, c.-à-d. elle ne représente donc pas nécessairement une épilepsie sévère, voir « catastrophique ».

3.2. La cotation de la pharmacorésistance :

Une échelle de pharmacorésistance a été proposée par Schmidt, en 1991 (11), qui cote de 0 (pharmacosensibilité) à 5 (pharmacorésistance prouvée) la réponse d'une épilepsie au traitement médical.

Les crises se reproduisent malgré :

0 : MAE quelconque, quelle que soit la dose

1 : MAE adapté, dosage faible

2 : MAE adapté, dose quotidienne correcte

3 : MAE adapté, taux sanguins corrects

4 : MAE adapté, dose maximale tolérée

5 : plus d'un MAE adapté, dose maximale tolérée en monothérapie.

4. Les indicateurs de la pharmacorésistance :

Pour poser le diagnostic des caractères pharmacorésistants d'une épilepsie, on doit prendre en considération une liste de critères qui sont liés soit à l'épilepsie ou au traitement.

4.1. Les critères liés à l'épilepsie :

- l'âge de début de l'épilepsie.
- la durée de l'épilepsie : les épilepsies « bénignes » ont une évolution limitée dans le temps, tandis qu'une durée d'activité de l'épilepsie supérieure à trois ou quatre ans signifie une épilepsie persistante.
- la durée depuis laquelle l'épilepsie peut être considérée comme rebelle, qui est souvent différente de la durée d'évolution totale : Pour certains, une durée très brève, permettant de vérifier la pharmacorésistance, car la réponse au premier traitement bien conduit peut prédire à 90% la présence d'une pharmacorésistance(72), mais d'après les données classiques, une durée de deux ans, après laquelle une épilepsie non contrôlée est faiblement susceptible de s'améliorer sous l'effet des traitements(73).
- Le type de crises au cours de l'évolution est un critère intéressant, mais relatif.

- la fréquence des crises, et leur répartition dans le temps. Précisément, une épilepsie pharmacorésistante est définie par une fréquence relativement stable des crises.
- l'étiologie de l'épilepsie est un critère intéressant pour déterminer son caractère pharmacorésistant, récemment facilité par le progrès de l'IRM (exemple : la sclérose hippocampique).

4.2. Les critères liés aux traitements :

- le patient doit avoir pris le traitement, pendant une durée suffisante pour pouvoir déterminer l'efficacité, au moins trois MAEs majeurs et au moins une association médicamenteuse. Les études contrôlées ont en effet démontré que les chances d'obtenir un contrôle de l'épilepsie au-delà sont extrêmement faibles (72) .
- Ces MAEs doivent être délivrés en dose efficace pratiquement en mg/kg de poids corporel, ou bien précisément par la mesure des taux sanguins.
- D'autres MAEs, seuls ou en association, peuvent être administrés en fonction du profil, de l'étiologie (comme le vigabatrin dans certaines malformations), ou de contre-indications aux MAEs classiques.

5. Les aspects de pseudo pharmacorésistance :

On peut distinguer plusieurs aspects de pseudo-pharmacorésistance : (71)

a) **Le premier aspect** : est représenté par l'existence de crises non épileptiques :

- Il peut s'agir de crises qui n'ont jamais été épileptiques, et dont le traitement, par les MAEs s'avère logiquement inutile. Représenté principalement par les crises « psychogènes », comme les attaques de panique, et dans d'autres cas (beaucoup plus rares) par des crises nommées « organiques », comme les syncopes récidivantes.
- Cependant il peut aussi s'agir de l'accompagnement de crises épileptiques et de crises non épileptiques, les premières étant contrôlées par le traitement, les autres pouvant persister.
- Un cas particulier est représenté par la propagation des crises non épileptiques chez un patient dont l'épilepsie a guéri.

Chapitre II : l'épilepsie pharmacorésistante

b) **Le second aspect** : L'existence de facteurs extérieurs de pharmacorésistance pourrait être représenté par l'existence, chez un patient épileptique traité, de facteurs externes de pharmacorésistance, qui gênent l'efficacité des MAEs :

-Plus généralement, des perturbations marquées de l'hygiène de vie, avec des horaires de sommeil irrégulier et un manque chronique de sommeil, les déviations comportementales et l'alcoolisme

- La coexistence d'un diabète mal équilibré (les hypoglycémies favorisent les crises), de déséquilibres hormonaux avec syndrome prémenstruel très prononcé chez certaines femmes ou d'autres pathologies associées...

- Occasionnellement la nécessité chez des patients psychiatriques d'une prescription de médicaments convulsivants, antidépresseurs ou antipsychotiques. (11)

c) **Le troisième aspect** : l'existence d'une mauvaise compliance Chez certains patients, la difficulté à prendre régulièrement un traitement antiépileptique repose sur un refus global de la maladie, et se traduit, dans leur discours, avant tout par la survenue d'effets collatéraux multiples, récidivant avec chaque nouvelle médication essayée.

On y ajoute également l'inaccessibilité du traitement, pour des raisons sociales ou financières.

d) **Le quatrième aspect** : Le traitement inadapté avec aggravation paradoxale : l'effet paradoxal aggravant des MAEs est souvent plus difficile à démontrer, mais cette possibilité doit être gardée à l'esprit, particulièrement dans le cas d'associations médicamenteuses complexes.

Un traitement peut aussi être inadapté parce qu'il n'a jamais été donné à des doses suffisantes, ou parce qu'il n'a jamais utilisé des médicaments classiques. Nous pouvons rapprocher du problème de traitement inadapté celui des patients qui ont présenté un effet secondaire majeur avec un ou plusieurs MAEs majeurs (par exemple, une réaction allergique importante à la carbamazépine ou phénobarbital), et qui, de ce fait, n'ont jamais pu bénéficier d'un traitement classiquement efficace. Ainsi, l'utilisation erronée d'une molécule antiépileptique dans un syndrome épileptique particulier expose non seulement à une inefficacité du traitement, mais souvent aussi à une aggravation clinique (l'exemple des myoclonies aggravées par la carbamazépine).

6. Bilan devant une épilepsie pharmaco résistante :

Le bilan d'une épilepsie pharmaco résistante est réalisé pour la précision du syndrome épileptique et l'évaluation de la faisabilité d'un traitement chirurgical comme alternative après l'échec du traitement pharmacologique (74) .

En pratique, les étapes initiales sont représentées par la réalisation d'une IRM cérébrale et l'analyse électro-clinique. Dans un plan d'action pour l'exérèse chirurgicale de la zone épileptogène, elles peuvent être complétées par l'imagerie fonctionnelle et éventuellement les méthodes invasives d'EEG.

6.1.IRM morphologique :

Chez l'adulte et l'enfant, l'IRM de morphologie cérébrale est la méthode la plus sensible pour détecter, localiser et caractériser l'étiologie de l'épilepsie pharmaco résistante.

Le plan de coupe doit être conforme à la localisation clinique et électrique de la crise. En l'absence de contre-indications habituelles, l'IRM peut être sous deux étapes consécutives et complémentaires(75):

- L'étape du diagnostic de la lésion épileptogène
- L'étape du bilan pré-chirurgical.

A. L'exploration électro-clinique :

Cette exploration est dans le but de :

- l'analyse des activités inter critiques avec la localisation de leurs sources.
- l'étude des crises basant sur les enregistrements vidéo-EEG avec une surveillance clinique rapprochée.

1) La Vidéo-EEG : (75, 76)

La vidéo-EEG est l'enregistrement simultané et synchronisé de l'EEG et du comportement du patient. L'enregistrement vidéo-EEG, de longue durée est pratiquement 24 heures sur 24, et 7 jours sur 7 est l'examen clé du bilan de l'épilepsie pharmaco résistante, parcequ' il permet :

Chapitre II : l'épilepsie pharmacorésistante

- D'affirmer la nature épileptique des manifestations.
- De préciser le caractère (partiel ou non) de l'épilepsie.
- D'identifier le foyer épileptogène, grâce aux anomalies épileptiques inter critiques et à l'expression EEG des débuts de crises.

La vidéo-EEG est pratiquée selon les conditions suivantes :

- un nombre d'électrodes minimal de 21 en montage référentiel (système 10-20), en acquisition numérisée en vue de relectures exhaustives.
- un système de connexion approprié pour des enregistrements de longue durée.
- une surveillance rapprochée permanente pour l'observation et l'interaction cliniques pré et postcritiques.

Dans le cadre de l'évaluation préopératoire, il est recommandé d'augmenter le nombre d'électrodes pour affiner la localisation de la source et mieux explorer les zones temporeles.

2) Les enregistrements EEG intracérébraux (stéréo-EEG) :

Ces explorations invasives permettent de confirmer les hypothèses sur l'étendue de la zone épileptogène et de détecter des zones de propagation des décharges en vue d'une exérèse chirurgicale « sur mesure ».

B. L'imagerie fonctionnelle

Les techniques d'imagerie fonctionnelle sont :

- TEP (tomographie par émission de positons).
- TEMP (tomographie par émission mono photonique).
- spectroscopie protonique.
- IRM de perfusion.
- IRM fonctionnelle d'activation.

Chapitre II : l'épilepsie pharmacorésistante

Chez l'enfant comme chez l'adulte, la place des différentes techniques de neuro-imagerie fonctionnelle dans l'exploration des épilepsies pharmaco résistantes n'est pas systématique.

Ces techniques sont discutées au sein d'un staff pluridisciplinaire spécialisé.

La TEMP octale est devenue une bonne alternative à la TEP en contribuant à confirmer la zone épileptogène notamment dans les épilepsies temporales (75).

C. Bilan neuropsychologique :

Le bilan neuropsychologique est une étape fondamentale dans l'évaluation d'une épilepsie pharmaco résistante. Les épreuves neuropsychologiques apprécient les différentes activités cognitives et émotionnelles dont les perturbations peuvent donner une idée sur la localisation. Par exemple, un déficit de la mémoire verbale oriente vers une atteinte des formations temporales médiales de l'hémisphère dominant pour le langage.

Par contre, un déficit de la mémoire non verbale mène vers une lésion des formations temporales médiales de l'hémisphère non-dominant pour le langage.

L'examen neuropsychologique permet de détecter les patients ayant un risque de déficit postopératoire (77).

Le bilan de référence comprend :

- une évaluation générale.
- une évaluation de l'état fonctionnel : langage, mémoire, fonctions exécutives, visuel ... selon la localisation cérébrale touchée et leur latéralisation.

De plus, il faut :

- évaluer les déficits attentionnels
- Détecter les troubles du comportement et de la personnalité pour faciliter la prise en charge des patients, ainsi que les troubles cognitifs liés aux médicaments. Ces évaluations doivent être effectuées par un psychologue professionnel.

Pour le suivi postopératoire, la comparaison sera faite de 6 mois à 1 an après la chirurgie. Dans le cadre de l'évaluation préopératoire, la différence entre les résultats de l'évaluation

neuropsychologique et les autres examens suggère une réorganisation fonctionnelle conduisant à la nécessité d'autres examens (IRM fonctionnelle, etc.).

D. Evaluation psychiatriques :

Cette étape est nécessaire dans le bilan initial et dans le suivi parce que la maladie épileptique est associée à une comorbidité psychiatrique 2 à 3 fois plus fréquente que dans la population générale, qui regroupe les troubles de l'humeur, l'anxiété et certains troubles psychotiques (78).

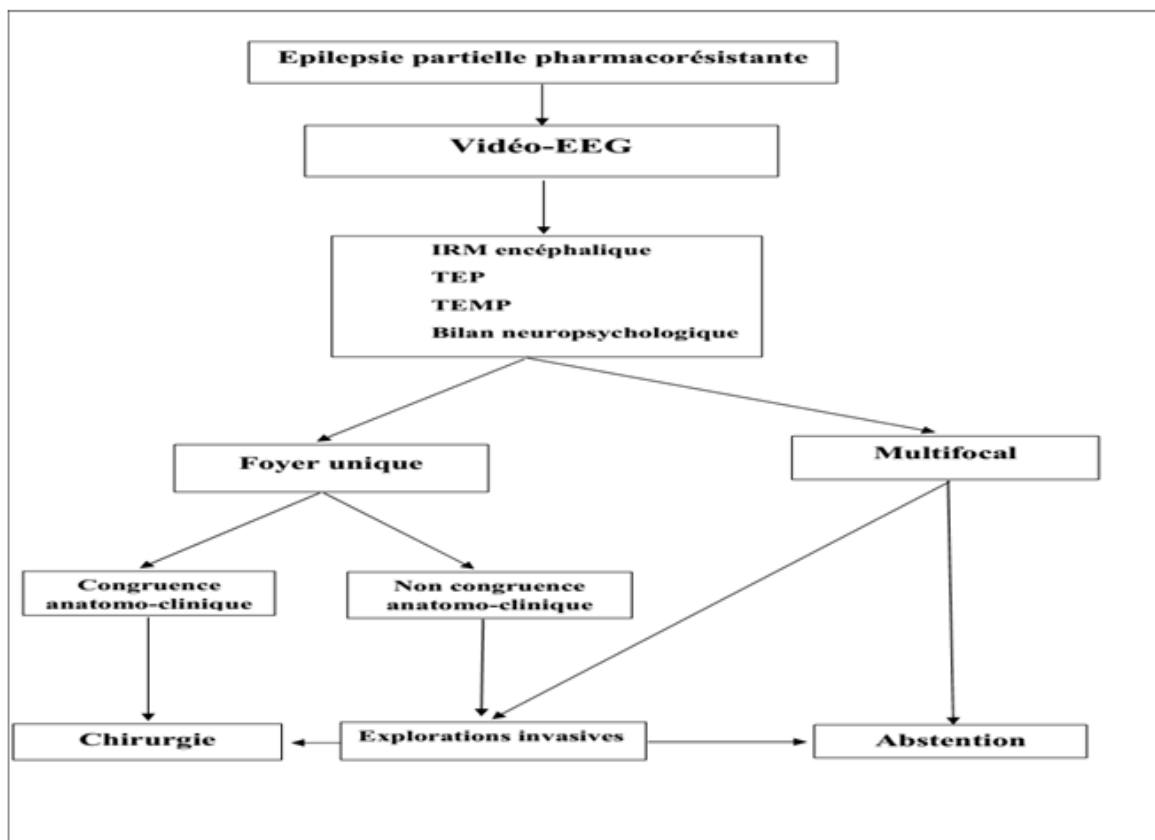


Figure 11 : Bilan devant une épilepsie partielle pharmaco résistante selon Talairach J et al (79).

7. Physiopathologie :

La compréhension du ou des mécanismes qui sous-tendent la résistance aux MAEs pourrait contribuer à la mise au point d'options thérapeutiques plus efficaces pour les patients atteints d'épilepsie réfractaire. L'hypothèse de la cible et l'hypothèse du transporteur sont les théories les plus citées de la résistance aux MAEs, mais aucune n'explique complètement la base neurobiologique de ce phénomène (80, 81). Il est clair que le ou les mécanismes de

l'épilepsie réfractaire sont très probablement multifactoriels, impliquant des facteurs environnementaux, génétiques, ainsi que des facteurs liés à la maladie et aux médicaments (82, 83). Dans les sections suivantes, nous discutons de plusieurs hypothèses qui ont été proposées, en commençant par la plus citée jusqu'à la moins citée :

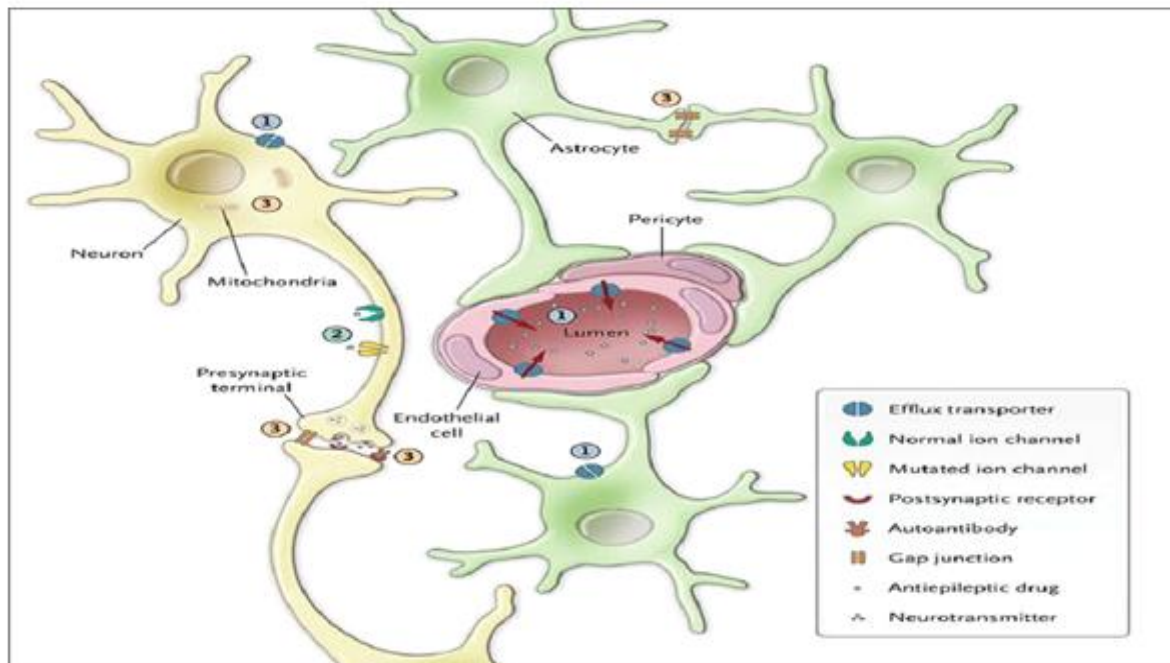


Figure 12: mécanismes biologiques de pharmacorésistance de l'épilepsie (84) .

Le schéma montre les endroits moléculaires hypothétiques de la pharmacorésistance :

- **A l'endroit 1** : une surexpression des transporteurs membranaires des médicaments dans les cellules endothéliales des capillaires qui constituent la BHE.
- **A l'endroit 2** : une modification de l'expression ou de la fonction des canaux ioniques voltages dépendants qui sont connus comme cibles des médicaments antiépileptiques.
- **A l'endroit 3** : des mécanismes qui ne sont pas visés par les antiépileptiques actuels tels que le couplage électrique à travers les jonctions type Gap, dysfonctionnement mitochondrial, et des autoanticorps des récepteurs des neurotransmetteurs.

7.1.L'hypothèse des transporteurs multi droguent :

Au niveau de la BHE (cellules endothéliales) Figure13 ces protéines de transport limitent l'entrée dans le cerveau des molécules lipophiles. Un membre de cette famille, ABCB1 (ATP-binding cassette subfamily B member 1), appelé aussi glycoprotéine P 170 ou

Chapitre II : l'épilepsie pharmacorésistante

MDR1 (multi Drug résistance 1), est une glycoprotéine transmembranaire assurant de façon active la sortie de nombreux médicaments lipophiles, dont la plupart des MAEs.

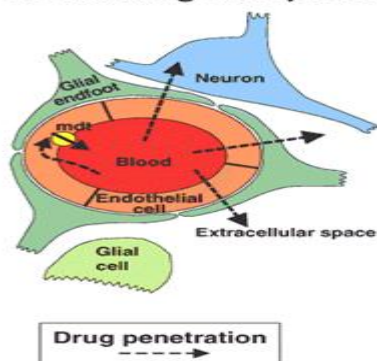
Des taux élevés de protéine ABCB1 ont été mis en évidence dans les cellules endothéliales du lobe temporal réséqué chez des patients ayant une épilepsie résistante (71).

La surexpression de cette protéine de transport, dans laquelle pourrait intervenir un facteur génétique, est susceptible de limiter l'accès à leur site d'action des MAEs.

Il existe au niveau du codon 3435 du gène ABCB1 un polymorphisme C ou T, le génotype CC étant associé à une augmentation du taux et de l'activité de la protéine ABCB1 (71) leur mode d'action.

The multidrug transporter hypothesis of drug resistance

A. Normal expression of multidrug transporters



B. Overexpression of multidrug transporters after seizures

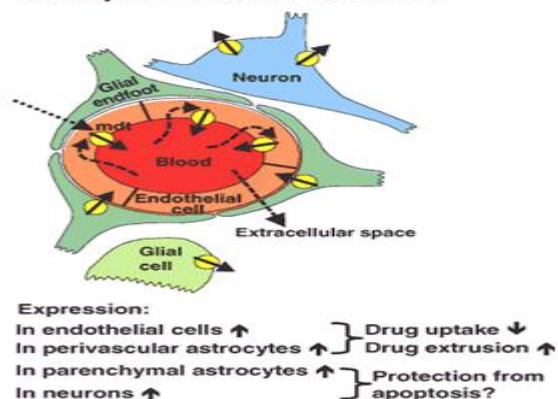


Figure 13: L'hypothèse des transporteurs multi drogues (71).

7.2. L'hypothèse de modification des cibles des antiépileptiques :

Cette hypothèse postule que le changement dans les cibles cellulaires des antiépileptiques entraîne une réduction de leur sensibilité au traitement médicamenteux.

Une étude a montré qu'en cas d'épilepsie temporelle avec une sclérose hippocampique, la modulation de l'inactivation des canaux sodiques par la carbamazépine a été diminuée de moitié dans des neurones de la région CA1 par rapport à celle constatée dans des neurones néocorticaux et des neurones de la région CA1 provenant d'hippocampes sans sclérose méso-lésionnelles (85, 86). Ces données ont été confirmées en étudiant des prélèvements corticaux provenant de dix patients opérés pour une épilepsie temporelle pharmacorésistante (87).

Il a été constaté une perte complète de l'effet de la carbamazépine sur la récupération rapide après inactivation des canaux sodiques voltage-dépendants, alors que la diminution de la récupération après inactivation des canaux sodiques induit par la carbamazépine a été normal dans les trois spécimens tissulaires de contrôle de patients sensibles à la carbamazépine.

Par ailleurs les polymorphismes du gène de SCN2A, qui code pour la sous unité alpha 2 du canal sodique, semblent être associé à une résistance aux MAEs d'une manière générale et plus particulièrement à ceux qui agissent sur les canaux sodiques (88).

Une altération de l'expression de récepteurs GABA type « A » a également été observée chez des patients atteints d'une épilepsie temporale pharmaco résistante (89).

7.3.L'hypothèse des variantes génétiques :

Affirme que les variations des gènes associés avec les MAEs, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique entraînent une pharmacorésistance inhérente. Ces gènes comprennent des enzymes métaboliques, des canaux ioniques et certains récepteurs de neurotransmetteurs qui sont des cibles pour les MAEs (90) .

7.4.L'hypothèse de gravité intrinsèque :

Propose que les facteurs neurobiologiques contribuent à la fois à la sévérité de l'épilepsie et à la pharmacorésistance (80).

7.5.L'hypothèse du réseau neuronal :

Indique que la dégénérescence induite par les crises et le remodelage du réseau neuronal supprime le système de contrôle des crises du cerveau et empêche les MAEs d'accéder aux cibles neuronales (90).

7.6.L'hypothèse pharmacocinétique :

Propose que la surexpression des transporteurs d'efflux de médicaments dans les organes périphériques diminue les taux plasmatiques de MAE, réduisant ainsi la quantité de MAEs disponible pour entrer le cerveau et atteindre le foyer épileptique (90).

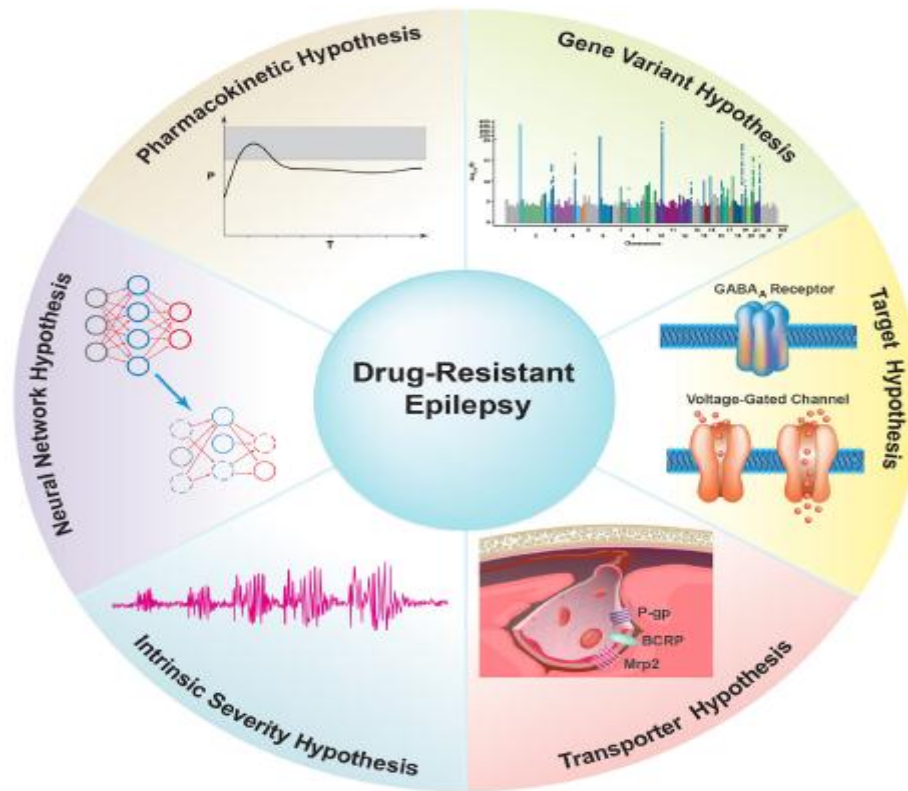


Figure 14 : des hypothèses proposées pour les mécanismes sous-jacents possibles de la résistance aux médicaments antiépileptiques(90).



Figure 15 : Effet de l'épilepsie réfractaire sur la qualité de vie des patients.

8. Les risques de la pharmacorésistance :

Le control de la crise est la pierre angulaire du traitement de l'épilepsie : à fin d'éviter les risques causés par l'échec et l'inefficacité du médicament il faut que le médecin reste vigilant au cours de la prise en charge de la maladie.

Ces risques sont liés à la maladie, mais aussi au traitement :

- Pour le patient les risques sociaux sont les plus fréquents et les plus graves : Rejet par l'entourage familial, scolaire et professionnel, exclusion indirecte par l'impossibilité de participer à de nombreuses activités quotidiennes (activités sportives, la conduite de véhicules à moteur, les sorties et vacances, et par les restrictions rencontrées dans l'insertion scolaire et professionnelle). Une épilepsie évoluant depuis des années donne souvent au patient un statut particulier, et contribue à un sentiment de dévalorisation bien mis en évidence par les études qui portent sur le pronostic à long terme des épilepsies rebelles(77).

Les plus graves sont les complications de l'épilepsie, qu'il s'agisse des traumatismes (qui peuvent avoir un effet aggravant sur l'épilepsie, et accroissent le handicap social), mais aussi le risque de mort subite inexpliquée, qui est multiplié par un facteur d'au moins 3 chez les patients épileptiques présentant des crises convulsives et non contrôlés, que ce soit par rapport à la population générale ou à celle des patients contrôlés(91) .Le risque de suicide ne doit pas être négligé non plus .

-pour le médecin, sont les risques liés à la prise en charge : utilisation de fortes doses, des associations médicamenteuses, et des traitements de très longue durée. Ainsi, l'exposition aux effets secondaires dose dépendants.

Chapitre III : la prise en charges des patients épileptiques

pharmacorésistants :

Ces dernières années, le panorama de la prise en charge de l'épilepsie a considérablement modifié avec le développement de nouvelles molécules thérapeutiques non médicamenteuse : La chirurgie de l'épilepsie, le régime cétoène, la stimulation du nerf vague...

Ces nouvelles thérapies permettent d'améliorer la prise en charge de l'épilepsie réfractaire, mais l'ont rendu plus complexe car nécessitant des compétences de plus en plus spécifiques.

1. Traitements médicales :

Objectif thérapeutique dans une épilepsie est de conduire le patient à être libre de crises en absence d'effets indésirables (92). Si cet objectif est obtenu dans 80 à 70% des cas, l'épilepsie est pharmaco résistante dans 20 à 30% des cas (58-62, 77, 93). même en dépit d'un traitement médical bien conduit et à des doses efficaces.

2. Médicaments antiépileptiques (MAE) :

2.1.Définition :

Les médicaments antiépileptiques également appelés « anticonvulsivants », sont des molécules capables de supprimer ou de diminuer la fréquence ou la sévérité des crises d'épilepsies, ou seulement capables de modifier l'allure de la crise ou les composantes psychiques qui peuvent accompagner la maladie épileptique (94).

2.2.Historique :

La thérapeutique antiépileptique est née en 1857, quand Sir Charles Locock présente ses résultats à la Société royale de médecine et de chirurgie de Londres. Il utilise, alors le bromure de potassium qui soulage l'épilepsie mais ne la guérit pas encore (95).

Depuis 1990 et surtout depuis 1995, la pharmacopée antiépileptique s'est enrichie de la mise sur le marché de huit nouveaux antiépileptiques constituant la 2ème génération (vigabatrin, gabapentine, felbamate, lamotrigine, tiagabine, topiramate, oxcarbazépine, lévétiracétam) (96).

Chapitre III : la prise en charge des patients épileptiques pharmacorésistants

D'autres molécules de dernière génération sont actuellement commercialisées: stiripentol, zonisamide, prégabaline, rufinamide, eslicarbazépine, lacosamide, perampanel et brivaracetam ou sont en cours de développement (losigamone, rémacémide, ralitonine etc.) (96).

Il y a maintenant 27 médicaments antiépileptiques autorisés au total pour le traitement des patients épileptiques (97) et parmi ces médicaments disponibles en Algérie on trouve : Le phénobarbital, le valproate de sodium, la carbamazépine, la lamotrigine, le topiramate, la prégabaline, le lévétiracétam, le clonazépam (selon le site de la ministère de sante).

Au cours des trente années qui suivront, l'arsenal thérapeutique stagnera hormis des adaptations galéniques ou pharmacocinétiques des antiépileptiques déjà existants (formes à libération prolongée, fosphénytoïne etc...) (96).

2.3. Classification :

Il n'existe pas de classification officielle des médicaments antiépileptiques. A l'origine, ils étaient classés en fonction de leur structure chimique, mais cette classification est devenue ancienne avec l'apparition de nouvelles molécules de structures très diverses.

Ils peuvent être classés de manière purement chronologique en trois générations en fonction de leur date d'apparition.

Tableau I : Classification chronologique des médicaments antiépileptiques (98).

Première génération		Deuxième génération		Troisième génération	
Phénobarbital	1912	Vigabatrin	1990	Depuis 2000	
Phénytoïne	1938	Gabapentine	1994	Stiripentol	2001
Primidone*	1953	Felbamate	1995	Lévétiracétam	2003
Carbamazépine	1960	Lamotrigine	1995	Prégabaline	2004
Éthosuximide	1962	Clonazépam	1995	Zonisamide	2005
Diazépam	1963	Tiagabine	1997	Rufinamide	2007
Valproate	1960	Topiramate	1998	Lacosamide	2008
*Supprimé de la pharmacopée		Oxcarbazépine	2000	Eslicarbazépine	2009
				Rétigabine	2011
				Pérampanel	2012

2.4. Mécanisme d'action des antiépileptiques :

On distingue deux principaux mécanismes d'action pour les MAE.

- Un effet de réduction de l'excitabilité : soit par effet stabilisateur de la membrane neuronale (blocage des canaux sodiques ou Calciques), soit par effet sur la vésicule présynaptique SV2A, soit par effet antiglutamatergique direct (blocage récepteurs) ;
- Un effet de renforcement de l'inhibition GABA-ergique (métabolisme GABA ou récepteurs GABA).

Certains MAEs ont un mécanisme d'action unique, majoritairement des bloqueurs sodiques, D'autres possèdent plusieurs mécanismes d'action(1) : C'est notamment le cas du valproate de sodium. Ce dernier bloque à la fois les canaux sodiques voltage-dépendants et les canaux calciques de type T. Il semble également qu'il augmente la transmission inhibitrice par augmentation du GABA et il diminue la transmission excitatrice (95).

Les antiépileptiques doivent être utilisés dans une démarche rationnelle en fonction de leur mode d'action, de leur tolérance et d'effets secondaires, aboutissant en cas de bithérapie à l'utilisation de molécule avec des modes d'actions complémentaires, on tiendra compte de leur effet métabolique inducteur ou inhibiteur (99).

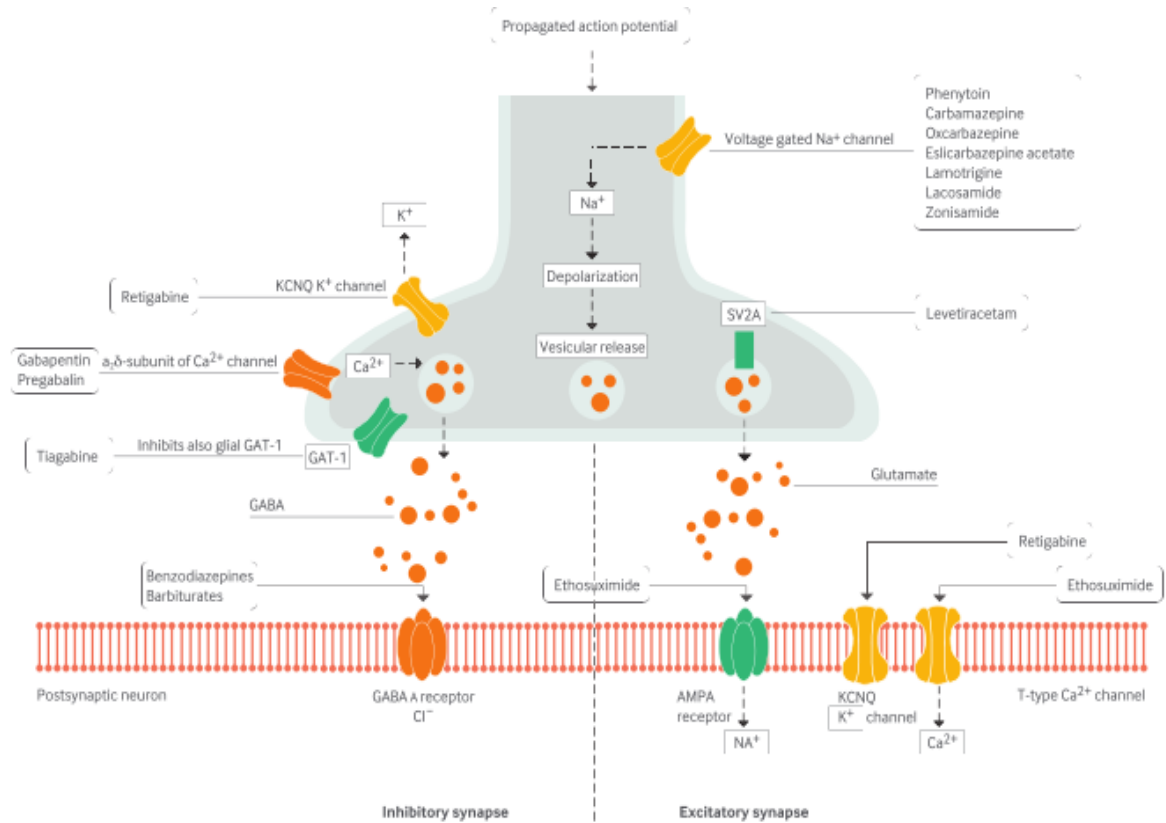


Figure 16: Mécanismes d'action des antiépileptiques (68).

2.5. Paramètres pharmacocinétiques :

L'utilisation rationnelle des médicaments antiépileptiques nécessite une compréhension de leur pharmacocinétique(30).

Les caractéristiques pharmacocinétiques des antiépileptiques sont variables d'un médicament à l'autre et sont résumées dans le tableau.

Chapitre III : la prise en charge des patients épileptiques pharmacorésistants

Tableau II: Pharmacocinétique des principaux médicaments antiépileptiques (100) :

DCI	Absorption (%)	T max (heures)	Liaison protéique (%)	Induction enzymatique	Demi-vie (heures)	Équilibre (jours)	Dose (mg/kg/jour)	Nombre de prises par jour	Taux plasmatique recommandés mg/l [mmol/l]
Phénobarbital	90	4-18	45-60	oui	20-40	5-21	2-3	1 ou 2	15-30 [65-130]
Primidone	100	6-8	0-20	oui	6-22	2-3	10-15	2 ou 3	5-10
Phénytoïne	90*	4-8*	90	oui	13-95	8-20	3-5 5-8 [E]	1 ou 2	10-20 [40-80]
Carbamazépine	80	4-8*	80	oui **	5-16	2**	10-20	2***- 4	5-12*** [20-50***]
Valproate	100	3-8	90*	non (inhibition)	8-16	2	15-20	1***-3	50-100 [350-700]
Vigabatrin	100	1-2	0	non	5-7	1	20-55	1 ou 2	non disponible
Felbamate	90	2-6	25	non (inhibition)	13-20	2-4	15-45	2 ou 3	non disponible
Gabapentine	35-65	2-3	0	non	5-7	1	15-35	3	non disponible
Lamotrigine	100	3	55	non	30****	5	3-7 *****	2	non disponible
Tiagabine	100	2	95	non	7-9	2	0,5-1	3	non disponible
Topiramate	90	3-4	13-17	non	20	4	3-15	2	non disponible
Oxcarbazépine	100	4-5	40	oui, faible	8-10	2-3	10-30	2	non disponible
Levetiracetam	100	1-3	10	non	6-8	2	15-45	2	non disponible
Diazepam	75-100	5-2	95	non	20-40	7-15	0,5	2 ou 3	300-450
Clobazam	90	1-4	90	non	20	4-8	0,1-1,5	2 ou 3	10-30
Clonazepam	90	1-4	85	non	20-40	4-8	0,05	2 ou 3	10-30

* Paramètres variables, dose-dépendant ** Auto-induction du métabolisme jusqu'au 30ème jour

*** Dans les formulations "à effet prolongé"

**** Demi-vie de la lamotrigine doublée en cas de Co-prescription de valproate

***** Posologies inférieures et augmentation plus progressive des doses nécessaires avec le valproate

Les caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments antiépileptiques sont variables d'un produit à l'autre. L'élément le plus important à prendre en compte est la métabolisation hépatique de la plupart des antiépileptiques et la capacité qu'ont certains d'exercer un effet

Chapitre III : la prise en charge des patients épileptiques pharmacorésistants

inducteur enzymatique (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital) ou un effet inhibiteur enzymatique (acide valproïque, felbamate, topiramate) (96).

2.6.Effets indésirables:

Les principaux effets indésirables entraînés par la prise d'antiépileptique sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau III : Effets indésirables aigus et chroniques des médicaments antiépileptiques (100).

DCI	Effets indésirables aigus idio syncratiques	Effets indésirables aigus doses-dépendants	Effets indésirables chroniques	Téatogénicité
Phénobarbital	Eruptions cutanées graves, rares Eruptions cutanées bénignes	Sédation (adulte)	Altérations des fonctions cognitives Algodystrophies (épaule, poignet) Ostéomalacie Épaississement des traits du visage Hirsutisme Acné Neuropathie périphérique Maladie de Dupuytren	Oui
Phénytoïne	Eruptions cutanées graves, rares Eruptions cutanées bénignes Anémie arégénérative Syndrome lupique Lymphomes, rares	Syndrome cérébello-vestibulaire Obnubilation, confusion Dyskinésies	Atteinte cérébelleuse irréversible Hypertrophie gingivale Hirsutisme Acné Épaississement des traits du visage Neuropathie périphérique Altération des fonctions cognitives	Oui
Carbamazépine	Eruptions cutanées, graves, rares Eruptions cutanées bénignes Leucopénie Syndrome lupique	Diplopie Sensations vertigineuses Ataxie Nystagmus Asthénie Sédation	Hyponatrémie	Oui
Valproate	Hépatite cytotylique, Pancréatite Thrombopénie	Troubles digestifs Asthénie	Effet orexigène avec prise de poids Tremblement d'attitude Chute des cheveux	Oui
Benzodiazépines	Allergie bénigne	Sédation Excitation paradoxale	Altérations des fonctions cognitives Syndrome de sevrage à l'arrêt	Faible
Vigabatrin	Psychose aiguë réversible	Asthénie, Sédation	Rétrécissements concentrique du champ visuel Effet orexigène	?
Felbamate	Aplasia médullaire Hépatite cytotylique	Altérations des fonctions cognitives Sensations vertigineuses	Altérations des fonctions cognitives Effet anorexigène	?
Gabapentine		Asthénie, sédation	Effet orexigène modéré	?
Lamotrigine	Eruptions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) Eruptions cutanées bénigne	Sensations vertigineuses	Mouvements anormaux (Tics)	Vraisemblablement faible
Tiagabine	Sensations vertigineuses Asthénie, sédation Encéphalopathie			?
Topiramate	Glaucome secondaire à angle fermé	Altérations des fonctions cognitives Troubles psychiatriques	Altérations des fonctions cognitives Troubles du langage Effet anorexigène Lithiases urinaires	?
Fosphénytoïne	Réactions d'hypersensibilité Eruptions cutanées graves Eruptions cutanées bénignes	Syndrome cérébello-vestibulaire Obnubilation, confusion Troubles du rythme cardiaque Dyskinésies	Sans objet	Sans objet

2.7. Contre-indications :

- **Réactions d'hypersensibilité** : topiramate est contre indiquée en cas d'hypersensibilité au barbituriques.
- **Affections respiratoires** : le phénobarbital, la primidone et les benzodiazépines sont contre indiquées chez l'insuffisant respiratoire.
- **Affections hépatiques** : l'acide valproïque est contre indiqué en cas d'antécédents d'hépatite aiguë chronique et d'antécédents d'hépatiques sévères. Aussi la tiagabine,

les benzodiazépines et le stiripentol sont contre indiqués chez l'insuffisant hépatique sévères.

- **Affections sanguines ou cardiovasculaires** : carbamazépine est contre indique en cas hypoplasie médullaire et en cas de bloc auriculo-ventriculaire, felbamate est contre indique en cas d'antécédents de troubles hématologiques.
- **Troubles métaboliques** : le phénobarbital, la primidone, l'acide valproïque et la fosphénytoïne sont contre indiqués en cas de porphyrie.
- **Autres contre-indications** : allaitement et enfants de moins de 2ans pour lamotrigine, myasthénie pour les benzodiazépines (101).

2.8.Interactions médicamenteuses des médicaments antiépileptiques :

Les interactions entre les médicaments antiépileptiques ou entre les médicaments antiépileptiques et d'autres médicaments peuvent être de nature pharmacocinétique (lors de l'absorption, distribution, métabolisme, élimination) ou pharmacodynamique (une synergie et un antagonisme au niveau du site d'action) (99).Les interactions pharmacocinétiques ne modifient pas l'index thérapeutique de chaque médicament utilisé, et elles peuvent être prévues et gérées par des ajustements de dose appropriés (102).Donc lors d'associations médicamenteuses, il est important de retenir en compte :

- ❖ Capacité de fixation des MAEs aux protéines plasmatiques, en effet ils risquent de déplacer ou être déplacés de leurs sites d'action par d'autres molécules, ce que changent les fractions libres des différents principes actifs en présence d'un certain nombre d'antiépileptique par exemple Le valproate , les benzodiazépines et la carbamazépine sont des antiépileptiques avec une forte fixation aux protéines (103).
- ❖ Effets inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques : Phénobarbital, Phénytoïne , Carbamazépine, Primidone, se sont des puissants inducteurs iso-enzymatique de CYP450, ils augmentent donc la clairance des principes actifs qui leurs sont associés et qui sont métabolisés par ce système, diminuant ainsi leur efficacité tel que les anticoagulants oraux, les antagonistes du calcium ,Les stéroïdes, les médicaments antimicrobiens et antinéoplasiques (99).Inversement effets inhibiteurs enzymatique entraîne une diminution de la clairance métabolique du médicament concerné, dont la concentration sérique peut augmenter et entraîner une toxicité (l'inhibition

Chapitre III : la prise en charge des patients épileptiques pharmacorésistants

enzymatique comprennent l'augmentation de la concentration sérique de phénobarbital et de lamotrigine causée par l'acide valproïque) (99).

- ❖ Seuls quelques MAEs ne font pas l'objet d'interaction médicamenteuse cliniquement significative (gabapentine, vigabaline, lévétiracétam, prégabaline) (101).

Les interactions pharmacodynamiques sont principalement liées aux modes d'action de chaque médicament et affectent directement l'index thérapeutique de chaque médicament, mais elles sont difficiles à mesurer en pratique clinique. Des expériences sur les animaux ont démontré que les associations de médicaments ayant des modes d'action différents sont généralement associés à des interactions synergiques, qui peuvent impliquer soit une efficacité supra-additive, soit une toxicité infra-additive (102).

Tableau IV : Les interactions pharmacocinétiques (101).

Antiépileptique 1	Antiépileptique 2						
	Inducteur enzymatique			Inhibiteur enzymatique			
	PB, PR	P, fos P	CBZ, oxCBZ	Fel,	Stir.	top	val
Carbamazépine					↑		
Benzodiazépines			↓		↑		
Ethosuximide			↓				
Felbamate	↓		↓				
Lamotrigine							↑
Oxcarbazépine*							
Phénobarbital				↑	↑		↑
Primidone							
Phénytoïne					↑	↑	↑ ou ↓
Stiripentol*							
Tiagabine	↓	↓	↓				
Topiramate		↓	↓				
Valproate Na	↓	↓	↓	↑			
Zonisamide	↓	↓	↓				

↓diminution des concentrations plasmatiques de l'antiépileptique 1.

↑augmentation des concentrations plasmatiques de l'antiépileptique 2.

* Pas d'interaction observés avec d'autre antiépileptiques.

2.9.Stratégie thérapeutique :

La prise en charge de l'épilepsie commence par le diagnostic précis des types de crises et des syndromes épileptiques. La monothérapie initiale est le mode de traitement standard qui permet d'obtenir 50 % d'absence prolongée de crises (≥ 12 mois). Si la monothérapie initiale ne parvient pas à contrôler les crises, les médecins choisissent un second médicament, soit en monothérapie de substitution, soit en bithérapie, avec des taux d'absence de crises de 10 à 20 % (ou 20 à 40 % des patients ayant subi une seconde thérapie médicamenteuse). Ainsi, environ 60 % des patients peuvent obtenir une absence de réponse aux essais adéquats des deux premiers médicaments répond aux critères de l'LICE pour l'épilepsie pharmacorésistante, et Les médecins peuvent réévaluer la précision du diagnostic de l'épilepsie afin d'exclure la possibilité d'une pseudo-pharmacorésistance ou d'identifier la cause de la résistance aux médicaments et d'assurer un diagnostic précis des syndromes épileptiques. Si les patients ont été confirmés qu'ils avaient une épilepsie pharmacorésistante et un syndrome épileptiques rémédiabiles par voie chirurgicale, une orientation plus précoce vers la chirurgie de l'épilepsie peut présenter un rapport bénéfice/risque plus élevé que la poursuite des essais médicamenteux. Si les patients n'ont pas de syndromes épileptiques rémédiabiles par voie chirurgicale, des essais systématiques du troisième médicament et du suivant dans diverses combinaisons thérapeutiques peuvent être nécessaires, avec une espérance d'environ 30% d'absence de crises. Si les 5e et 6e essais de médicaments n'ont pas permis de contrôler les crises, les chances de rémission des crises par d'autres essais de médicaments sont faibles et les essais de thérapies alternatives, y compris la stimulation de nerf vague , ou le régime cétogène, peuvent être poursuivis activement (102).

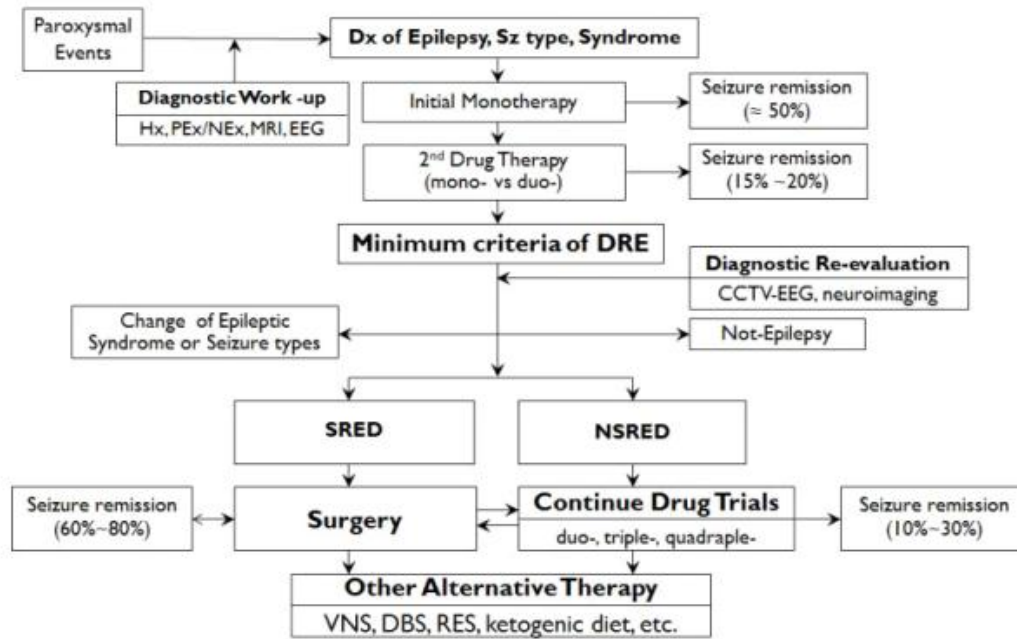


Figure 17: Voies de la prise en charge de l'épilepsie (102).

2.10. Les antiépileptiques dans le cadre d'épilepsie

pharmacorésistante :

Les MAEs étaient limités en nombre et en mode d'action, et étaient inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques, avec un potentiel élevé d'interactions pharmacocinétiques (104, 105). La monothérapie a été considérée comme la meilleure option à l'époque des MAEs. Une comparaison équitable de la monothérapie et de la poly thérapie nécessite des caractéristiques de base équilibrées des patients, des schémas de dosage appropriés : la dose cible initiale, une charge médicamenteuse totale équivalente (rapport entre la dose quotidienne prescrite par rapport à la dose quotidienne définie par les directives de l'Organisation mondiale de la santé), dans les deux groupes ; ainsi qu'une sélection appropriée de médicaments à utiliser en association, de préférence des médicaments présentant des synergiques (106, 107).

- la poly thérapie rationnelle dans la pratique réelle :

Il n'existe pas encore de directives spécifiques, mais seulement des recommandations théoriques, qui sont souvent appelées « poly thérapie rationnelle » (108, 109)

Le traitement des épilepsies pharmacorésistants commence par la confirmation du diagnostic précis de la résistance aux médicaments, des types de crises et des syndromes épileptiques, ce qui nécessite une anamnèse minutieuse, un examen des essais médicamenteux

Chapitre III : la prise en charge des patients épileptiques pharmacorésistants

antérieurs, y compris l'évaluation de l'observance des effets indésirables et de l'efficacité, ainsi qu'une évaluation diagnostique approfondie comprenant souvent une imagerie par résonance magnétique dédiée à l'épilepsie et une surveillance vidéo électroencéphalographique (EEG) prolongée. Pseudo-pharmacorésistance due à des causes maîtrisables (par exemple, une mauvaise adhésion aux schémas thérapeutiques des MAEs, un mauvais médicament ou de faibles doses), crises psychogènes non épileptiques ou autres événements non épileptiques doivent être évalués de manière critique et exclus avant le début de toute autre tentative thérapeutique (110). Le diagnostic précis des syndromes épileptiques, l'évaluation de la qualité de vie du patient, des comorbidités, de la charge des crises et de l'environnement psychosocial sont tous des éléments importants pour la planification d'une prise en charge optimale. Si les patients présentent des syndromes épileptiques rémédiabiles chirurgicalement, tels que l'épilepsie causée par des lésions épileptogènes focales pouvant être complètement réséquées chirurgicalement sans un risque élevé de morbidités neurologiques, que de poursuivre des essais médicamenteux à long terme (111). Si l'épilepsie du patient ne peut pas être corrigée par la chirurgie ou si le patient refuse la chirurgie, d'autres essais médicamenteux systématiques sont obligatoires pour minimiser la charge des crises, améliorer la qualité de vie et maximiser le contrôle des comorbidités.

La Pratique de la poly thérapie rationnelle :

Avec l'augmentation rapide du nombre de MAEs, le nombre de régimes d'associations a augmenté de façon exponentielle. A l'heure actuelle, avec 25 MAEs reconnus, 300 combinaisons sont possibles en bithérapie et plusieurs milliers de combinaisons possibles en poly thérapie. En l'absence de directives officielles, les chiffres sont tout simplement trop élevés pour être essayés au hasard. Le meilleur régime d'association pour un patient donné souffrant d'épilepsie pharmacorésistante serait une tâche très exigeante pour les médecins et ne peut être accomplie que par une analyse approfondie des caractéristiques cliniques pertinentes et une synthèse logique des ordres ou des priorités par des épileptologues compétents et expérimentés (112). C'est la raison pour laquelle le groupe de travail de la LICE recommande l'orientation des patients vers des centres d'épilepsie spécialisés s'ils ne présentent pas de réponse adéquate lors des essais des deux premiers MAEs.

La plupart des patients atteints d'épilepsie pharmacorésistante prennent généralement un ou deux médicaments de première génération. Si le patient ne prend qu'un seul médicament et que le médicament est considéré comme au moins partiellement efficace et bien toléré, les

médecins conserveront le premier médicament et choisiront un deuxième médicament considéré comme présentant des interactions avec le premier médicament. Si le premier médicament n'était pas efficace et mal toléré, il peut être plus approprié d'essayer une substitution monothérapie avec le médicament choisi (109). Une fois que le second médicament a été choisi pour la thérapie combinée, l'étape suivante consiste à commencer avec une faible dose et à augmenter lentement la dose. Si les patients tolèrent bien la dose du médicament mais que les crises récidivent, la dose du médicament sera augmentée lentement jusqu'à l'obtention d'un contrôle total des crises. Si le second médicament a été efficace mais a provoqué des EI tolérables, on pourra réduire la dose du médicament de base (113). Les patients sous poly thérapie étant susceptibles d'être exposés à une charge médicamenteuse excessive, une évaluation minutieuse des problèmes de tolérance doit être répétée à chaque visite clinique. À l'heure actuelle, il n'y a pas de consensus concernant le nombre de médicaments pouvant être combinés pour la poly thérapie ou le moment approprié (102).

3. Autres moyens de prises en charge :

3.1.La chirurgie :

Le traitement chirurgical de l'épilepsie pharmaco résistante constitue le dernier recours vers la réduction, voire la guérison totale de l'épilepsie, il s'adresse à tout patient ayant une épilepsie partielle pharmacorésistance. Les candidats peuvent être aussi bien des adultes que des enfants.

Un bilan pré chirurgical, adapté à chaque patient, doit d'une part identifier le plus précisément possible la région corticale de la crise d'épilepsie à l'aide d'une série d'arguments : sémiologie clinique et électroencéphalographique des crises, imagerie cérébrale structurale. d'autre part, s'assurer que l'ablation de la lésion n'entraîne pas de troubles neurologiques ou cognitifs.(114)

3.2.Stimulation de nerf vague :

Malgré une sélection rigoureuse, certains patients peuvent continuer à avoir des crises après le traitement chirurgical de l'épilepsie(115), et dans ce cas des interventions basées sur la neuromodulation doivent être envisagées. La stimulation du nerf vague (SNV) est l'une des approches de neuromodulation les plus courantes. Le système SNV est un dispositif alimenté par une batterie qui ressemble à un stimulateur cardiaque .Le SNV se compose un générateur

d'impulsions implanté sous la clavicule et d'un fil qui s'enroule autour du nerf vague gauche dans la carotide. Bien que l'absence totale de crises grâce au traitement SNV soit rare, il peut être bénéfique en réduisant la fréquence des crises et améliorer la qualité de vie (115, 116).

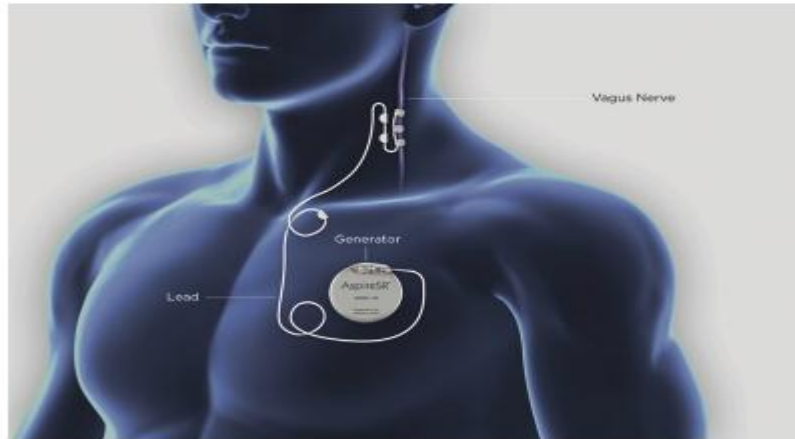


Figure 18 : le système de stimulation de nerf vague (115).

3.2.1. La prise en charge psychologique :

Un tiers des patients présentant une épilepsie Pharmacorésistante souffrent d'une comorbidité psychiatrique (de troubles dépressifs, anxieux ou psychotiques). Dans ce contexte, une surveillance attentive et une prise en charge adaptée si besoin, sont indispensables. Afin d'aider au diagnostic, des échelles de dépistage facilement réalisables par le patient ont été développées au cours des dernières années et validées en français. Leur utilisation simple et rapide permet d'identifier plus facilement les patients en souffrance et de les adresser vers une prise en charge psychiatrique adaptée. Si un traitement est nécessaire, l'épilepsie ne représente en aucun cas une limite à la mise en place d'un traitement antidépresseur, en préférant en première intention des inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS) (74, 117).

Tableau V : Choix du MAE en fonction de la comorbidité (1).

Comorbidité		MAE	
Discipline	Pathologie	Conseillé	Déconseillé
Neurologique	Migraine	VPA ; TPM	-
	Névralgies	CBZ ; PHT	-
	Neuropathie	GBP ; PGB	-
	Troubles du sommeil (insomnie)	PGB ; PB ; PRM ; BZD	LTG
Psychiatrique	Dépression	VPA ; CBZ ; LTG ; OXCZ	LEV ; TPM ; ZNS ; PER
	Trouble bipolaire	VPA ; CBZ ; LTG ; OXCZ	LEV ; TPM ; ZNS
	Psychose		LEV ; TPM ; ZNS ; TGB ; VGB ; PER
	Anxiété	PGB ; GBP	-
Poids	Obésité	TPM ; ZNS ; FLB	VPA ; GBP ; PGB ; VGB
	Maigreur	VPA ; GBP ; PGB ; VBG	TPM ; ZNS ; FLB

3.3. Le retentissement sur l'aptitude professionnelle et la scolarité :

Certaines activités professionnelles sont incompatibles avec une épilepsie pharmacorésistante, dans le sens où la survenue d'une crise d'épilepsie au travail expose à un danger avec risque de dommage corporel. À l'inverse, certains patients sont cibles d'un frein à l'emploi non pas en raison d'une inaptitude mais d'une stigmatisation liée à l'épilepsie. Dans tous les cas, il est important d'évoquer rapidement, si la situation le justifie, la question d'une reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé. Plusieurs centres hospitaliers sont mis en place des consultations conjointes épileptologie -médecin du travail sur lesquelles il peut être important de s'accorder pour apporter la réponse la plus précise possible au patient. Chez de nombreux patients, l'insertion scolaire et professionnelle ne se pose malheureusement pas en raison de l'importance du handicap neurologique. aussi, L'accompagnement par le neurologue reste cependant important afin que la prise en charge pluridisciplinaire et médicosociale puis se faire dans les meilleures conditions (74).

Partie pratique



Etude pratique

Problématique :

Il n'y a pas de définition standardisée de l'épilepsie pharmacorésistante (Berg et Kelly, 2006). En pratique, on parle habituellement de pharmacorésistance en cas d'échec à deux traitements antiépileptiques (AE) bien conduits. Il est établi que 20 à 30% des patients épileptiques ne répondent pas à un traitement bien conduit (Annegers et al. 1979), (Cockerell et al. 1995 ; Kwan et Brodie, 2005).

La pharmacorésistance constitue un problème majeur en épileptologie, elle est fréquemment envisagée dans la pratique clinique et pose d'énormes problèmes de prise en charge, elle est associée à une mortalité et une morbidité importante, des conséquences cognitives, comportementales, des difficultés d'insertion sociale qui outre l'impact personnel va aboutir à un coût socio-économique considérable.

En Algérie, L'épilepsie pharmacorésistante forme de gros problèmes d'explorations et de prise en charge. plusieurs médicaments anti épileptiques de nouvelles générations ne sont pas encore commercialisés. des techniques d'explorations neuroradiologiques et électrophysiologiques ne sont pas encore de pratique courante, Toutes ces difficultés complexifient d'avantage la prise en charge.

En plus de ça, l'ampleur de cette pathologie dans notre pays est inconnue, très peu d'études ont été publiées et peu de données disponibles sur la prévalence et les prédicteurs de l'épilepsie réfractaire de l'adulte, et à notre connaissance aucune étude publié à Tlemcen n'a été consacrée à ce sujet. C'est ce qui a motivé la réalisation de ce modeste travail pour répondre à certain questions :

Quelle est la prévalence de la pharmacorésistance aux médicaments antiépileptiques chez le patient épileptique adulte dans notre wilaya ?

Et quelle sont les facteurs prédictifs de cette pharmacorésistance ?

1. Objectif de l'étude :

Nous avons fixé pour notre étude les objectifs suivants :

1.1.Objectif principal

Déterminer la prévalence de la pharmacorésistance aux médicaments antiépileptiques chez le patient épileptique adulte, avec une évaluation clinique et électro physiologique au niveau de service de neurologie médicale CHU Tlemcen.

1.2. Objectifs secondaires :

- Identifier les facteurs prédictifs de la pharmacorésistance chez les patients épileptiques dans la wilaya de Tlemcen
- Déterminer les étiologies de Cette pharmacorésistance

1.3. But de l'étude :

Cette étude aura pour but l'amélioration de la prise en charge des patients épileptiques pharmacorésistants et de leur qualité de vie.

2. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude prospective descriptive à visé analytique.

3. Lieux et durée d'étude :

- L'étude a été menée au niveau du centre des consultations spécialisées du CHU Tlemcen (polyclinique BOUDGHENE), sur une période de 5 mois s'étalant du Janvier 2021 au Mai 2021.
- La phase pré-analytique (prélèvements sanguins) a été réalisée au niveau de la salle de soins de la polyclinique BOUDGHENE.
- La phase analytique (dosage sérique des échantillons) s'est déroulée au niveau du service de Biochimie, hématologie et Toxicologie du CHU Tlemcen.

4. Patients :

Nous avons recruté 77 patients épileptiques adultes qui ont consulté au niveau de service de neurologie médicale à polyclinique Boudghène Tlemcen

4.1. Les critères d'inclusion :

- patients épileptiques adultes de plus de 18 ans, résidants dans la wilaya de Tlemcen
- Patients qui ont présenté leur consentement à l'étude.
- Patients épileptiques de diagnostics confirmés et sous traitements.

4.2. Les critères de non-inclusion :

- Le refus de consentement pour l'étude.
- Patients non coopérants.
- Patients âgés de moins de 18 Ans.
- patients qui ne prennent pas leur médicament correctement.
- Tout patient incapable de se déplacer pour réaliser les prélèvements (Soit à cause de son état de santé ou en raison d'un autre motif).

4.3. Les critères de choix :

Parmi tous les patients épileptiques on a choisi les patients épileptiques pharmacorésistants selon les critères de choix suivants :

Nous avons recruté les patients épileptiques qu'ont présenté un diagnostic confirmé par la description clinique et électroencéphalographique, puis nous avons sélectionné ceux qui 'ont été pharmacorésistants en présentant un échec du traitement antiépileptique bien conduis pendant une durée d'où moins 2ans.

4.4. Aspect éthique :

Notre étude a été réalisée après autorisation du chef de service de neurologie, chef de service de toxicologie et chef de service de biochimie du CHU de Tlemcen, ainsi que l'accord des patients par un consentement verbal. La confidentialité des résultats a été respectée.

5. Matériels et méthodes:

5.1. Matériels utilisés :

- Humains : les patients atteints d'épilepsie.
- Questionnaires : Annexe01
- Seringues de 5 ml par fois des Aiguilles épicroâniennes.

- .Garrot en caoutchouc.
- Tubes héparines, tubes EDTA.
- Gants purifiés.
- Portoirs de tubes
- balance et mètre.

5.2.Méthodologie :

5.2.1. Phase pré-analytique :

5.2.1.1. Recueil des données :

Les données de notre étude ont été représentées dans les fiches cliniques (Annexe01) établies pour chacun des patients à base des informations recueillies à partir de leurs carnets médicales individuels ainsi qu'à partir de renseignements complémentaires suite à un interrogatoire prolongé auprès des patients eux- mêmes ou d'un des membres de leurs familles responsable de leur prise en charge (cas des patients avec troubles psychiatriques et mnésiques fréquents).

Une autre fiche élaborée par le service de toxicologie où on a mentionné des informations sur le traitement du patient, afin de faciliter leur travail pour le dosage des antiépileptiques(Annexe02).

➤ les données d'ordre sociodémographiques :

- Age
- Sexe
- Origine (rurale /urbain)
- Niveau d'éducation
- Profession

➤ les données d'ordre cliniques :

- Age de survenue de la crise.
- Type de crise.
- Facteurs déclenchant.
- ATCD familiaux.
- ATCD personnels.
- Type de traitement antiépileptique pris par le sujet.

- Posologie de traitement.
- Efficacité de traitement.
- Examen électroencéphalogramme.

5.2.1.2. Recueil des échantillons :

➤ Conditions du Prélèvement :

- Les prélèvements sont effectués le matin, entre 8h30 et 10h, au niveau de la salle de soins de la polyclinique Boudghène par une infirmière qualifiée sur les patients épileptiques à jeun et lorsque le patient est à l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques de son traitement qui correspond à 5 fois la demi vie d'élimination de la molécule (un petit –déjeuner est servi à chaque patient après chaque prise de sang) .
- Les prélèvements sont de nature « sang veineux prélevé au pli du coude », en position assise du patient, en utilisant un garrot, des seringues de 5mm et parfois des aiguilles épicroâniennes (si la veine n'a pas pu être trouvée). La quantité prélevée est d'environ 2 ml ou plus, recueillie sur tube EDTA (contenant un anticoagulant Acide Ethylène Diamine Tétra-acétique) pour le dosage de médicament.
- Une fois les échantillons prélevés, chaque tube est pré-étiqueté avec le nom du patient correspondant et associé avec des ordonnances contenant les paramètres à analyser. Après ils sont placés dans un portoir puis transportés au laboratoire de toxicologie au niveau de CHU Tlemcen.
- Le prélèvement de l'acide valproïque doit être fait avant la prise de traitement.
- La Surveillance thérapeutique de phénobarbital s'effectue 15j à 30j après le début du traitement.
- Le contrôle thérapeutique de carbamazépine en taux résiduel après 2à4 semaines après le début de traitement, ou 1 à 3 semaines après modification de posologie.



Figure 19 : prélèvement d'un patient épileptique au niveau de la polyclinique de Boudghène.

5.2.2. Phase analytique :

Cette phase consiste en un dosage des échantillons de sérum de patients épileptiques traités par les MAES suivants : Acide valproïque, carbamazépine et phénobarbital par une méthode immun enzymatique (EMIT 2000) sur un analyseur viva E (siemens).



Figure 20 : analyseur viva E (SIEMENS) au niveau de l'unité de toxicologie

5.2.2.1. Principe du dosage :

Partie Pratique

La méthodologie Emit repose sur un principe immunologique similaire à celui utilisé dans la technique Elisa (118, 119).c'est une technique de dosage immuno-enzymatique en phase homogène utilisée pour analyser des composés spécifiques dans les liquides biologique.

Le test est basé sur la compétition entre le médicament dans l'échantillon et le médicament marqué par l'enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase (G-6-PD) pour occuper le site de liaison des anticorps.

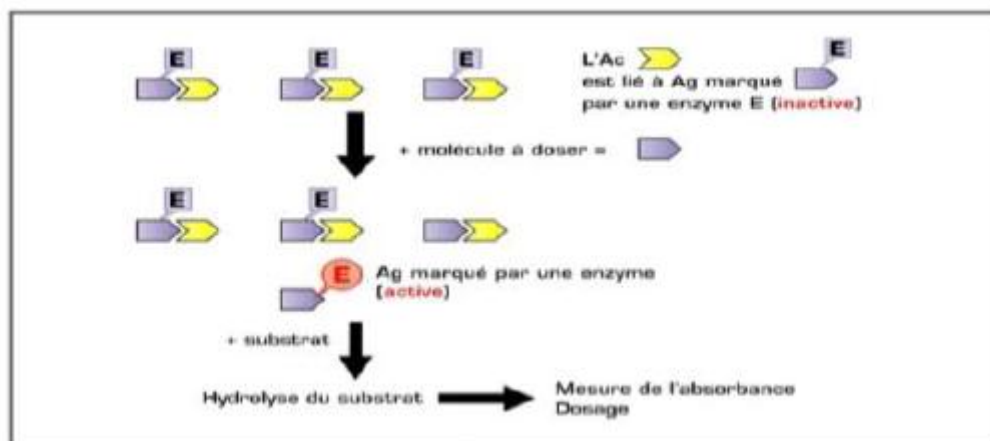


Figure 21 : Principe de la méthode EMIT (Enzyme Multiplied Immunoassay Technics) (120)

Tableau VI : Interprétations des concentrations plasmatiques en acide valproïque, Carbamazépine et phénobarbital en ug/ ml.

	Inefficacité	Intervalle thérapeutique	Surdosage	Toxicité
AC V Acide valproïque	<50	50-100	>100	>150
CBZ Carbamazépine	<4 <6	4-8 en (poly thérapie) 6-12 en (monothérapie)	>8 >12	
PHB Phénobarbital	<15	15-30	>30	>50

6. Méthodes statistiques :

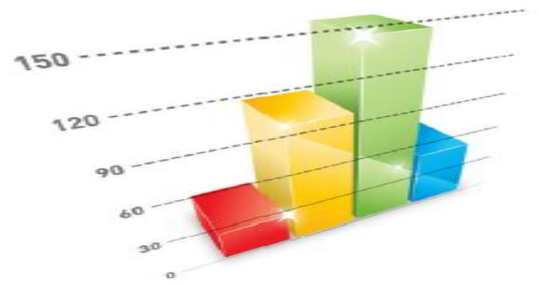
Partie Pratique

La saisie, l'analyse des données et les représentations graphiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS version 26 pour Windows et Excel 2013.

Le traitement des données s'est basé sur la méthode suivante :

- ❖ Une analyse descriptive à deux variables : qualitative et quantitative.
 - Pour les variables qualitatives, nous avons utilisé des effectifs et des pourcentages.
 - Pour les variables quantitatives, nous avons mesuré les moyennes.
- ❖ Test statistique :

$$\text{Taux de prévalence} = \frac{\text{nombre des patients épileptique pharmacorésistance}}{\text{nombre des patients épileptique consultés durant la période d'étude}} * 100$$



Résultats et analyse

Remarque : notre étude concerne uniquement les patients épileptiques pharmacorésistants

1. Description de la population :

1.1. La prévalence des patients épileptiques pharmacorésistants dans notre échantillon :

L'étude a montré que parmi les 77 patients qui ont consulté au niveau de centre pour l'épilepsie, 23 patients avaient une épilepsie pharmacorésistante, et qui correspond à un taux égale à 29.87%, ce taux représente 1/3 de l'ensemble des patients.

1.2. Répartition des cas selon les caractéristiques sociodémographiques :

1.2.1. Répartition de la population selon le sexe :

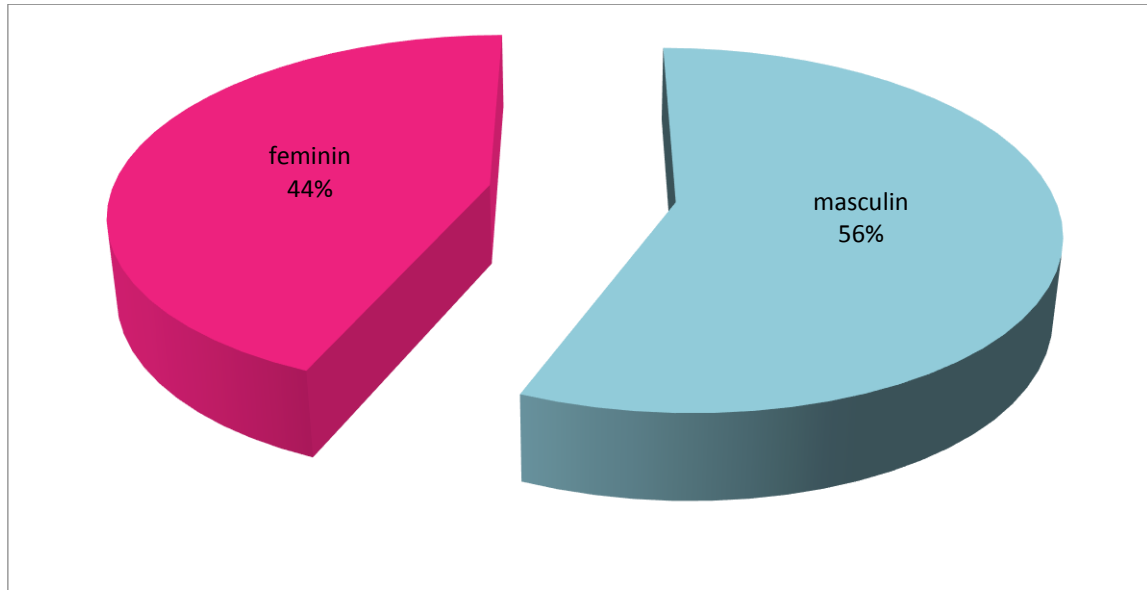


Figure 22 : Répartition de la population selon le sexe.

Notre population d'étude était constituée de 13 hommes et 10 femmes, avec des pourcentages respectifs de 56% et 44% (Figure 18). Ce qui montre une prédominance masculine avec un sexe ratio (Homme/Femme) de 1.3.

1.2.2. Répartition de la population selon l'âge :

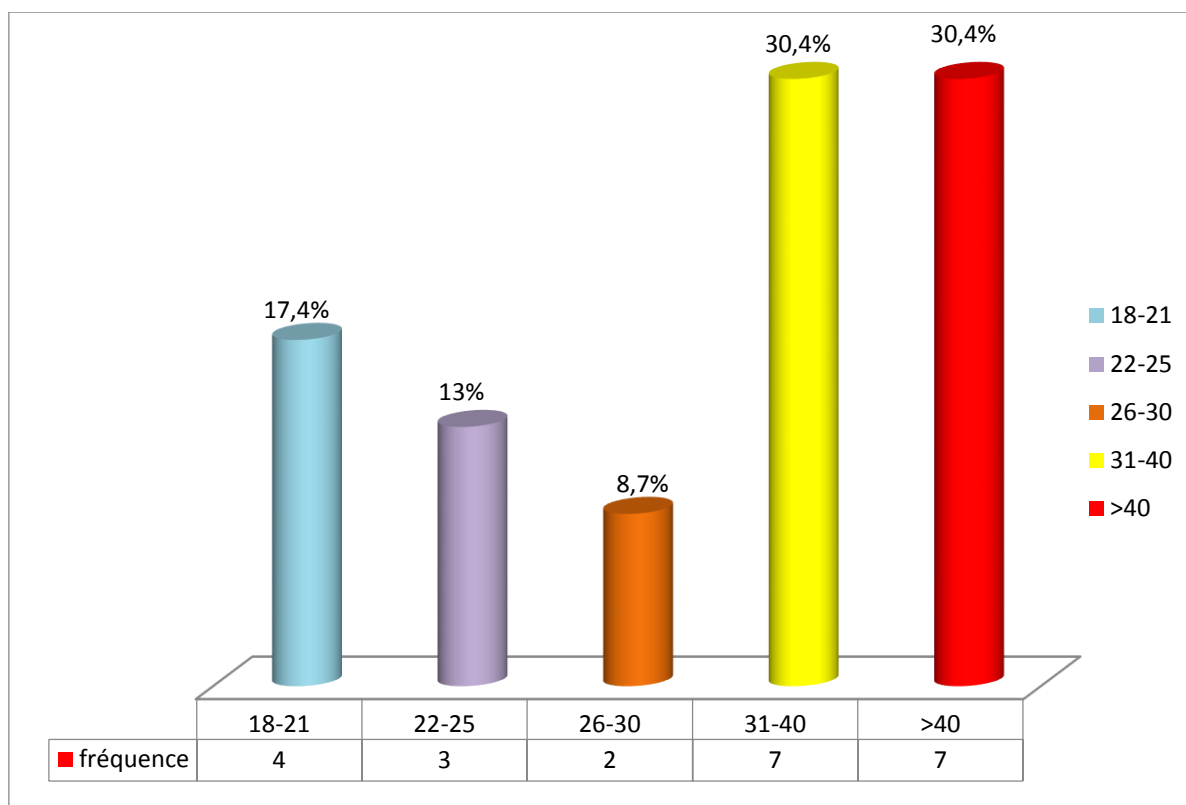


Figure 23: Répartition de la population selon l'âge.

La moyenne d'âge des sujets recrutés était de 35.25 ± 12.994 ans. Cet intervalle était divisé en 5 tranches de fréquences variables. Un maximum de fréquence fut observé dans les tranches d'âges > 31 ans et > 40 ans (30.4%), suivis par celle comprise entre 18-21 ans (17,4%), et celle comprise entre 22-25 (13%) et la fréquence la plus basse était constatée dans la tranche d'âge allant de 26 à 30 ans (8,7%) (Figure 19).

1.2.3. Répartition de la population selon le lieu de résidence :

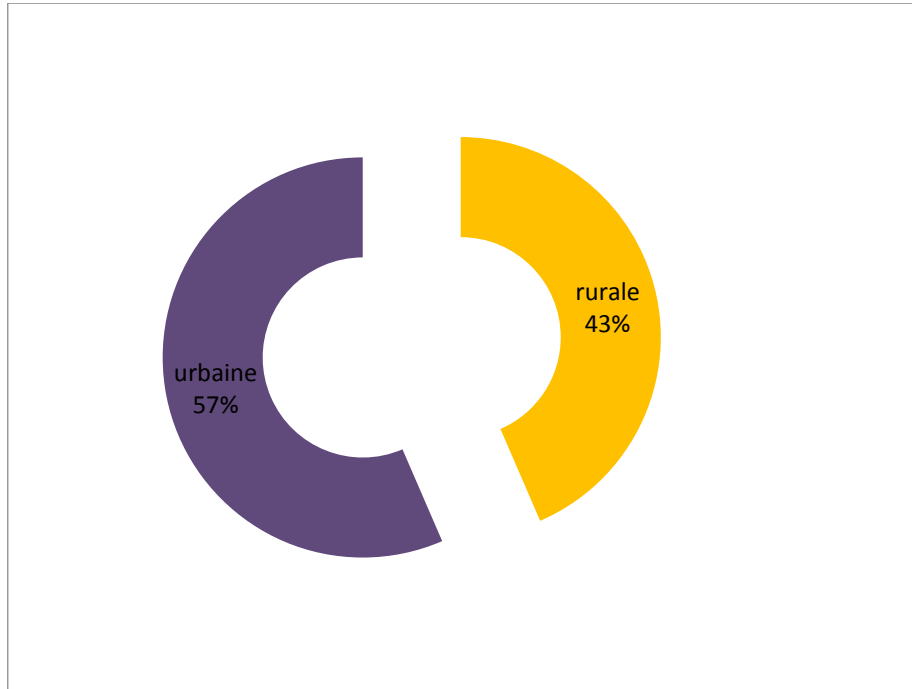


Figure 24 : Répartition de la population selon région.

La majeure partie de nos patients vivaient dans une zone urbaine et représentent un pourcentage de 56% et le reste de nos patients (44%) vivaient dans une zone rurale.

- **Zone urbaine :**

Tout cas provenant d'une capitale d'un district sanitaire avec une population supérieure ou égale à 2000 habitants était considérée comme résident en zone urbaine.

- **Zone rurale :**

Tout cas provenant d'un village d'une aire de santé avec une Population inférieure à 2000 habitants était considérée comme résident en zone rurale.

1.2.4. Répartition de la population selon IMC :

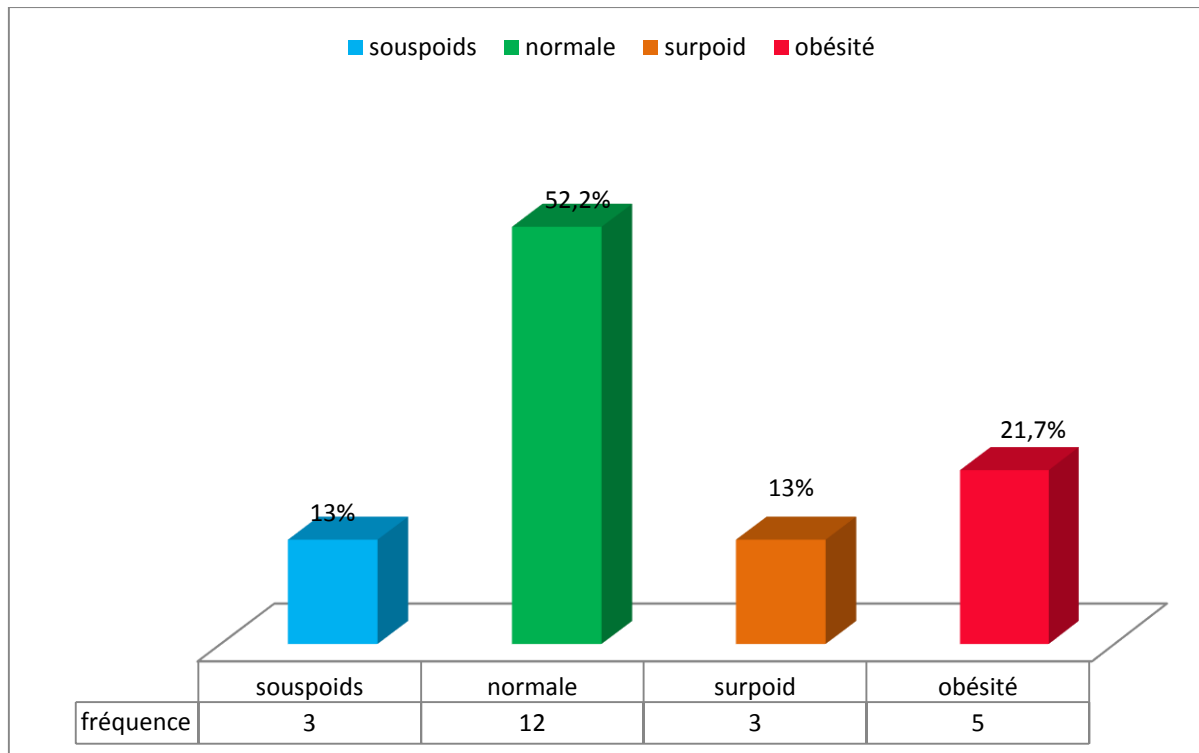


Figure 25 : Répartition de la population selon IMC.

Un peu plus de la moitié de notre population ont présenté un indice de masse corporelle normal ((12 patients, soit 52.2%), alors que 5 patients (soit 21.7%) ont présenté une obésité.

Le pourcentage de surpoids et sous poids est de 13 % (3 patients pour chaque groupe).

1.3.Répartition des cas selon les caractéristiques liées à la crise

épileptique :

1.3.1. Répartition des cas selon l'âge à la première crise :

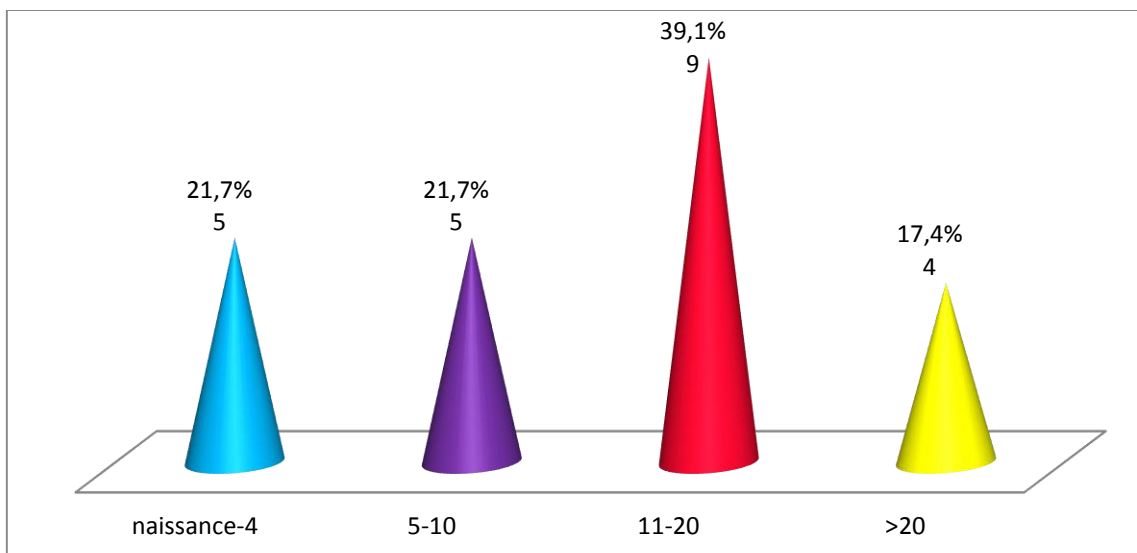


Figure 26 : Répartition des cas selon l'âge à la première crise

- L'âge moyen à la première crise est de 13.61 ± 12.346 ans (entre 11 ans et 20 ans).

La distribution des patients épileptiques selon l'âge à la première crise a montré que :

- Plus de 2/3 de la moitié des patients, soit 9 (39.1%) ont eu un âge à la première crise entre 11 et 20 ans.
- la classe d'âge entre 5 et 10 ans a été enregistrée en second lieu pour 5 sujets (soit 21.7%).
- L'Age à la première crise après 20 ans a enregistré le taux le plus faible (17.4%) pour 4 patients seulement de l'ensemble de la population.
- On peut noter ainsi que la classe d'âge entre la naissance et 4ans a enregistré un taux de (21.7%) pour 5 patients : 2 patients ont eu la première crise à l'âge de la naissance et les 3 patients restants ont eu la première crise entre l'âge de 1 an à 4ans.

1.4.Répartition des cas selon anciennetés des crises :

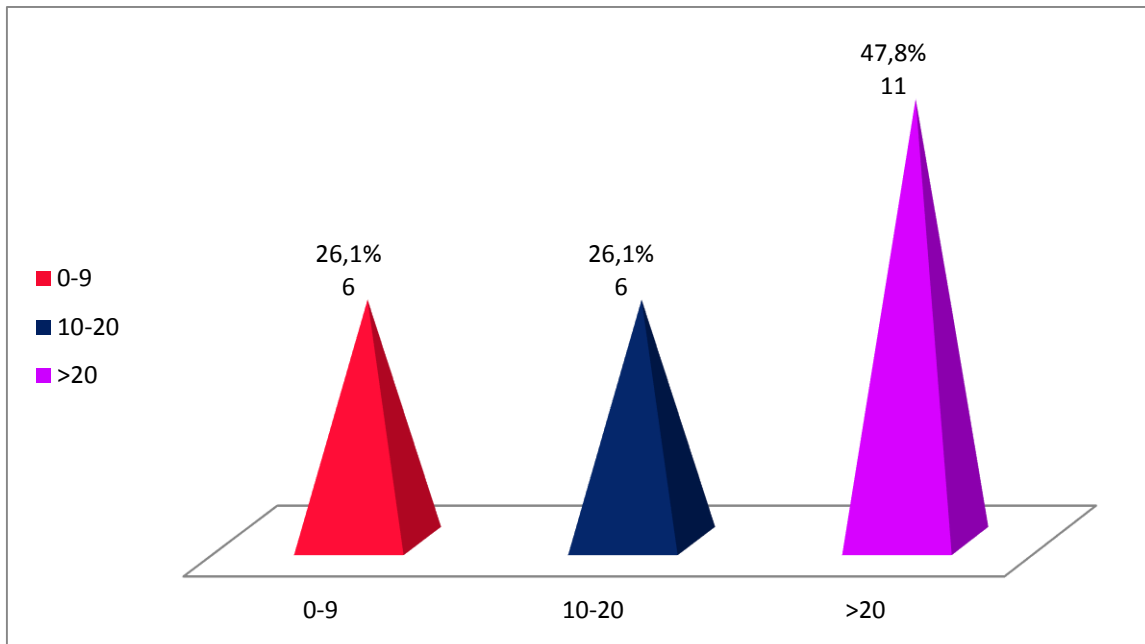


Figure 27 : Répartition des cas selon ancienneté des crises.

- L'Ancienneté moyenne de l'épilepsie est de 21.7 ± 14.683 ans (>20ans).
- Près de la moitié de notre population, soit 11 (47.8%) ont eu une ancienneté des crises de plus de 20 ans
- 6 patients de notre population (26.1%) ont eu une ancienneté des crises entre 10 ans et 20ans
- 6 patients aussi ont eu une ancienneté des crises de moins de 9 ans.

1.5.Répartition des cas selon les caractéristiques sémiologiques :

1.5.1. Répartition des cas selon la fréquence des crises :

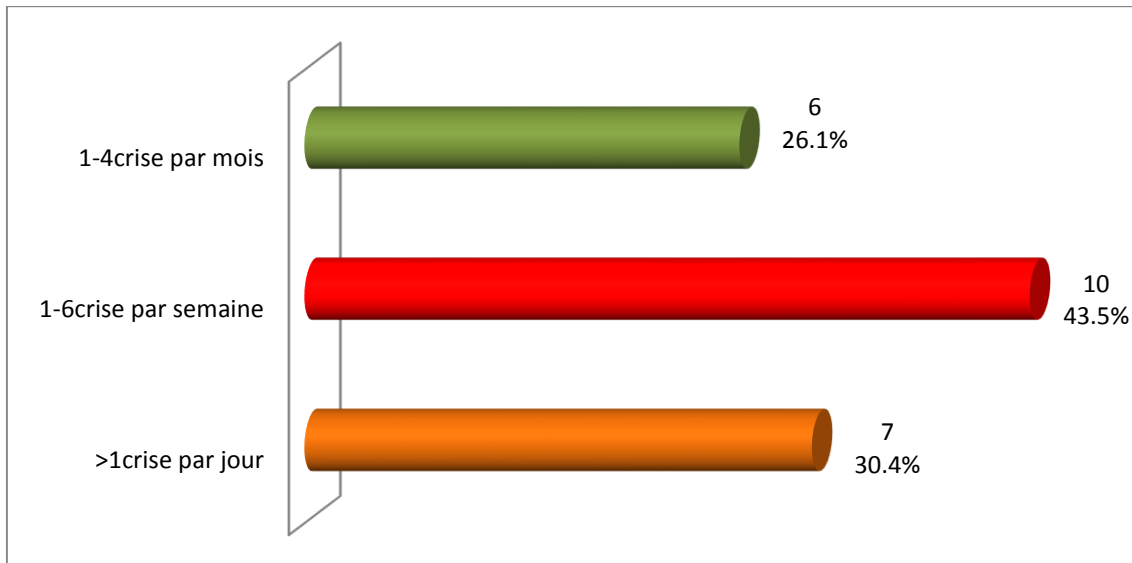


Figure 28 : Répartition des cas selon la fréquence des crises.

- 26.1% de nos patients ont moins d'une crise par mois (1 à 4 crises)
- 30.4% des patients présentent des crises pluriquotidiennes (plus d'une crise par jour).
- Alors que la majeure partie de nos patients (43.5%) présente plus d'une crise par semaine (1 à 6 crise).

1.5.2. Répartition des cas selon la comorbidité associée :

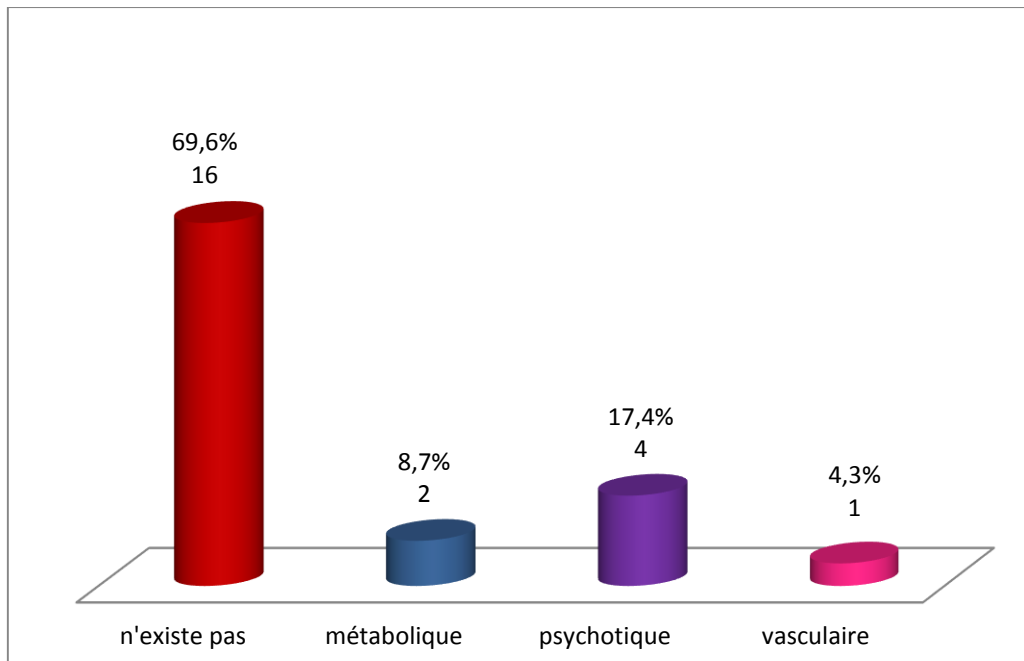


Figure 29 : Répartition des cas selon la comorbidité associée.

- 69.6% de nos patients ne présentent pas des comorbidités associées.
- 17.4% des patients présentent des comorbidités psychotiques (anxiété, retard mental, dépression...).
- 8.7% des patients présentent des comorbidités métaboliques (diabète, anémie...).
- Un seul patient (4.3%) présente une comorbidité vasculaire (HTA...).

1.5.3. Répartition des cas selon les ATCD :

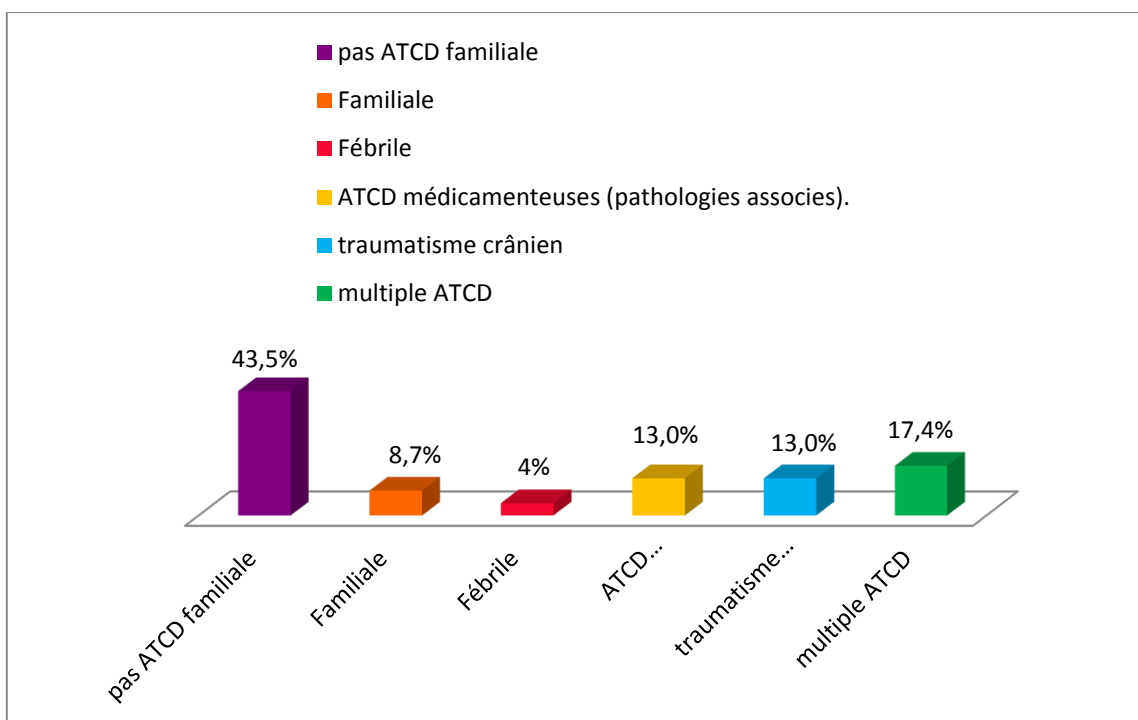


Figure 30 : Répartition des cas selon les ATCDs.

Les résultats obtenus ont montré que 10 (soit 43.5%) parmi 23 cas étudiés n'ont pas présenté d'antécédents pathologiques.

La répartition des patients selon la Présence des antécédents pathologiques est :

- Un seul patient (4%) qui a fait des convulsions fébriles.
- 2 patients (8.7%) présentent des antécédents familiaux d'épilepsie
- 3 patients (13%) présentent des antécédents de traumatisme crânien et 3 patients présentent des antécédents médicamenteuses (pathologies associées).
- le reste de nos patients (17.4%) présentent deux ou plus de ces antécédents

1.5.4. Répartition des cas selon type d'épilepsie :

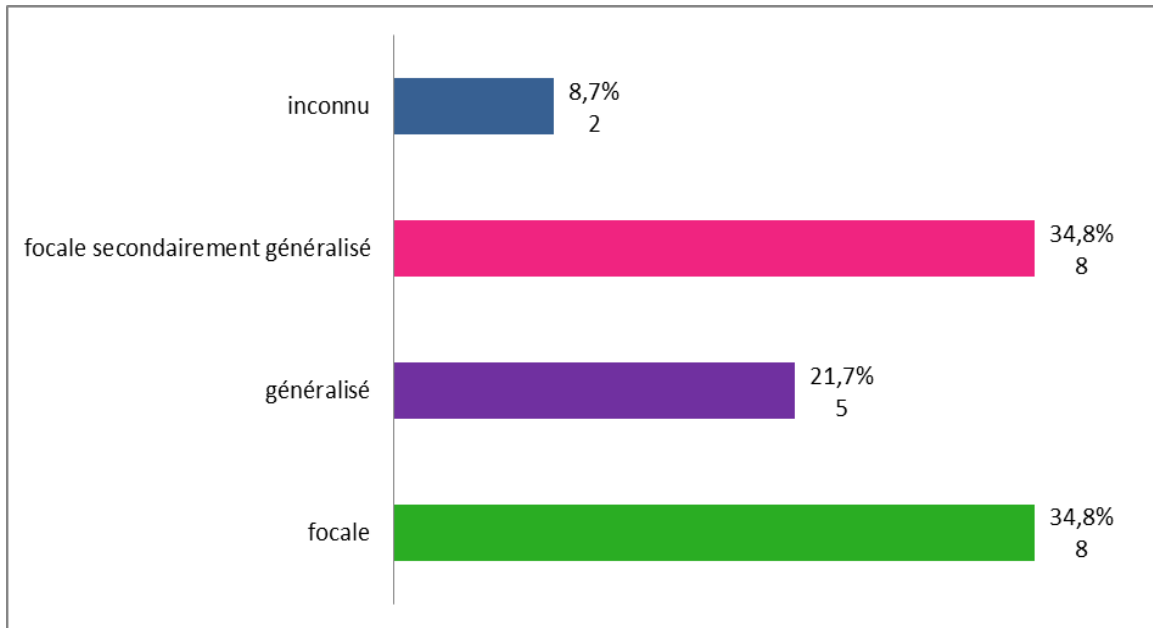


Figure 31 : Répartition des cas selon le type de l'épilepsie.

- 34.8% de nos patients ont présenté une épilepsie focale
- Egalement 34.8% de nos patients ont présenté une épilepsie focale secondairement généralisée.
- 21% des patients ont présenté une épilepsie généralisée
- Par contre 8.7% de nos patients ont présenté une épilepsie de type inconnu.

1.5.5. Répartition des cas selon le type de crise :

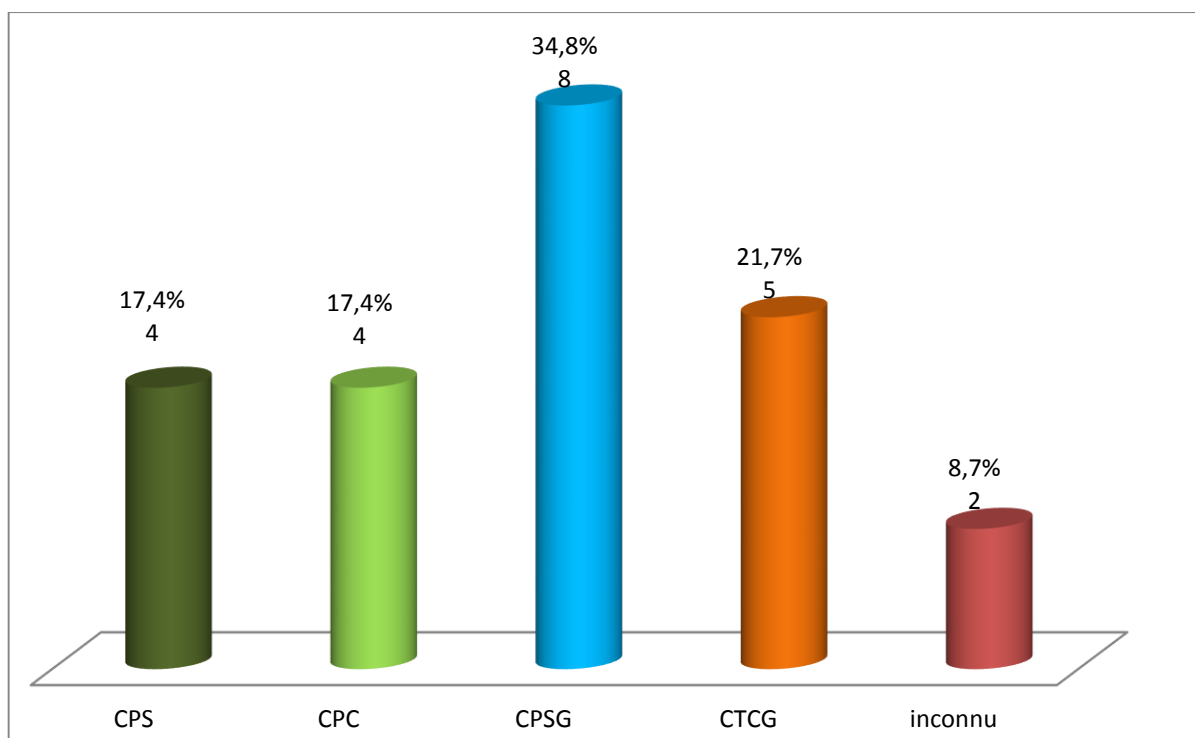


Figure 32 : Répartition des cas selon type d'épilepsie.

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

- 8 patients (34.8%) ont présenté des crises partielles secondairement généralisées.
- 17,4 % ont présenté des crises partielles simples et même pourcentage (4 patients) ont présenté des crises partielles complexes
- des crises totales Secondairement généralisées ont été notées chez 5 patients (soit 21.7%).
- Seulement deux, soit (8.7%) autres sujets ont eu des crises de type inconnu

Il convient ainsi de noter que les crises partielles secondairement généralisées sont prédominantes chez cette population.

1.5.6. Répartition des cas selon la nouvelle classification des étiologies :

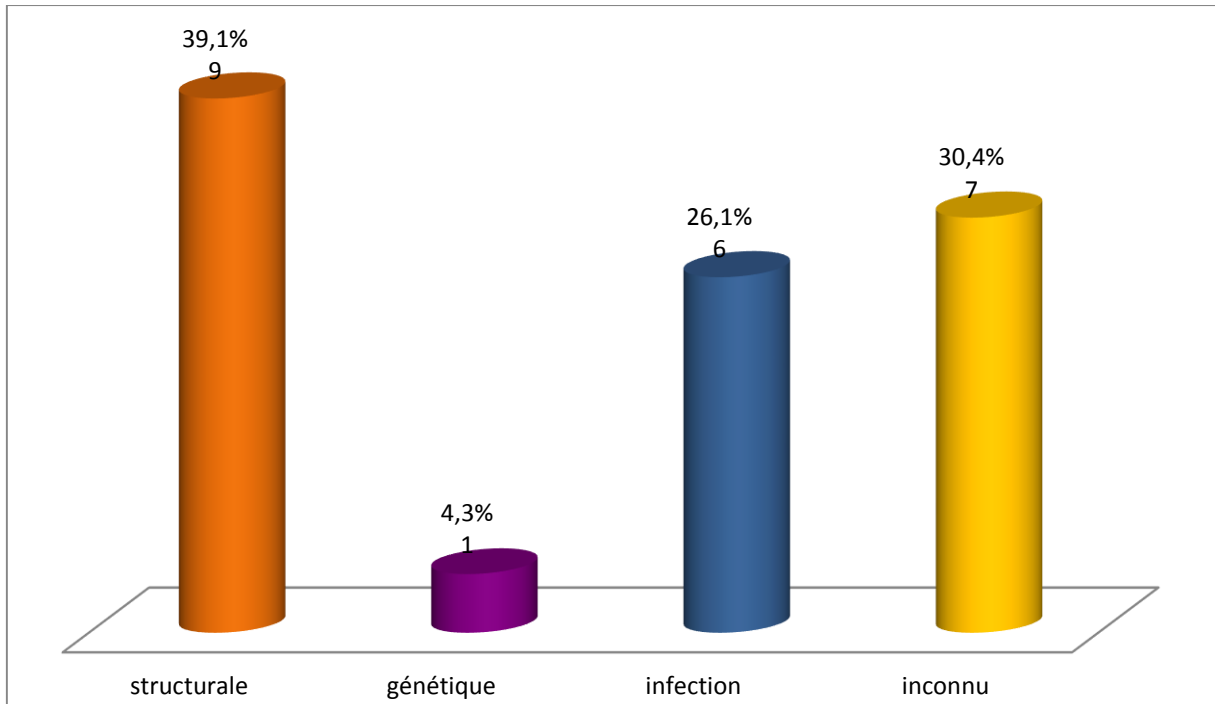


Figure 33 : Répartition des cas selon la nouvelle classification des étiologies.

Les résultats de cette répartition révèlent que :

- L'étiologie la plus prédominante est l'étiologie structurale avec un pourcentage de 39.1% (9 patients)
- Suivie par l'étiologie infectieuse avec un pourcentage de 26.1%.
- l'étiologie génétique est retrouvée uniquement chez un patient (4.3 %)
- Malgré cela chez 30.4% cas de nos patients, l'étiologie reste inconnue (par manque de moyen de diagnostic : 7 patients n'ont pas faits un scanner, IRM).

1.5.7. Répartition des cas selon les étiologies :

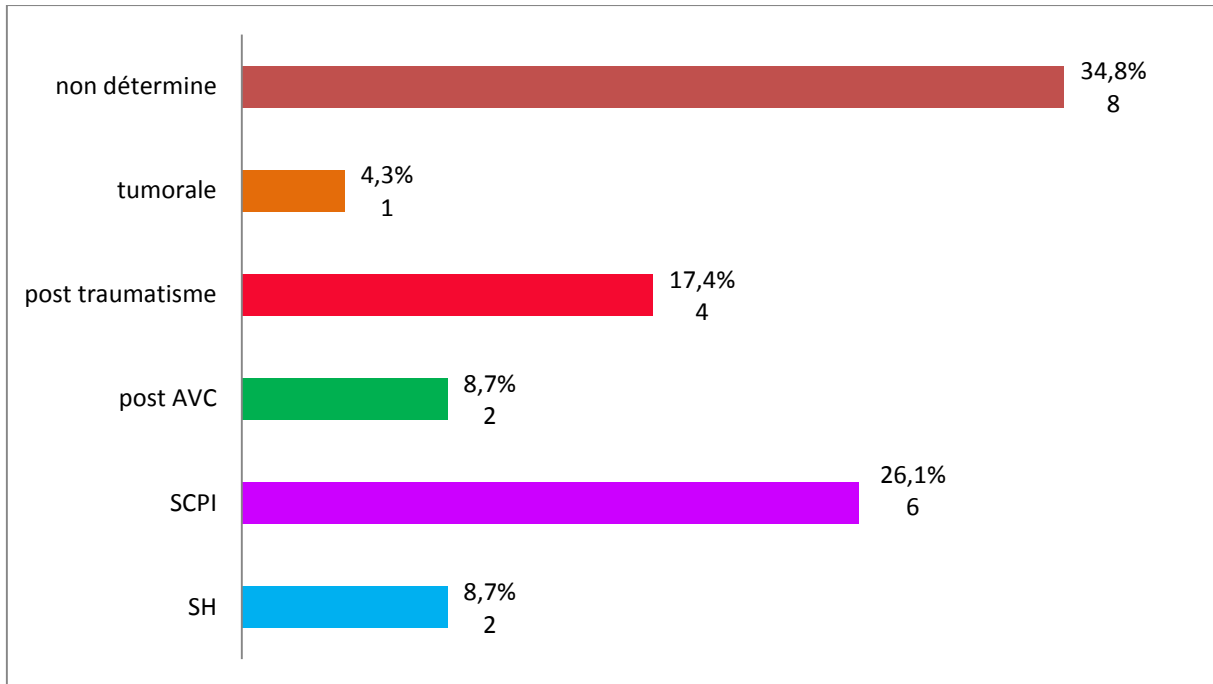


Figure 34 : répartition des cas selon les étiologies.

On découvre cinq étiologies dans nos patients :

Parmi les étiologies retrouvées :

- Un grand pourcentage de nos patients n'a pas été présenté des étiologies bien déterminées.
- Les séquelles cérébrales post-infectieuses (SCPI) ont été retrouvées chez 26.1% (6 cas) des patients.
- les lésions séquellaires, post-traumatiques sont retrouvées chez 17.4% (4 cas) des patients.
- les lésions séquellaires post-AVC sont retrouvées chez 8.7% et même pourcentage chez les patients qui ont été présentées une sclérose hippocampique (SH)
- les tumeurs sont retrouvées uniquement chez un seul cas de nos patients (4.3%)

1.6. Répartitions des patients selon l'exploration fonctionnelles

électroencéphalographies :

La repartions des malades en fonction de l'EEG est présentée dans la figure suivante :

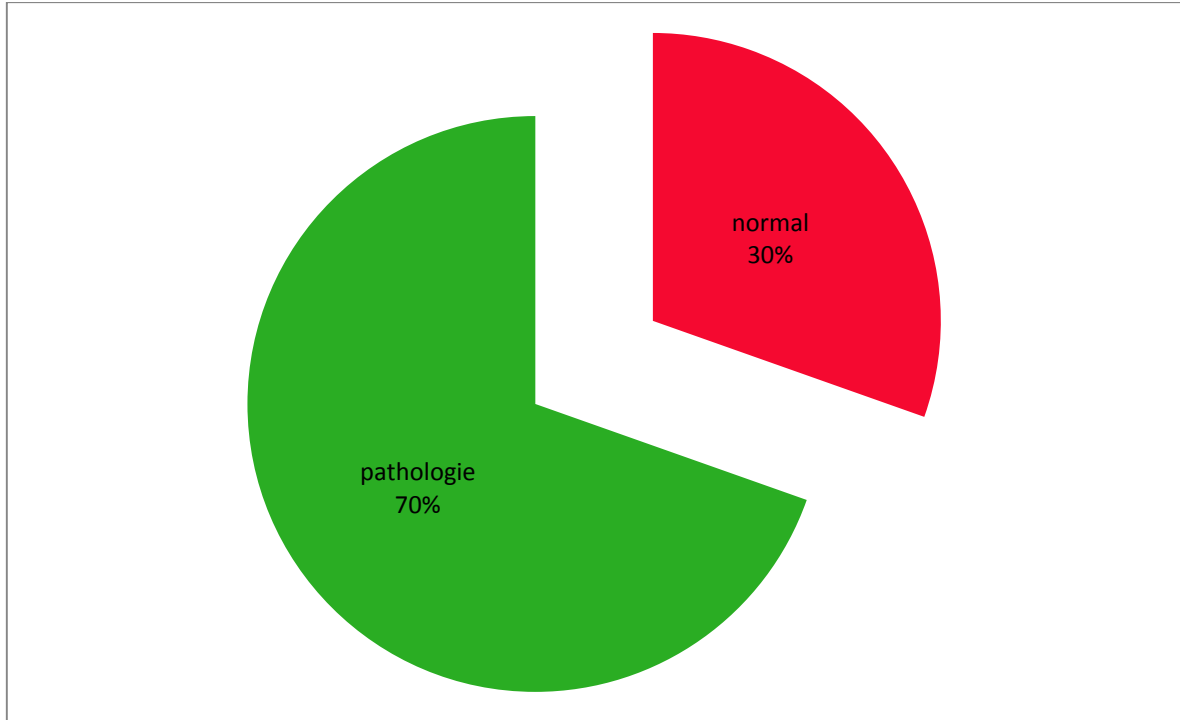


Figure 35 : Répartition des patients selon l'exploration fonctionnelle électroencéphalographie.

- Presque La quasi-totalité des patients de notre échantillon présentent un EEG pathologique (70%).

1.6.1. Répartition des patients selon les anomalies électriques

électroencéphalographique :

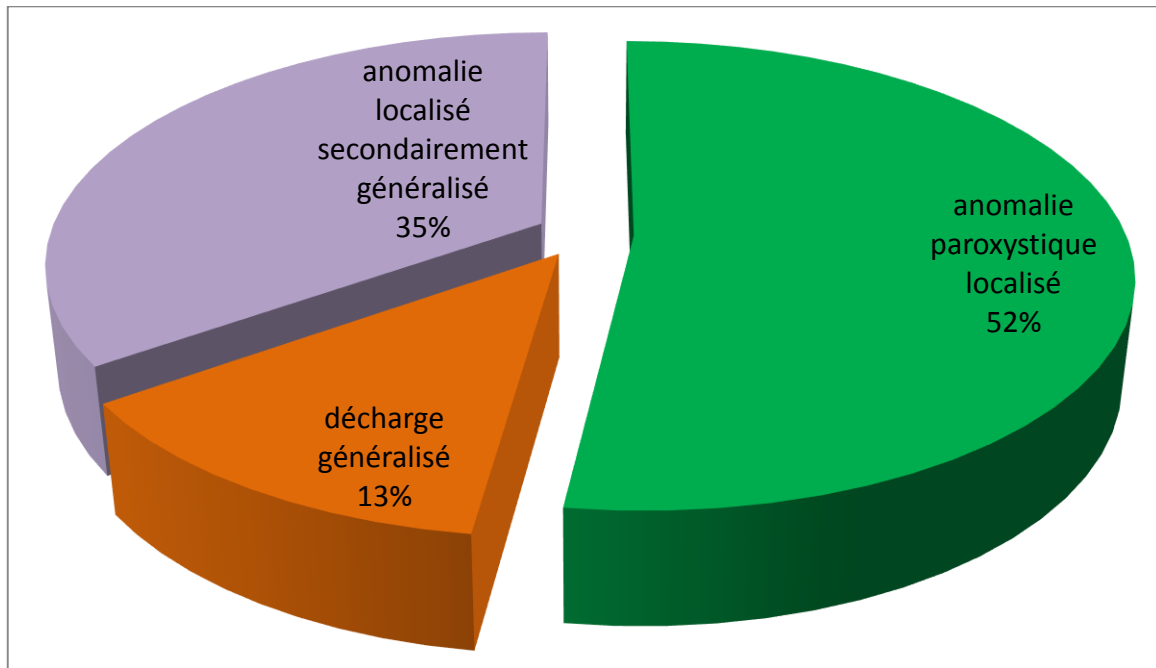


Figure 36 : Répartition des patients selon les anomalies électriques électroencéphalographique.

- Les anomalies paroxystiques localisées sont les anomalies électroencéphalographies les plus remarquables
- Les anomalies localisées secondairement généralisées sont aussi présentés par un pourcentage élevé de 35%
- Les décharges généralisées sont les anomalies les moins fréquentes avec un pourcentage de %13.

1.7.Répartition des cas selon la prise en charge médicamenteuses :

1.7.1. Répartitions des patients selon le nombre des médicaments

antiépileptiques :

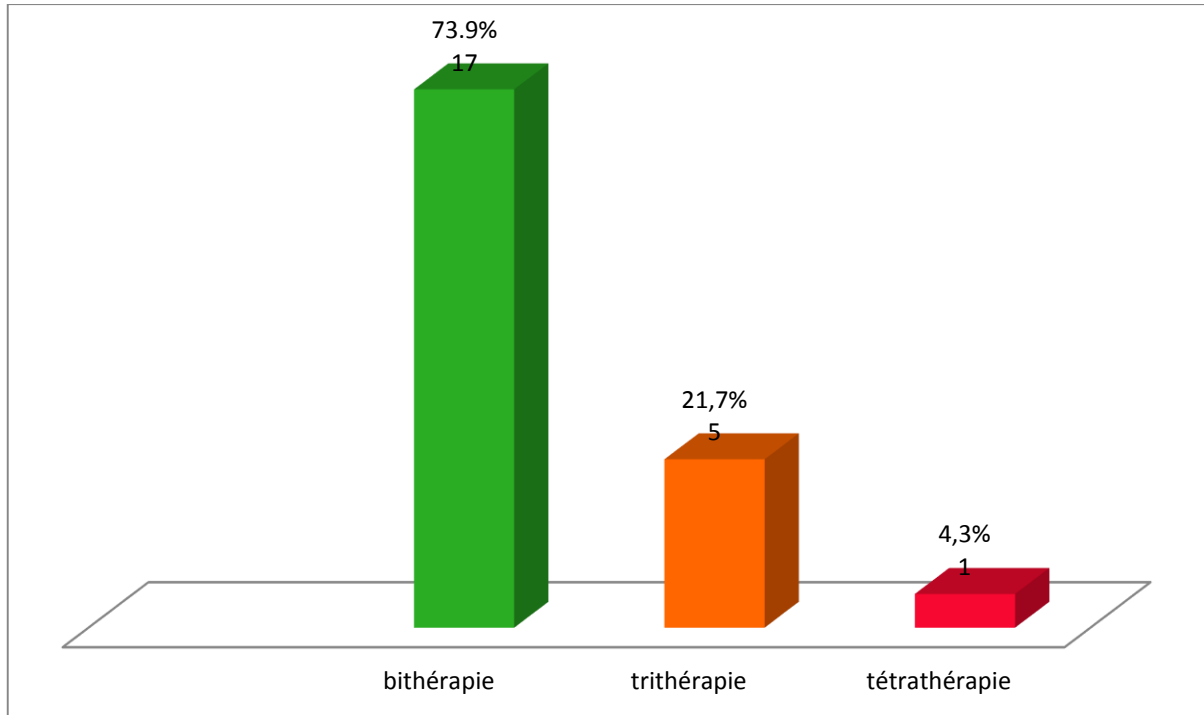


Figure 37 : répartitions des patients selon le nombre de médicaments antiépileptiques.

- La plus grande nombre de nos patients était sous une bithérapie antiépileptique (73.9%)
- 21.7% des patients étaient sous une trithérapie antiépileptique.
- 4.3% des patients étaient sous tétra thérapie.

1.7.2. Répartition des patients selon l'association des médicaments

antiépileptiques :

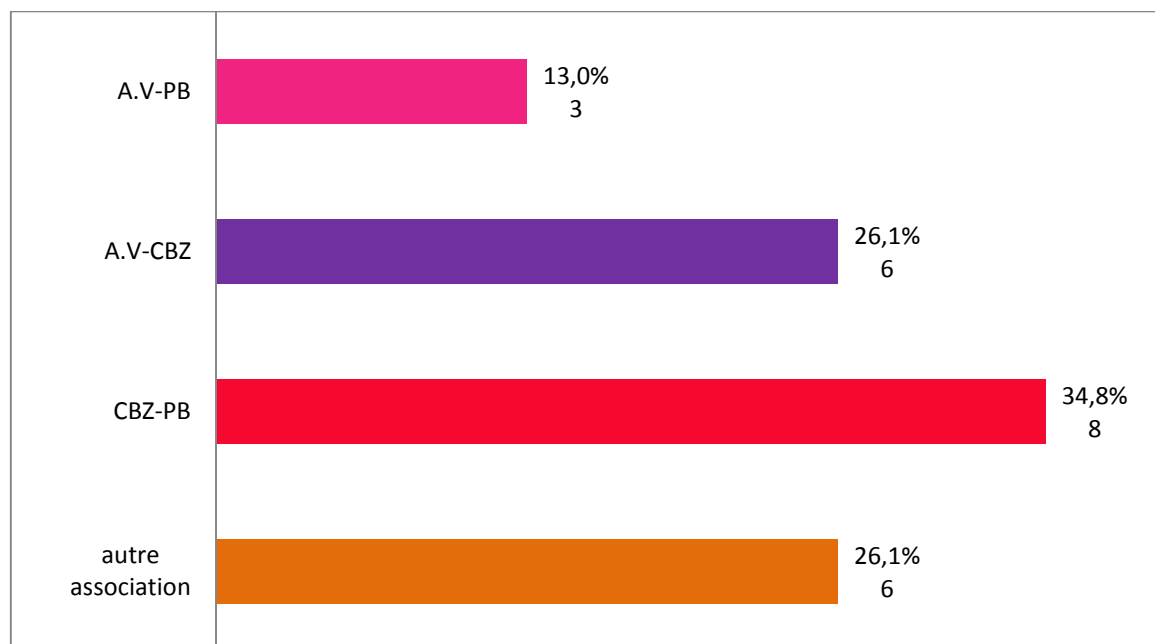


Figure 38 : répartition des patients selon l'association des médicaments antiépileptiques

- L'association phénobarbital – carbamazépine était l'association thérapeutique la plus fréquemment utilisée dans 34.8% des cas.

- l'association carbamazépine – acide valproïque était utilisée dans 26.1% des cas.
- L'association phénobarbital – acide valproïque était utilisée dans 13% des cas

Le pourcentage restant de 26.1% représente les autres associations :

Bithérapie :

- ✓ Lévétiracétam+ phénobarbital
- ✓ acide valproïque +lévétiracétam
- ✓ carbamazépine+ lamotrigine.

Trithérapie :

- ✓ carbamazépine - lévétiracétam - lamotrigine.
- ✓ Lévétiracétam -topiramate - carbamazépine
- ✓ Lévétiracétam- acide valproïque - phénobarbital.
- ✓ carbamazépine+ lamotrigine- acide valproïque

Tétra thérapie :

Partie Pratique

✓ Lévétiracétam- acide valproïque - phénobarbital- topiramate.

1.7.3. Répartition des patients selon nombre des médicaments dosent :

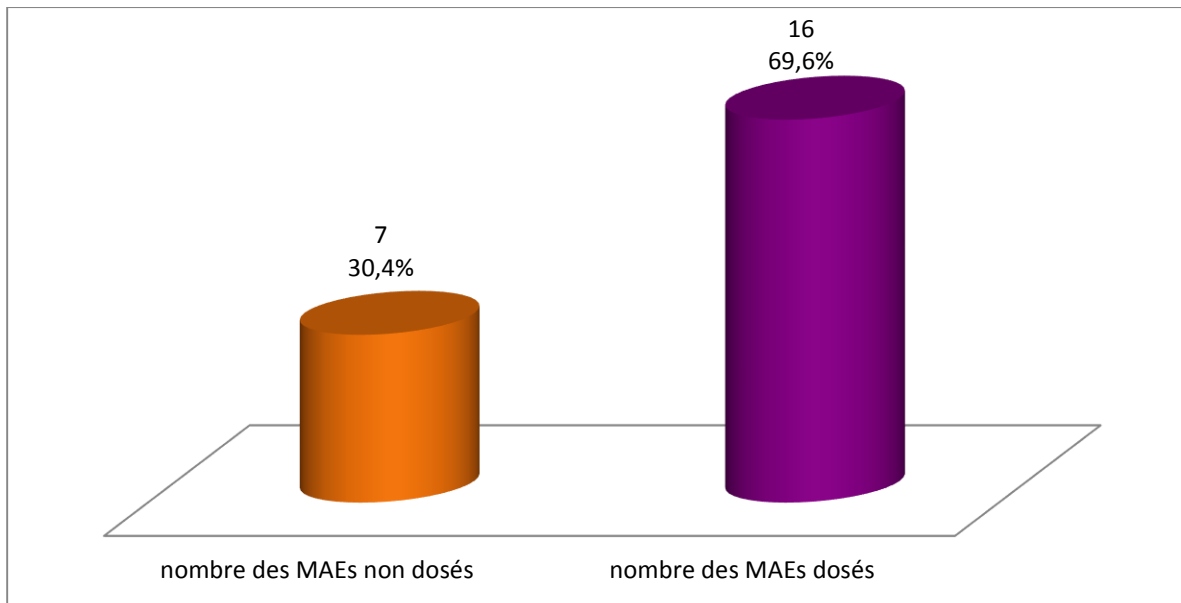


Figure 39 : Répartition des patients selon nombre les médicaments dosés.

- Un pourcentage de 69.6% représente les patients qui ont faits un dosage des médicaments antiépileptiques.

1.7.4. Répartition des patients en fonction de taux des trois

antiépileptiques doses :

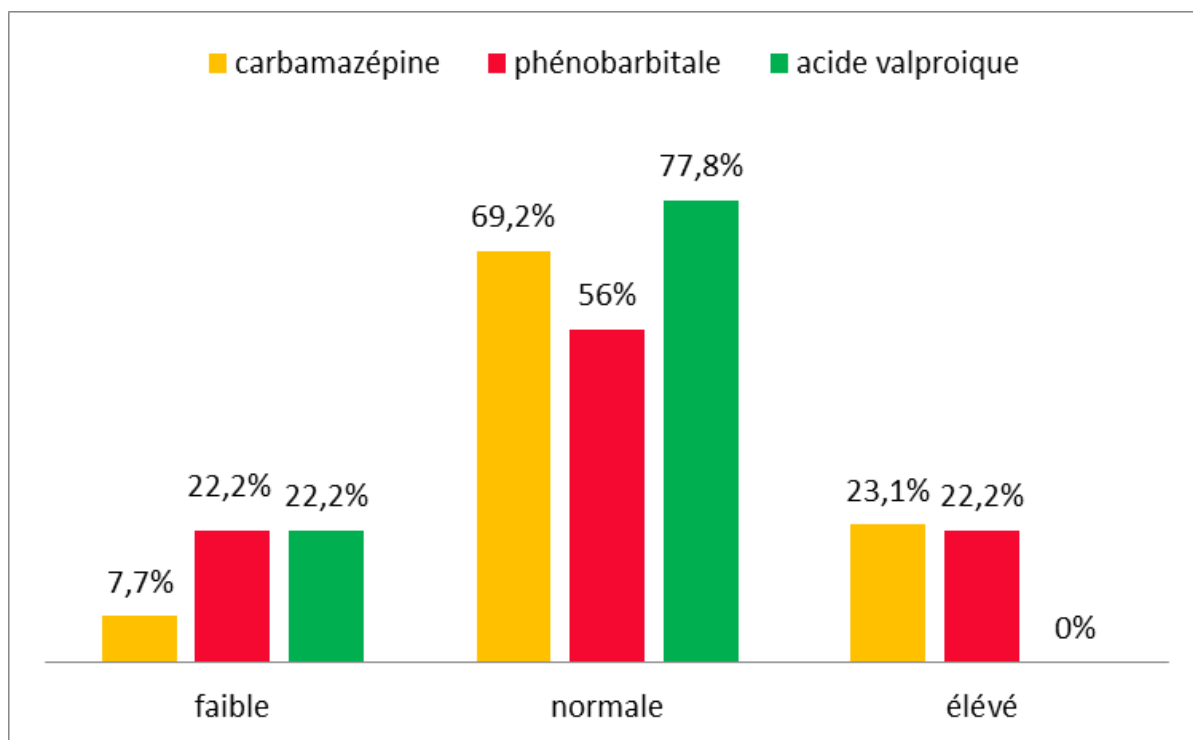


Figure 40 : Répartition des patients en fonction de taux des trois antiépileptiques dosés.

1.7.5. Répartition des patients selon dosage de phénobarbital :

- Plus de la moitié de pourcentage de patients traité par phénobarbital ont une barbétimie Normal (56%).
- l'autre moitié est répartie d'une façon égale entre les patients qui ont une barbétimie inférieure à la marge (22.2%) et ceux qui représente une barbétimie supérieur à la marge thérapeutique (22.2%).

1.7.6. Répartition des patients selon dosage de carbamazépine :

- Plus de la moitié de pourcentage de patients traité par carbamazépine ont une carbamazépinémie Normal (69.2%).
- l'autre est répartie d'une façon différente entre les patients qui ont une carbamazépinémie inférieure à la marge (7.7%) et ceux qui représente une carbamazépinémie supérieur à la marge thérapeutique (23.1%).

1.7.7. Répartition des patients selon dosage d'acide valproïque :

- Plus de trois quart de la population (77.8%) ont une dépakinémie située dans la marge Thérapeutique.
- et moins d'un quart des patients (22.2%) ont une dépakinémie inférieure à la marge thérapeutique

Discussion

1. Les limites de l'étude :

- ✓ Nous n'avons pas la prétention à travers cette recherche d'avoir présente des résultats sans faille aussi nous avons rencontré divers obstacles au cours de nos investigations :
- ✓ La non disponibilité de service de neurologie médicale au niveau de CHU Tlemcen à cause de la situation sanitaire actuelle (pandémie covid 19) et par conséquent manque de dossiers médicaux des patients.
- ✓ Nombre limité des cas.
- ✓ Notre étude était limitée par le temps, vu que notre mémoire est fait sur une courte durée pour notre fin de cursus, ce travail devrait être fait sur une durée plus importante.
- ✓ Manque de réactifs du dosage des paramètres biochimiques et du dosage de tous les MAEs.
- ✓ On note aussi comme limite d'étude la situation particulière du pays et la suspension obligatoire des stages d'internat au niveau de tous les services du CHU Tlemcen, dus à la pandémie de corona virus.

2. Discussion des résultats :

Notre étude a montré que parmi les **77** patients qui ont consulté au centre de consultation BOUDGHENE pour l'épilepsie, **23** patients présentent une pharmacorésistance aux MAEs, et qui correspond à un taux de **29.87%**, ce taux représente 1/3 de l'ensemble des patients.

Ce chiffre est comparable à celui rencontré dans des études qui ont été faits dans ce domaine où l'on estime que les épilepsies pharmacorésistants présentent entre 20 et 30% du total des épilepsies (121).

Une méta-analyse réalisée par Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, Noack-Rink M, Villanueva V en 2018 sur 3941 patients atteints d'une épilepsie pharmacorésistante publié sur official journal of the International league Against Epilepsy montre que la prévalence de l'EFR est de 30 % (69).

Des études antérieures ont estimé qu'entre 20 et 40 % des patients présentent une épilepsie résistante aux médicaments (ERD) (Annegers et al. 1979, Elwes et al. 1984 ; Shafer et al. 1988 ; Anonyme, 1992 ; Cockerell et al. 1995 ; Sillanpaa et al. 1998 ; Kwan & Brodie, 2000 ; Lindsten et al. 2001).

Discussion

Dans notre échantillon, l'épilepsie touche les deux sexes avec une légère prédominance masculine (56% d'hommes et 44% de femmes) avec un sex ratio (H/F) de **1.3**, Résultat qui est en concordance avec les résultats retrouvés dans une étude faite au niveau de service de Neurologie du Centre Hospitalier Universitaire de Conakry (Guinée) (publié sur North Africa and Middle East Epilepsy Journal 2017) qui a trouvé une prédominance masculin (63.33%d'hommes et 36.66%de femmes) avec un sex-ratio de 1,72 (122)

Encore une autre étude au niveau nationale réalisée par Dr. Amina Chentouf en 2016 au département de neurologie d'Oran, publié sur International Journal of Neurology & Brain Disorders (67) ont trouvé 57.5%d'hommes et 42.5%de femmes).

Donc Les trois études ont trouvé une légère prédominance de l'épilepsie chez les hommes que chez les femmes.

La cause exacte de cette prédominance masculine n'est pas connue. Cependant, le sexe n'était pas un prédicteur de la résistance aux médicaments dans la présente étude. Ce résultat est en accord avec les conclusions de Kwan et Brodie (123).

L'âge moyen de notre échantillon est de 35.25 ans, ce résultat est superposable à celui trouvé dans un étude épidémiologique faite par professeur BERGERON Sandrine au niveau de la faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille en 2015 (âge moyen 37 ans) (124)

D'après les résultats statistiques de répartition de l'indice de masse corporelle, Un peu plus de la moitié de notre population ont présenté un indice de masse corporelle normal (12 patients, soit 52.2%), alors que 5 patients (soit 21.7%) ont présenté une obésité.

Une prise de poids par augmentation d'appétit chez les patients épileptiques(surtout les pharmacorésistants qui ont généralement sous poly thérapie) a souvent été associée au traitement par certains antiépileptiques, particulièrement, l'acide valproïque et à un degré moindre la carbamazépine, c'est ce qu'ont prouvé de nombreuses études rapportées par certains auteurs (125, 126).Mais aussi d'autres paramètres sont incriminés telle que la sédentarité (des patients sans profession) et la présence de syndrome dépressif chez certains, voir même l'interdiction de pratiquer certains activités physiques comme par exemple les épileptiques pharmacorésistants ne peuvent pas pratiquer la natation

L'âge moyen de survenue de la première crise est de 13.61 ± 12.346 ans (entre 11 ans et 20 ans). Ce résultat est en concordance aussi avec celle trouve dans l'étude qui a été réalisée

Discussion

au niveau de la faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille en 2015 (124) (12,5 entre 7 – 22 ans).

L'âge de survenue de l'épilepsie chez nos patients a été plus marqué au début de leur vie. 43.4% enregistrée entre la naissance jusqu'à l'âge de 10 ans et 39.1% enregistrée entre l'âge de 11ans et 20 ans, donc, on peut dire que chez plus de trois quart des cas (82.5%) la survenue de la première crise était avant l'âge de 20 ans.

Ces résultats sont conformes aux déclarations du Professeur Moustapha Sadibelouiz, président de la Société Algérienne de Neurologie (SAN) et président de la Ligue Algérienne de lutte Contre l'Epilepsie (LACE), en l'année 2016 (127) estimant que plus de la moitié des épilepsies en Algérie surviennent avant l'âge 20 ans.

Egalement, dans notre population il y a un faible pourcentage (17.4%) des patients qui ont présenté une épilepsie tardif (après l'âge de 20ans).

On peut noter ainsi que la classe d'âge entre la naissance et 4ans a enregistré un taux statiquement significatif de (21.7%) pour 5 patients : 2 patients ont eu la première crise à l'âge de la naissance, ce résultat est superposable à l'étude de Wirell et al, , qui a montré que l'âge < 12mois au moment du diagnostic initial était un facteur prédictif important de la pharmaco résistance (128).

Près de la moitié de notre population, soit 11 (47.8%) ont eu une ancienneté des crises de plus de 20 ans, donc on peut conclure que plus que la durée d'épilepsie a été importante plus que il Ya un risque de développement d'une pharmacorésistante chez le patient épileptique la durée de l'épilepsie est en revanche un critère important : en effet, les épilepsies bénignes ont (avec l'exception de certaines épilepsies généralisées idiopathiques, très sensibles au traitement même si elles ne sont pas bénignes au sens strict) une évolution limitée dans le temps, et une durée d'activité de l'épilepsie supérieure à 3 ou 4 années est donc en faveur d'une épilepsie persistante.(129)

26.1% de nos patients ont moins d'une crise par mois (1 à 4 crises) ,30.4% présentent des crises pluriquotidiennes (plus d'une crise par jour). Alors que la majeure partie (43.5%%) présente plus d'une crise par semaine (1 à 6 crise).

Discussion

Une étude qui a été faite par Dr. Amina Chentouf sur les facteurs prédictifs de l'épilepsie à Oran en 2016 (67) et qui a été trouvé le même pourcentage concernant la fréquence d'une crise /semaine (46.2%) par contre on a trouvé un pourcentage de fréquence >1crise/ jours significativement supérieur.

Aussi, Le pourcentage de la fréquence de crise/semaine est en accorde avec celle retrouvé (48%).

La fréquence élevée des troubles neuropsychiatriques (2 patients font des troubles dépressifs ,1 seul patients anxieux et 1 seul patient souffre d'un retard mental anxieux) est remarquable dans cette population de patients. Donc on peut dire que la dépression représente une comorbidité importante chez ses patients pharmacorésistants

De nombreuses études ont montré un risque plus important de pathologies psychiatriques, principalement de dépression et d'anxiété, chez les patients épileptiques que dans la population générale(130)

Selon les études, la prévalence de la dépression varie de 12 à 37% (131) chez ces patients épileptiques et elle serait plus importante chez les pharmacorésistants que chez les patients dont l'épilepsie est contrôlée (132).

La majorité des cas dans notre population n'ont pas antécédents familiaux d'épilepsie (43.5%). 8.7% ont des antécédents familiaux d'épilepsie, dans notre étude on a basé sur la présence ou non d'antécédents familiaux pour juger le critère génétique de l'épilepsie pharmacorésistante dans notre étude, Le lien statistique entre les antécédents familiaux d'épilepsie et la pharmacorésistance n'est pas vraiment significatif ce résultat s'accorde avec l'étude de Matti Sillanpää à l' Université de Turku, Turku, Finlande qui a visé à évaluer l'association entre les antécédents familiaux et l'intractabilité et qui a pas aussi réussi à atteindre la signification statistique de cette association (7).

Chez nos patients, Les crises partielles secondairement généralisées étaient les plus fréquentes dans 34.8% des cas, suivies des crises tonico cloniques généralisées dans 21.7%. Les crises partielles simples étaient représentées dans 17.4% et les crises partielles complexes dans 17.4%.

Ce résultat de répartition des types des crises est superposable à celui trouvée dans l'étude qui a été faite au niveau du centre Hospitalier Universitaire de Conakry (Guinée) (122)

Discussion

et qui a trouvé les mêmes pourcentages élevés des crises partielles secondairement généralisées et des crises tonico cloniques généralisées 46.67%.

Dans notre population l'épilepsie focale est le type d'épilepsie le plus remarquable (34.8%) également l'épilepsie focale secondairement généralisée avec le même pourcentage de (34.8%)

Épilepsie généralisée est représenté chez seulement 21%.

L'étude national qui a été faite par Dr. Amina Chentouf à CHU Oran en 2016 (67) , a trouvé le même pourcentage élevé d'épilepsie focale (50%) par contre le pourcentage des épilepsies généralisées dans cette étude est significativement supérieure (42.5%) par rapport au pourcentage de 21% dans notre étude .

✓ Structurale (39.1%)	✓ Post traumatisme 17.4%
	✓ Post AVC 8.7%
	✓ Sclérose hippocampique SH 8.7%
	✓ Tumorale 4.3%
✓ Infectieuse (26.1%)	✓ séquelles cérébrale poste infectieuse (SCPI).26.1%
✓ Génétique 4.3%	
✓ Etiologie non déterminé 30.4%	

L'étiologie le plus prédominante dans notre population est l'étiologie structurale, Suivie par l'étiologie infectieuse .l'étiologie génétique présente le pourcentage le plus faible. ce résultat ne s'accorde pas vraiment avec l'étude de Dr. Amina Chentouf à CHU Oran (67) qui a été trouvé un pourcentage d'étiologies génétiques significativement supérieure à notre résultat

Chez 30.4% cas de nos patients, l'étiologie reste inconnue (par manque de moyen de diagnostic ce paramètre est en n'accorde avec l'étude de Dr. Amina Chentouf (30.2% d'étiologie inconnu).

Dans les donnes de la littérature on n'a pas trouvé des études ressentés basé sur la nouvelle classification des étiologies.

Discussion

Dans notre étude, les lésions cérébrales séquellaires post-infectieuses étaient les causes les plus fréquentes dans 26.4% des cas.

Le résultat s'approche à celui trouvée dans étude qui a été faite au niveau de centre Hospitalier Universitaire de Conakry (Guinée) (3) (40% de séquelle cérébrale poste infection).

Dans la littérature, Toutes les infections du système nerveux central (méningite, encéphalite, abcès) peuvent être pourvoyeuses de crises au stade de séquelles, quel que soit l'âge de la vie.

Par contre, les lésions séquellaires, post-traumatiques occupent la deuxième place dans notre étude (17.4%).

Les lésions séquellaires post-AVC sont retrouvées chez 8.7% et même pourcentage chez les patients qui ont été présentées une sclérose hippocampique (SH)

Ce résultat s'approche à celle trouvé dans l'étude qui a été fait au Maroc à l'université de SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH par Mr. BEN SGHIER AHMED en 2014 sous le nom LES EPILEPSIES PHARMACORESISTANTES (A propos de 25 cas) (SH 24%, post traumatisme 20%).

Au fil des années et de la répétition des crises, la SH s'aggrave, constituant alors un foyer épileptogène autonomisé concourant à la pharmacorésistance. Le traitement médical est rarement efficace

L'épilepsie post-traumatique survient dans un délai variable après le traumatisme crânien, en règle générale dans les 2 ans qui suivent ce traumatisme,

L'étiologie de l'épilepsie joue un rôle majeur dans la rapidité de reconnaissance de son caractère pharmacorésistant. L'IRM a permis de bien cerner certaines étiologies : outre la sclérose hippocampique, déjà mentionnée, nous pouvons citer par exemple les dysplasies focales et les dysplasies neuroépithéliales (DNET), alors que d'autres étiologies tumorales ou malformatives sont associées à des épilepsies de pronostic extrêmement variable.(129)

Presque la quasi-totalité des patients de notre échantillon présentent un EEG pathologique (70%).

Les anomalies paroxystiques localisées sont les anomalies électroencéphalographies les plus remarquables

Discussion

Les anomalies localisées secondairement généralisées sont aussi présentés par un pourcentage élevé de 35%.

Les décharges généralisées sont les anomalies les moins fréquentes avec un pourcentage de %13.

Ces anomalies électriques est en concordance avec les pourcentages des donnés qui on a trouvé dans la clinique (le grand pourcentage des épilepsies partielle dans notre population est en n'accorde avec le grand pourcentage des anomalies paroxystiques localisées)

Ce résultat est en concordance aussi avec les donnes de la littérature qui dit que tous les épilepsies partielles donnent des anomalies électriques bien localisées.

Comme la plupart des pharmacorésistants, La plus grande nombre de nos patients était sous une poly thérapie AE (69.6% de bithérapies, 21.7% de trithérapies et 4.3% de tétra thérapie). Ce paramètre est aussi superposable au résultat trouvé dans l'étude de Dr. Amina Chentouf en 2016 (67) (74.5% de bithérapies, 14.2% de poly thérapie).

Dans notre étude, l'association phénobarbital – carbamazépine était l'association thérapeutique la plus fréquemment utilisée dans 34.8% des cas. En deuxième lieu l'association carbamazépine – acide valproïque dans 26.1% des cas.et en troisieme lieu l'assocaition phénobarbital – acide valproïque dans 13% des cas

Les meme resultat a été trouvé dans une étude publiée en 2017 (122) au niveau de centre Hospitalier Universitaire de Conakry (Guinée) (L'association **PB-CBZ** était l'association thérapeutique la plus fréquemment utilisée dans 70% des cas. Association **PB-VPA** était utilisée dans 20% et l'association **CBZ-VPA** dans 10%).

Selon les données de la littérature le choix de cette association est du à son efficacité sur les crises partielles et secondairement Généralisées ou d'emblée généralisées.

Une autre étude, publie par l'OMS montre que le phénobarbital (**PB**) est aujourd'hui l'anticonvulsivant de choix dans les pays en développement (133), et il est le médicament le plus souvent prescrit contre l'épilepsie (134).

Le pourcentage restant de 26.1% représente les autres associations: en Bithérapie (Lévétiracétam+ phénobarbital...) Trithérapie :(carbamazépine-lévétiracétam- lamotrigine. Lévétiracétam -topiramate – carbamazépine)

Discussion

Dans la littérature, il existe d'autres molécules efficaces dans le traitement des épilepsies pharmacorésistantes, en particulier le Pérampanel qui est une molécule de découverte récente. Il agit au niveau des synapses sur les récepteurs excitateurs (récepteurs AMPA au glutamate) impliqués dans l'initiation et la propagation des crises d'épilepsie. En agissant sur une cible différente de toutes les molécules déjà existantes, il donne de l'espoir de guérir certaines crises épileptiques partielles dites "réfractaires" qui résistaient jusqu'à présent aux autres médicaments.

La plupart des patients ont un taux plasmatique de MAEs normal.

Les patients sous VPA+CBZ à une concentration inférieure à la marge thérapeutique de l'VPA, alors que la concentration de CBZ est dans les normes.

Il s'agit d'une interaction médicamenteuse qui nécessite une précaution d'emploi du fait que le CBZ à un effet inducteur enzymatique il diminue la concentration plasmatique de l'acide valproïque par augmentation de son métabolisme hépatique.

Les patients sous VPA+PB à une concentration de PB dans les normes alors que la dose de VPA est infra thérapeutique

Il s'agit d'une interaction médicamenteuse qui nécessite une précaution d'emploi

Diminution de la concentration plasmatique de VPA par augmentation de son métabolisme hépatique par le phénobarbital

Ces résultats nous permettent de dire que les dosages plasmatiques supérieurs ou inférieurs aux normes peuvent être dus aux interactions entre les médicaments antiépileptiques associés

Et donc on peut conclure que la persistance des crises chez ces patients peut être due aux interactions médicamenteuses entre ces MAEs.

Conclusion

Conclusion

Conclusion :

Nous avons abordé dans ce travail de mémoire de fin d'étude un phénomène morbide, qui est l'épilepsie pharmacorésistante. En Algérie, l'ampleur de cette pathologie est inconnue, très peu d'études ont été publiées sur ce sujet et peu de données disponibles sur les prédicteurs de l'épilepsie réfractaire. à notre connaissance, aucune étude publiée à Tlemcen n'a été consacré à ce sujet.

Notre travail a porté sur l'étude de 23 patients épileptiques pharmacorésistants

Plusieurs facteurs prédictifs de pharmacorésistance ont été identifiés : la survenue des crises à l'âge précoce, la durée importante d'ancienneté d'épilepsie, les crises partielles, les étiologies

L'identification précoce de ces marqueurs dès le début de la maladie épileptique, permettra d'identifier une population à risque, dans le but de proposer des « stratégies thérapeutiques adaptées » et d'établir un pronostic.

La prévalence des épileptiques pharmacorésistants adultes rapporté dans cette étude est 29.87 %, ce qui constitue un reflet global de l'ampleur de la pathologie, reconnu par l'OMS comme un véritable problème de santé publique.

Il n'existe pas de données épidémiologiques sur l'épilepsie en Algérie. La mise en place d'un registre national des épilepsies nous semble nécessaire pour estimer l'incidence et la prévalence de cette pathologie et identifier les populations pharmacorésistants.

En effet, l'optimisation de la prise en charge des patients épileptiques doit passer par la compréhension des spécificités : diagnostiques, étiologiques, comorbidités associées et thérapeutiques.

Diagnostiques : Mettre en place des activités de formation pour les professionnels de santé et améliorer leurs connaissances concernant cette maladie, également sensibiliser le public à la maladie afin de s'opposer à la stigmatisation de ces patients dans leur vie quotidienne, scolaire et professionnelle.

Etiologiques : l'identification précise du type d'épilepsie et de son étiologie conditionne la stratégie thérapeutique et l'information pronostique aux patients et à leurs familles. Cela repose sur l'amélioration des moyens d'explorations particulièrement les nouvelles techniques d'IRM mais également, l'apport actuel du bilan génétique dans le diagnostic étiologique des épilepsies, surtout celles à IRM normale

Conclusion

Comorbidités : La prise en charge de l'épilepsie doit être globale et multidisciplinaire. La diminution de la fréquence des crises est une priorité absolue. Elle vise à améliorer la qualité de vie et à réduire les troubles cognitifs associés.

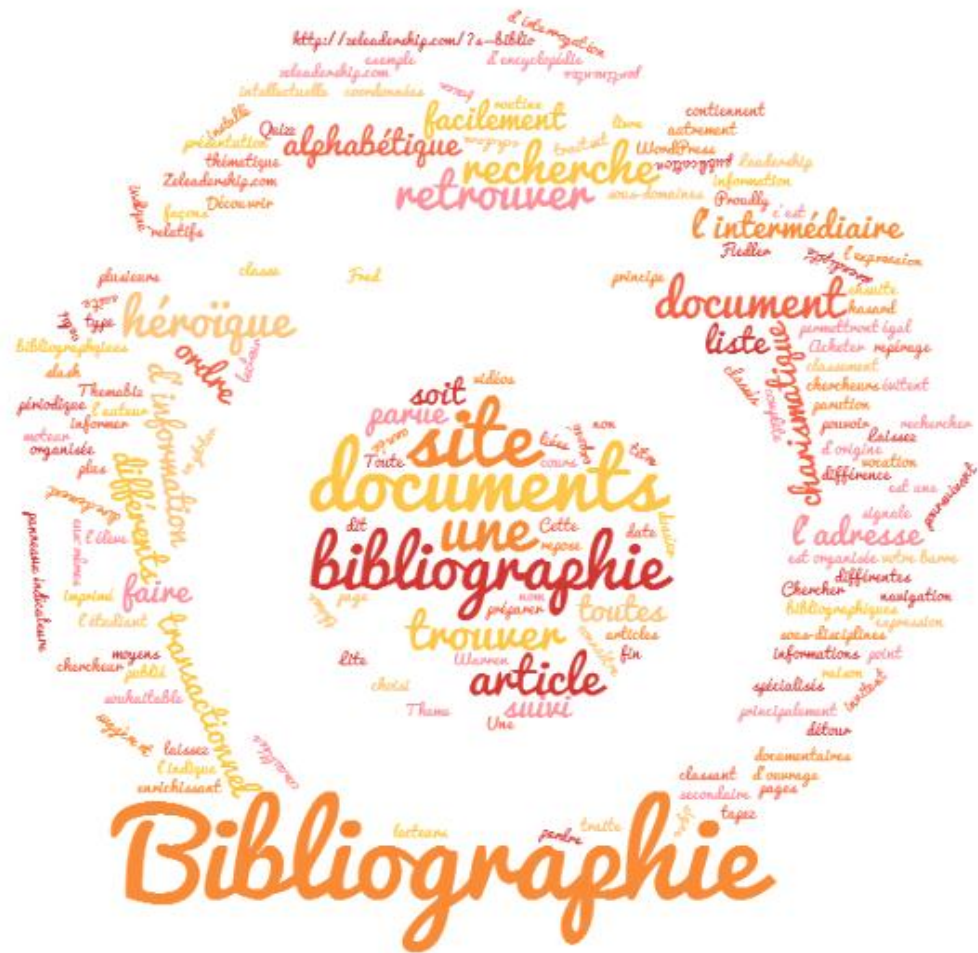
La prévention et la prise en charge des troubles cognitifs et psychiatriques reposent sur la promotion de l'accès à une éducation adaptée et une orientation sur les bonnes structures.

Thérapeutique : La prise en charge des épilepsies pharmaco-résistantes a bénéficié au cours des dernières années du développement de nouveaux moyens : la chirurgie, la stimulation de nerf vague ... pour le but d'amélioration de la qualité de vie ou de la diminution des risques de mort soudaine et inattendue

Cet objectif loin d'être atteint même dans les pays développés mais en Algérie normalement au moins l'introduction de la chirurgie dans l'arsenal thérapeutique doit être une priorité. La prise en charge de l'épilepsie est un problème économique majeur, C'est une des maladies les plus coûteuses

La création d'un réseau multidisciplinaire regroupe plusieurs spécialités par exemple un, radiologie, neurologie, neurochirurgie, psychiatrie, toxicologie, et pourquoi pas un pharmacien, etc. Cela favorisera la communication entre les différentes spécialités pour accélérer l'accès à un diagnostic précis et à des soins appropriés

Références Bibliographiques



Références Bibliographiques

Uncategorized References

1. Dupont S. Épilepsies de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte. SAS EM, editor. France 2020. 173 p.
2. Lemahafaka GJ, Fenomanana SM, Tehindrazanarivelo AD. Epilepsie et santé de la reproduction: enjeux et perspectives. *The Pan African Medical Journal*. 2019;34.
3. Burneo JG, Tellez-Zenteno J, Wiebe S. Understanding the burden of epilepsy in Latin America: a systematic review of its prevalence and incidence. *Epilepsy Res*. 2005;66(1-3):63-74.
4. Maiga Y, Albakaye M, Kuate C, Christian N, Koumaré B. Epilepsie en Afrique subsaharienne: Connaissances, Attitudes et Pratiques face à l'épilepsie. *African & Middle East Epilepsy Journal*. 2012;1(4).
5. Quintas R, Alvarez AS, Koutsogeorgou E, Cerniauskaite M, Meucci P, Sattin D, et al. The relationship between health-related quality-of-life and disability in patients with controlled epilepsy: a cross-sectional observational study. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2012;91(13 Suppl 1):S31-8.
6. Kwan P, Sander JW. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2004;75(10):1376-81.
7. Sillanpää M. Remission of seizures and predictors of intractability in long-term follow-up. *Epilepsia*. 1993;34(5):930-6.
8. Tellez-Zenteno JF, Ronquillo LH, Wiebe S. Sudden unexpected death in epilepsy: evidence-based analysis of incidence and risk factors. *Epilepsy Res*. 2005;65(1-2):101-15.
9. Tomson T, Beghi E, Sundqvist A, Johannessen SI. Medical risks in epilepsy: a review with focus on physical injuries, mortality, traffic accidents and their prevention. *Epilepsy Res*. 2004;60(1):1-16.
10. Genton P. Définition de la pharmaco-résistance: le point de vue de l'épileptologue. *Revue Neurologique*. 2004;160:53-9.
11. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-77.
12. Berg AT, Levy SR, Novotny EJ, Shinnar S. Predictors of intractable epilepsy in childhood: a case-control study. *Epilepsia*. 1996;37(1):24-30.
13. Singhvi JP, Sawhney IM, Lal V, Pathak A, Prabhakar S. Profile of intractable epilepsy in a tertiary referral center. *Neurology India*. 2000;48(4):351-6.
14. Dravet C. Comprendre l'épilepsie: Notions élémentaires sur l'épilepsie et les épilepsies: John Libbey Eurotext; 2005.
15. Pierre TP, GENTON. Epilepsies MASSON II ed. paris 1994. 135 p.
16. Beaumanoir A, Roger J. Une histoire de l'épileptologie francophone: John Libbey Eurotext; 2007.
17. Chentouf A, Talhi R, Dahdouh A, Benilha S, Oubaiche ML, Chaouch M. Étude des facteurs de risque associés à l'épilepsie dans une population de l'Ouest Algérien: Risk factors of epilepsy in a west Algerian population. *Journal of the Faculty of Medicine of Oran 1*. 2017;1(3).
18. Benamer HT, Grosset DG. A systematic review of the epidemiology of epilepsy in Arab countries. *Epilepsia*. 2009;50(10):2301-4.
19. Choukry K. Neuf Espèces Végétales Anti-Epileptiques de la Flore d'Algérie. 2019.
20. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *European journal of neurology*. 2005;12(4):245-53.
21. Theodore WH, Spencer SS, Wiebe S, Langfitt JT, Ali A, Shafer PO, et al. Epilepsy in North America: a report prepared under the auspices of the global campaign against epilepsy, the International Bureau for Epilepsy, the International League Against Epilepsy, and the World Health Organization. *Epilepsia*. 2006;47(10):1700-22.
22. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. Définition clinique pratique de l'épilepsie. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.

Références Bibliographiques

23. Maillard L, Vignal J-P. généralités sur les épilepsies. Neuropsychologie des épilepsies de l'adulte: Approche clinique et pratique. 2018:3.
 24. Mathieu Zuber LD, Alain Céange. Neurologie 5ed. France10/02/2019. 664 p.
 25. organisation wh. Épilepsie 20juin2019 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>].
 26. Nicolas Danziger SA. Neurologie. 12^eedition ed. paris 18 septembre 2018. 640 pages p.
 27. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.
 28. Fisher RS. The New Classification of Seizures by the International League Against Epilepsy 2017. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(6):48.
 29. Fisher RS, Cross JH, D'souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58(4):531-42.
 30. Kim H, Kim DW, Lee ST, Byun JI, Seo JG, No YJ, et al. Antiepileptic Drug Selection According to Seizure Type in Adult Patients with Epilepsy. *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*. 2020;16(4):547-55.
 31. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
 32. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-30.
 33. Baldy-Moulinier M, Crespel A. Physiopathologie des crises et des états de mal épileptiques1Travail présenté au XXIIes Journées de l'Association de neuroanesthésie-réanimation de langue française, Dijon, 23-24 novembre 2000. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2001;20(2):97-107.
 34. Dichter MA. Basic mechanisms of epilepsy: targets for therapeutic intervention. *Epilepsia*. 1997;38:S2-S6.
 35. Wong R, Bianchi R, Taylor G, Merlin L. Role of metabotropic glutamate receptors in epilepsy. *Advances in neurology*. 1999;79:685-98.
 36. Khurgel M, Ivy GO. Astrocytes in kindling: relevance to epileptogenesis. *Epilepsy research*. 1996;26(1):163-75.
 37. Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T. Epilepsy: new advances. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9971):884-98.
 38. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Current opinion in neurology*. 2003;16(2):165-70.
 39. Grinton BE, Heron SE, Pelekanos JT, Zuberi SM, Kivity S, Afawi Z, et al. Familial neonatal seizures in 36 families: Clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia*. 2015;56(7):1071-80.
 40. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, Preux PM, Blümcke I, Sander JW, et al. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol*. 2016;131(2):211-34.
 41. Britton JW, Frey LC, Hopp JL, Korb P, Koubeissi MZ, Lievens WE, et al. In: St. Louis EK, Frey LC, editors. *Electroencephalography (EEG): An Introductory Text and Atlas of Normal and Abnormal Findings in Adults, Children, and Infants*. Chicago: American Epilepsy Society
- Copyright ©2016 by American Epilepsy Society.; 2016.
42. Balestrini S, Sisodiya SM. Pharmacogenomics in epilepsy. *Neurosci Lett*. 2018;667:27-39.
 43. Collura TF. History and evolution of electroencephalographic instruments and techniques. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*. 1993;10(4):476-504.
 44. Engel J, Jr. Evolution of concepts in epilepsy surgery. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*. 2019;21(5):391-409.

Références Bibliographiques

45. Praline J, de Toffol B, Mondon K, Hommet C, Prunier C, Corcia P, et al. [Emergency EEG: actual indications and results]. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology*. 2004;34(3-4):175-81.
46. Kaminska A, Cheliout-Heraut F, Eisermann M, de Villepin AT, Lamblin M. EEG in children, in the laboratory or at the patient's bedside. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. 2015;45(1):65-74.
47. Kanazawa O. Reappraisal of abnormal EEG findings in children with ADHD: on the relationship between ADHD and epileptiform discharges. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2014;41:251-6.
48. HERNÁNDEZ EL, DELANOË C. L'électroencéphalogramme.
49. André-Obadia N, Sauleau P, Cheliout-Heraut F, Convers P, Debs R, Eisermann M, et al. [French guidelines on electroencephalogram]. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology*. 2014;44(6):515-612.
50. lambrecq v. misz au point sur les principales indications de l'EEG. PARIS2021. 187 p.
51. Vespignani H. L'EEG: de la technique à la clinique: John Libbey Eurotext; 2003.
52. Mohammedi M, Mokrani J. Proposition d'un protocole de détection de somnolence au volant pour une conduite sûre: université Abderrahmane Mira-Bejaia; 2020.
53. Guérit J-M, Debatisse D. Bases neurophysiologiques et principes d'interprétation de l'électroencéphalogramme en réanimation. *Réanimation*. 2007;16(6):546-52.
54. Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N, Gerard E, Svoronos A, Herman ST, et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2012 version. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*. 2013;30(1):1-27.
55. Kane N, Acharya J, Beniczky S, Caboclo L, Finnigan S, Kaplan PW, et al. Corrigendum to "A revised glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and updated proposal for the report format of the EEG findings. Revision 2017" [Clin. Neurophysiol. Practice 2 (2017) 170-185]. *Clinical neurophysiology practice*. 2019;4:133.
56. Doukhi D, Améri A. Conduite à tenir devant une épilepsie. EMC-Traité de Médecine AKOS. 2017;12(2):1-7.
57. Thomas P, Valton L, Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain : a journal of neurology*. 2006;129(Pt 5):1281-92.
58. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1979;20(6):729-37.
59. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW, Hart YM, Shorvon SD. Remission of epilepsy: results from the National General Practice Study of Epilepsy. *Lancet (London, England)*. 1995;346(8968):140-4.
60. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(5):314-9.
61. Lindsten H, Stenlund H, Forsgren L. Remission of seizures in a population-based adult cohort with a newly diagnosed unprovoked epileptic seizure. *Epilepsia*. 2001;42(8):1025-30.
62. Callaghan B, Schlesinger M, Rodemer W, Pollard J, Hesdorffer D, Allen Hauser W, et al. Remission and relapse in a drug-resistant epilepsy population followed prospectively. *Epilepsia*. 2011;52(3):619-26.
63. Berg AT. Epilepsy, cognition, and behavior: The clinical picture. *Epilepsia*. 2011;52 Suppl 1(Suppl 1):7-12.
64. Berg AT, Langfitt JT, Testa FM, Levy SR, DiMario F, Westerveld M, et al. Global cognitive function in children with epilepsy: a community-based study. *Epilepsia*. 2008;49(4):608-14.
65. Sperling MR. The consequences of uncontrolled epilepsy. *CNS spectrums*. 2004;9(2):98-109.
66. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia*. 2007;48(12):2336-44.
67. Chentouf A. Early Predictors of Refractory Epilepsy in Oran, Algeria: A Case-Control Study.(2016) *Int J Neurol Brain Disord* 3 (2): 1-5. *Int J Neurol Brain Disord*. 2016;3(2).

Références Bibliographiques

68. Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. *BMJ (Clinical research ed)*. 2014;348:g254.
69. Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, Noack-Rink M, Villanueva V. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2018;59(12):2179-93.
70. Chentouf A, Talhi R, Dahdouh A, Benbihi L, Benilha S, Oubaiche ML, et al. Consanguinity and epilepsy in Oran, Algeria: A case-control study. *Epilepsy Res*. 2015;111:10-7.
71. Schmidt D, Löscher W. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. *Epilepsia*. 2005;46(6):858-77.
72. Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management. *Neurology*. 2002;58(8 Suppl 5):S2-8.
73. Prognosis of epilepsy in newly referred patients: a multicenter prospective study of the effects of monotherapy on the long-term course of epilepsy. Collaborative Group for the Study of Epilepsy. *Epilepsia*. 1992;33(1):45-51.
74. Loizon M, Rheims S. Prise en charge d'une épilepsie pharmacorésistante. *La Presse Médicale*. 2018;47(3):234-42.
75. Gélisse P, Crespel A. Épilepsies partielles pharmaco-résistantes : prise en charge médico-sociale spécifique de l'adulte. *Revue Neurologique*. 2004;160:308-14.
76. Achraf B. LA PLACE DE LA STIMULATION DU NERF VAGUE (SNV) DANS LES EPILEPSIES PHARMACO-RESISTANTES (REVUE DE LA LITTERATURE). 2020.
77. Sillanpää M, Jalava M, Kaleva O, Shinnar S. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *The New England journal of medicine*. 1998;338(24):1715-22.
78. Kanner AM. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nature reviews Neurology*. 2016;12(2):106-16.
79. Talairach J, Bancaud J. Stereotaxic approach to epilepsy. *Progress in neurological surgery*. 5: Karger Publishers; 1973. p. 297-354.
80. Rogawski MA, Johnson MR. Intrinsic severity as a determinant of antiepileptic drug refractoriness. *Epilepsy currents*. 2008;8(5):127-30.
81. Beleza P. Refractory epilepsy: a clinically oriented review. *European neurology*. 2009;62(2):65-71.
82. Sisodiya SM, Lin WR, Harding BN, Squier MV, Thom M. Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common causes of refractory epilepsy. *Brain : a journal of neurology*. 2002;125(Pt 1):22-31.
83. Depondt C. The potential of pharmacogenetics in the treatment of epilepsy. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*. 2006;10(2):57-65.
84. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *The New England journal of medicine*. 2011;365(10):919-26.
85. Vreugdenhil M, van Veelen CW, van Rijen PC, Lopes da Silva FH, Wadman WJ. Effect of valproic acid on sodium currents in cortical neurons from patients with pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 1998;32(1-2):309-20.
86. Vreugdenhil M, Wadman WJ. Modulation of sodium currents in rat CA1 neurons by carbamazepine and valproate after kindling epileptogenesis. *Epilepsia*. 1999;40(11):1512-22.
87. Remy S, Gabriel S, Urban BW, Dietrich D, Lehmann TN, Elger CE, et al. A novel mechanism underlying drug resistance in chronic epilepsy. *Annals of neurology*. 2003;53(4):469-79.
88. Kwan P, Poon WS, Ng HK, Kang DE, Wong V, Ng PW, et al. Multidrug resistance in epilepsy and polymorphisms in the voltage-gated sodium channel genes SCN1A, SCN2A, and SCN3A: correlation among phenotype, genotype, and mRNA expression. *Pharmacogenetics and genomics*. 2008;18(11):989-98.
89. Loup F, Picard F, Yonekawa Y, Wieser HG, Fritschy JM. Selective changes in GABAA receptor subtypes in white matter neurons of patients with focal epilepsy. *Brain : a journal of neurology*. 2009;132(Pt 9):2449-63.

Références Bibliographiques

90. Tang F, Hartz AMS, Bauer B. Drug-Resistant Epilepsy: Multiple Hypotheses, Few Answers. *Frontiers in neurology*. 2017;8:301.
91. Nashef L, Fish DR, Sander JW, Shorvon SD. Incidence of sudden unexpected death in an adult outpatient cohort with epilepsy at a tertiary referral centre. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1995;58(4):462-4.
92. Löscher W, Schmidt D. New horizons in the development of antiepileptic drugs. *Epilepsy Res*. 2002;50(1-2):3-16.
93. Shafer SQ, Hauser WA, Annegers JF, Klass DW. EEG and other early predictors of epilepsy remission: a community study. *Epilepsia*. 1988;29(5):590-600.
94. Marc Talbert GW, Roselyne Gervais guide de pharmacologie clinique 8^e édition ed. pharmacies ledmd, editor2009. 1043 p.
95. Vaubourdolle M. Médicaments 3^e édition ed. PHARMACIES MD, editor2007. 865 p.
96. pharmaco-medicale.org. *ANTI-ÉPILEPTIQUES : LES POINTS ESSENTIELS 14 mai 2019 [Available from: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-epileptiques-les-points-essentiels>].
97. Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update. *Therapeutic drug monitoring*. 2018;40(5):526-48.
98. VALLÉE L. Nouveaux et anciens antiépileptiques: ce que le pédiatre doit connaître.
99. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*. 2014;16(4):409-31.
100. Thomas P. Conduite du traitement par les antiépileptiques au long cours dans les épilepsies partielles pharmacorésistantes de l'adulte. *Revue Neurologique*. 2004;160:252-64.
101. AFECT. Médicaments actifs sur le système nerveux central. thérapeutique. Tdc, editor06/05/2011. 887 p.
102. Park KM, Kim SE, Lee BI. Antiepileptic Drug Therapy in Patients with Drug-Resistant Epilepsy. *Journal of epilepsy research*. 2019;9(1):14-26.
103. Alexandre N. Datta B. Traitement antiépileptique de l'enfant. *Paediatrica*. 01.01.2014;Vol. 25:12-9.
104. Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM, Gidal BE, Vecht CJ, Schmidt D. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia*. 2013;54(1):11-27.
105. Mintzer S, Mattson RT. Should enzyme-inducing antiepileptic drugs be considered first-line agents? *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 8:42-50.
106. Deckers CL, Hekster YA, Keyser A, van Lier HJ, Meinardi H, Renier WO. Monotherapy versus polytherapy for epilepsy: a multicenter double-blind randomized study. *Epilepsia*. 2001;42(11):1387-94.
107. Barker-Haliski M, Sills GJ, White HS. What are the arguments for and against rational therapy for epilepsy? *Advances in experimental medicine and biology*. 2014;813:295-308.
108. Brodie MJ, Sills GJ. Combining antiepileptic drugs--rational polytherapy? *Seizure*. 2011;20(5):369-75.
109. French JA, Faught E. Rational polytherapy. *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 8:63-8.
110. Dalic L, Cook MJ. Managing drug-resistant epilepsy: challenges and solutions. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2016;12:2605-16.
111. Kwan P, Sperling MR. Refractory seizures: try additional antiepileptic drugs (after two have failed) or go directly to early surgery evaluation? *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 8:57-62.
112. Santulli L, Coppola A, Balestrini S, Striano S. The challenges of treating epilepsy with 25 antiepileptic drugs. *Pharmacological research*. 2016;107:211-9.
113. Naritoku DK, Hulihan JF, Schwarzman LK, Kamin M, Olson WH. Effect of cotherapy reduction on tolerability of epilepsy add-on therapy: a randomized controlled trial. *The Annals of pharmacotherapy*. 2005;39(3):418-23.
114. Bennani A, Wisniewski S, Beretz L, Chassagnon S. Le traitement chirurgical de l'épilepsie pharmaco-résistante. *Le Pharmacien Hospitalier*. 2010;45(1):14-9.

Références Bibliographiques

115. González HFJ, Yengo-Kahn A, Englot DJ. Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Epilepsy. *Neurosurgery clinics of North America*. 2019;30(2):219-30.
116. Englot DJ. A modern epilepsy surgery treatment algorithm: Incorporating traditional and emerging technologies. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2018;80:68-74.
117. Kanner AM. Most antidepressant drugs are safe for patients with epilepsy at therapeutic doses: A review of the evidence. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2016;61:282-6.
118. Gosling JP. A decade of development in immunoassay methodology. *Clinical chemistry*. 1990;36(8 Pt 1):1408-27.
119. Porstmann T, Kiessig ST. Enzyme immunoassay techniques. An overview. *Journal of immunological methods*. 1992;150(1-2):5-21.
120. Pharmacomédical.org. DOSAGE DES MÉDICAMENTS (SUIVI THÉRAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE) 2019 [Available from: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/dosage-des-medicaments-suivi-therapeutique-pharmacologique>].
121. Vespignani H, de Zélicourt M, Laurendeau C, Fagnani F, Levy-Bachelot L, Murat C, et al. Patients adultes traités par une association d'antiépileptiques pour une épilepsie focale en France: description et mode de prise en charge selon les nouveaux critères de définition de la pharmacorésistance (étude ESPERA). *Revue Neurologique*. 2014;170(2):100-9.
122. Djibo FH, Daoudai MT, Assadeck H, Cisse A, Maiga DD, Omari EA, et al. Epilepsie pharmacorésistante: à propos d'une série de 30 patients au Centre Hospitalier Universitaire de Conakry (Guinée) Drug resistant epilepsy: about a serie of 30 patients at the University Hospital of Conakry (Guinea). 2009.
123. Kwan P, Brodie MJ. Clinical trials of antiepileptic medications in newly diagnosed patients with epilepsy. *Neurology*. 2003;60(11 suppl 4):S2-S12.
124. Bergeron S. Épilepsie pharmacorésistante: vers une prise en charge personnalisée et multidisciplinaire. Analyse préliminaire des données de l'étude résistant 2015.
125. Tatai AI. Profil de l'épilepsie à Bechar en Algérie Etude d'une cohorte de 100 cas. *African & Middle East Epilepsy Journal*. 2012;1(2).
126. de Toffol B, Hingray C, Biberon J, El-Hage W. [Psychiatric comorbidities in epilepsy]. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. 2018;47(3):243-50.
127. Mustapha S. L'Algérie compte 350 000 épileptiques 2010 [Available from: <http://www.santemaghreb.com/actus.asp?#haut>].
128. Wirrell E, Wong-Kisiel L, Mandrekar J, Nickels K. Predictors and course of medically intractable epilepsy in young children presenting before 36 months of age: a retrospective, population-based study. *Epilepsia*. 2012;53(9):1563-9.
129. Raffo E. Critères de pharmaco-résistance d'une épilepsie: les critères du neuropédiatre. *Revue Neurologique*. 2004;160:48-52.
130. Verrotti A, Carrozzino D, Milioni M, Minna M, Fulcheri M. Epilepsy and its main psychiatric comorbidities in adults and children. *Journal of the neurological sciences*. 2014;343(1-2):23-9.
131. Fiest KM, Dykeman J, Patten SB, Wiebe S, Kaplan GG, Maxwell CJ, et al. Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013;80(6):590-9.
132. Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daurès JP, Dujols P, Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmacoresistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia*. 2008;49(7):1230-8.
133. Organization WH. Initiative d'assistance aux personnes atteintes d'épilepsie. Genève: Organisation mondiale de la Santé, 1990.
134. De Silva M, MacArdle B, McGowan M, Hughes E, Stewart J, Reynolds E, et al. Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy. *The Lancet*. 1996;347(9003):709-13.

Annexes

Annexe I :

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Université Abou Bekr Belkaid
Tlemcen Algérie



جامعة أبي بكر بلقايد

تلمسان الجزائر

Fiche technique des patients épileptiques

Date:.....

.....

Structure:.....

.....

Service:.....

.....

I. ETAT CIVIL

- Nom :
- Prénoms :
- Nom de jeune fille:

- Adresse personnelle

- Numéro de téléphone 1 :

-
- Numéro de téléphone 2 :
 - Numéro de téléphone fixe :
 - Adresse électronique (email):

Adresse professionnelle

- Tlemcen :.....
- Autre:.....

Section I: DONNEES SOCIO DEMOGRAPHIQUES

4) Sexe:

- Homme
- Femme

5) Age:.....

Date de naissance.....

6) Profession:.....

7) niveau socioéconomique :

- Haut
- Moyen
- Bas

8) Niveau d'instruction :

- Haut
- Moyen
- Bas

9) origine :

- Rurale
- Urbaine

Section II: DÉPISTAGE

(Répondre aux questions par Oui ; Non ou Ne sais pas)

1) Le sujet va-t-il déjà présenté:

Une perte de connaissance et/ou perte d'urine et/ou émission de bave ?

Oui

Non

Ne sais pas

2) Absence (s) ou perte de contact avec l'entourage de début brutal et de durée brève?

Oui

Non

Ne sais pas

3) Des secousses ou mouvements anormaux incontrôlables au niveau d'un ou des membres

(Convulsions), de début soudain et d'une durée de quelques minutes ?

Oui

Non

Ne sais pas

4) A-t-on déjà dit au sujet enquêté qu'il était épileptique ou qu'il avait déjà présenté des crises d'épilepsie ?

oui

non

ne sais pas

Section IV: HISTOIRE NATURELLE DE L'ÉPILEPSIE

1) Age de survenue de la première crise:

.....

2) Fréquence de survenue des crises:

..... Fois/ jour

..... Fois/ semaine

.....fois/ mois

.....fois/ an

3) Le sujet va-t-il déjà présenté : soit

- Une crise généralisée**, si oui de quel type :
- Crise généralisée tonico clonique
- Crises myocloniques
- Absences (petit mal)
- Une crise focale**, si oui de quel type
- Crises partielles simples
- Crises partielles complexes
- Crises focales secondairement généralisées

Ou bien

- de début inconnu

Section V: ANTÉCÉDENTS

-ATCD familiaux (Répondre aux questions par Oui ; Non ; Ne sais pas)

1) Existe-t-il des ATCD familiaux d'épilepsie ? (parents, grands-parents, frères, sœurs, enfants, oncles, tantes, cousins, cousines)?

Oui

Non

Ne sais pas

2) Si Oui, préciser le ou les membre (s) de la famille et le type d'épilepsie si possible:

.....
.....
.....
.....

3) Existe -t-il d'autres ATCD neurologiques familiaux ?

- Oui
- Non
- Ne sais pas

Si oui, préciser lesquels et chez qui

.....
.....
.....

-ATCD personnels: (Répondre les questions par Oui; Non ; Ne sais pas)

1) le sujet présente- il une pathologie (s) associées :

- Oui
- Non

-si oui, nom de pathologie(s) :.....

2) Le sujet a- t-il eu un traumatisme crânien avec perte de connaissance avant la survenue de ses crises d'épilepsie ?

-
- Oui
 - Non
 - Ne sais pas

- Si oui, quel a été le délai entre le traumatisme et l'apparition de la comitialité ?

- Moins de 2 ans
- Plus de 2 ans
- Ne sait pas

3) Le sujet enquêté va-t-il gardé des séquelles neurologiques d'une ou de plusieurs maladie (s) ?

- Oui
- Non
- Ne sais pas

-Si oui, préciser quelle (s)

séquelle(s):.....

.....

- Si oui, préciser de quelle (s) maladie (s)

.....

4) Le sujet va-t-il eu une encéphalite et/ou encéphalopathie ?

- Oui
- Non
- Ne sais pas

- Si oui, préciser

.....

.....

5) Le sujet va-t-il eu une méningite ?

- Oui
- Non

Ne sais pas

- Si oui, préciser:

.....
.....

6) Le sujet va-t-il fait une tumeur cérébrale ?

Oui

Non

Ne sais pas

- Si oui, préciser:

.....
.....

7) Le sujet va-t-il fait un AVC ?

Oui

Non

Ne sais pas

- Si oui, préciser le type :

Hémorragique

Ischémique

Mixte

- Préciser la durée entre l'AVC et la première crise :

.....

Le sujet présente-il des comorbidités métaboliques (diabète, anémie, drépanocytose ...).

Le sujet présente-il des comorbidités psychotiques (anxiété, retard mental, dépression...).

Le sujet présente-il présente des comorbidités vasculaires (HTA...)

- Toxiques :

1) Le sujet enquêté consomme-t-il ou va-t-il consommé de façon excessive de l'alcool ?

- Oui
- Non
- Ne sais pas

2) Si oui, préciser la durée de cette intoxication

(année):.....

3) Le sujet enquêté consomme-t-il ou va-t-il consommé de la drogue?

- Oui
- Non
- Ne sais pas

4) Si oui, préciser le ou les types de

stupéfiant:.....

5) Si oui, préciser le ou les voie (s) administration

:.....

6) Le sujet va-t-il eu un traitement antérieur ?

- Oui
- Non
- Ne sais pas

7) Si oui, préciser les produits et leurs posologies:

.....

.....

.....

Section VI: TRAITEMENT

1. Traitement initial

1) Préciser la molécule et la posologie:

Molécule :

1).....2).....3).....

Posologie :

1).....2).....3).....

2) Régularité de la prise du traitement ?

Oui

Non

Ne sait pas

3) Si Non, pourquoi ?

Raisons personnelles

Médicament parfois indisponibles

Pas d'argent pour acheter les médicaments

Autre

Ne sait pas

Si autres, préciser:

.....

.....

- Réponse au traitement initial :

4) Efficacité (à apprécier par le sujet) ?

Bonne

Moyenne

Mauvaise

Nulle

Ne sait pas

- Si la réponse n'est pas bonne

2. Traitement secondaire

1) Préciser la molécule et la posologie:

Molécule :

1).....2).....3).....

Posologie :

1).....2).....3).....

-(maintenu ou ajuste ou bien modifier) préciser

.....
.....

3. Traitement actuel

.....
.....
.....

Section VII: EXAMEN CLINIQUE

(Répondre par Oui; Non ; Ne sais pas)

Examen Général

1) L'état général apparent du sujet enquêté est-il ?

- Bon
- Mauvais
- Ne sait pas

2) Taille/____/ ; Poids/____/ ; IMC/____

Examen Physique

Examen neurologique :

-
- Normal
 - Anormal

2) Si anormal

préciser :

.....

.....

3) Examen des autres appareils :

- Cardiovasculaire
- Digestif
- Endocrinien
- Génital
- Pneumologique
- Urinaire
- Locomoteur
- ORL
- Ophtalmologique
- Dermatologique
- Autre.....

4) Si examen anormal; préciser:

.....

.....

.....

.....

Section VIII: EXAMENS PARACLINIQUES

(Répondre aux questions par ; Normal; Anormal; Non fait ; Ne sais pas)

Bilan biologique sanguin

Numération Formule Sanguin ?

Normal

Anormal

Non fait

Ne sais pas

- Si anormal, préciser :

2) frottis sanguin ?

- Normal
- Anormal
- Non fait
- Ne sais pas

- Si anormal, préciser:.....

4) Bilan rénale :

4.1) Urée ?

- Normal
- Anormal
- Non fait
- Ne sais pas

- Si anormal, préciser:

.....

4.2) Créatininémie?

- Normal
- Anormal
- Non fait
- Ne sais pas

-Si anormal, préciser:

5) Glycémie à jeun ?

- Normal
- Anormal
- Non fait
- Ne sais pas

-Si anormal, préciser:.....

6) TGO et TGP ?

- Normal
- Anormal
- Non fait
- Ne sais pas

-Si anormal, préciser :.....

7) phosphatase alcalin ?

- Normal
- Anormal
- Non fait
- Ne sais pas

-Si anormal, préciser:

8) Si autres examens biologiques, préciser lesquels avec les résultats:

.....

.....

Imagerie :

1) Tomodensitométrie cérébrale ?

- normale
- anormale
- non faite
- ne sais pas

-Si examen anormal, préciser la localisation et le type de l'anomalie

.....

.....

...

2) IRM :

- normal
- anormal
- non fait
- ne sais pas

3) Si autres examens radiologiques, préciser lesquels et les résultats :

.....

.....

.....

Bilan électroencéphalogramme (EEG)

1) Nombre d'EEG effectués ?

- Aucun
- Un
- Plusieurs
- Ne sais pas

2) L'examen d'EEG était-il effectué en phase ?

- Critique
- Inter-critique
- Ne sait pas

3) Un des EEG était-il anormal ?

- Oui
- Non
- Ne sais pas

4) Si au moins un EEG était anormal décrivez le plus significatif:

- Pointes ou pointes ondes ?
- Pointes ondes généralisées à 3 cycles / Secondes ou plus ?
- Photosensibilité ?
- Pointes focales ?
- Ondes lentes focales ?
- Pointes ondes et poly-ondes généralisées ?
- Ondes lentes généralisées ?
- Ralentissement de l'activité de fond ?

5) Si autres anomalies à l'EEG, préciser

lesquelles:.....

6) Si autres anomalies à l'EEG, préciser leurs

localisations:.....

Section IX : ETIOLOGIE

1) L'étiologie de l'épilepsie est-elle ?

- Certaine
- Suspecte
- Ne sait pas


2) Si la cause de l'épilepsie est certaine ou suspecte, définir le caractère de cette épilepsie:

- Structurale
- Génétique
- Infectieuse
- Métabolique
- Immune
- Inconnue

Si le caractère de l'étiologie est clair, préciser la cause

.....

Annexe II :

CHUT - Service de Médecine Nucléaire **UNITE DE TOXICOLOGIE** 

**Fiche de Renseignements pour le Suivi Thérapeutique
des Antiépileptiques**

Acide valproïque Carbamazépine Phénobarbital

Etablissement de soin

• Médecin traitant :
 • Service demandeur :
 • Adresse / N° de téléphone :

Identification du patient

• Nom et Prénom : Date de naissance :
 • Traité pour :

Examen clinique

Signes cliniques d'inefficacité :
 Signes cliniques de toxicité :

Examens biologiques

- Bilan rénal	- Bilan hépatique	- FNS :
Urée :	TGO/TGP :	- Ionogramme :
Créatine :	TG/Cholestérol :	- Glycémie :
Uricémie :	Bilirubine :	- Albumine :

Traitement

- Antiépileptique :

- Voie d'administration :
- Début de traitement : Le / /
- Posologie :
- Dernière modification de la posologie : Le / /
- Dernière prise du traitement : Le / / Heure :

- Traitement associé :

- Médicament :
- Posologie :
- Rythme d'administration :

*NB : Si l'un des médicaments associés est un autre antiépileptique,
Une autre fiche doit être remplie*

Raison de la demande d'analyse

Manque d'efficacité Risque de toxicité Suspicion d'interaction Mdct Contrôle

Prélèvement et résultat analytique

• Date du prélèvement : Le ... / ... / ... Heure : ...
 • Taux :

1 / 1

Résumé :

La pharmacorésistance constitue un problème majeur en épileptologie, elle est fréquemment envisagée dans la pratique clinique et associée à d'énormes problèmes de pronostic et associée à une mortalité et une morbidité importante, des conséquences cognitives, comportementales, des difficultés d'insertion sociale qui outre l'impact personnel va aboutir à un coût socio-économique considérable. L'ampleur de cette pathologie dans notre pays est inconnue, très peu d'études ont été publiées sur ce sujet. Le choix de notre thème a été guidé par le souci d'informer convenablement sur cette maladie, afin d'améliorer la prise en charge et le pronostic.

L'objectif de notre travail qui a été réalisée pour la première fois dans la wilaya de Tlemcen est de déterminer la prévalence de la pharmacorésistance chez le patient épileptique adulte, avec une évaluation clinique et électro physiologique, ainsi que la détermination des facteurs prédictifs de cette pharmacorésistance.

Méthode : Cette étude a été réalisée au niveau du centre des consultations spécialisées du CHU Tlemcen (polyclinique BOUDGHENE), de Janvier au Mai 2021 sur un échantillon de 77 épileptiques adultes >18ans (23 sont des pharmacorésistants : 13 ♂ et 10 ♀). Les prélèvements sanguins ont été pris pour effectuer un bilan toxicologique des médicaments antiépileptiques.

Résultats : la prévalence de la pharmacorésistance trouvée =29.87%. L'analyse donnée a montré que la population de patients pharmacorésistants inclus dans l'étude est caractérisée par la prédominance des épilepsies focales et focales secondairement généralisées, des étiologies structurales et infectieuses ainsi qu'une fréquence élevée de comorbidités psychotiques surtout les troubles dépressifs. Dans la quasi-totalité des cas, il s'agit de patients sous poly thérapies AE (96.9% de bithérapies et 21.7% de trithérapies), entre les trois molécules ciblées (AV-PB, AV-CBZ, CBZ-PB) il y a des interactions médicamenteuses. Ce travail a permis de montrer aussi certains facteurs prédictifs à la pharmacorésistance : la survenue des crises à l'âge précoce, la durée importante d'ancienneté d'épilepsie, les crises partielles, les étiologies.

Conclusion : nos résultats soulignent la grande difficulté de prise en charge de ces patients. En raison de cette complexité, il semble intéressant d'envisager une approche multidisciplinaire (radiologie, neurologie, neurochirurgie, psychiatrie, toxicologie) pour permettre une prise en charge personnalisée des pharmacorésistants.

Mots clés : Epilepsie, épilepsie pharmacorésistante, EEG, les médicaments antiépileptiques.

Summary:

Drug resistance is a major problem in epileptology, it is frequently considered in clinical practice and associated with enormous prognostic problems and associated with significant mortality and morbidity, cognitive, behavioral consequences, difficulties of social insertion which in addition to the personal impact will result in a considerable socio-economic cost. The extent of this pathology in our country is unknown, very few studies have been published on this subject. The choice of our theme was guided by the concern to inform adequately on this disease, in order to improve the management and prognosis.

The objective of our work, which was carried out for the first time in the wilaya of Tlemcen, is to determine the prevalence of drug resistance in the adult epileptic patient, with a clinical and electro physiological evaluation, as well as the predictive factors.

Method: This study was carried out at the level of the center of specialized consultations of the CHU Tlemcen (polyclinic BOUDGHENE), from January to May 2021 on a sample of 77 adult epileptics >18 years old (23 are drug resistant: 13 ♂ and 10 ♀). Blood samples were taken to perform a toxicological assessment of antiepileptic drugs.

Results: The prevalence of drug resistance found =29.87%. The given analysis showed that the population of drug-resistant patients included in the study is characterized by the predominance of

focal and focal epilepsies secondarily generalized, structural and infectious etiologies as well as a high frequency of psychotic comorbidities especially depressive disorders In almost all cases, they are patients under polytherapies AE(96.9% of bitherapies and 21.7% of tritherapies), between the three most frequent associations (AV-PB, AV-CBZ, CBZ-PB) there are drug interactions. In our study, the predictive factors for drug resistance were the occurrence of seizures at an early age, the significant duration of epilepsy, partial seizures, and the etiologies.

Conclusion: Our results underline the great difficulty of managing these patients. Because of this complexity, it seems interesting to consider a multidisciplinary approach (radiology, neurology, and neurosurgery, and psychiatry, toxicology) to allow a personalized management of drug-resistant patients.

Key words: Epilepsy, drug resistant epilepsy, EEG, antiepileptic drugs

ملخص :

تشكل مقاومة الأدوية مشكلة رئيسية في علم الصرع، وكثيراً ما يتم أخذها في الاعتبار في الممارسة السريرية وترتبط بمشاكل هائلة وترتبط أيضاً بعدد الوفيات الكبيرة، والعواقب الوخيمة على الصحة العقلية والسلوكية، والصعوبات في الاندماج الاجتماعي. مدى هذه الحالة المرضية في بلدنا غير معروف، وقد تم نشر عدد قليل جداً من الدراسات حول هذا الموضوع. استرشد اختيار موضوعنا بالرغبة في تقديم معلومات كافية عن هذا المرض، من أجل تحسين عملية التشخيص

الهدف :

الهدف من عملنا، الذي تم تنفيذه لأول مرة في ولاية تلمسان، هو تحديد مدى انتشار مقاومة الأدوية لدى مرضى الصرع البالغين، مع التقييم . السريري والكهربائي الفيزيولوجي، وكذلك تحديد عوامل التنبؤ.

الطريقة: أجريت هذه الدراسة في مركز الاستشارات المتخصصة في مستشفى جامعة تلمسان (مجمع بوجدجين الطبي)، من يناير إلى مايو 2021 على عينة مكونة من 77 شخصاً مصاباً بالصرع أكبر من 18 عاماً (23 مصاباً بمقاومة للأدوية) تم أخذ عينات الدم لتقييم سُموم الأدوية المضادة للصرع.

النتائج نسبة انتشار هذا المرض قدرت ب 29.87 بالمائة تميز معض المرضى الذين شاركوا في هذه الدراسة بمرض الصرع المقاوم من النوع البؤري والبؤري الثانوي المعمم معظمها من أصل هيكلي أو معدي بالإضافة إلى ارتفاع معدل الأمراض الذهنية المصاحبة، وخاصة الكآبة. في جميع الحالات تقريبا هؤلاء المرضى يتناولون أكثر من نوعين من الادوية المضادة لهذا المرض ومن بين العوامل التنبؤية لمرض الصرع المقاوم للأدوية بديلة نوبات الصرع في سن مبكر اصابة المريض بهذا المرض لمدة طويلة

الخلاصة: تؤكد نتائجنا على الصعوبة الكبيرة في طريقة علاج هؤلاء المرضى ولهذا وجب التناسق بين مختلف التخصصات طب الأشعة طب الاعصاب جراحة الاعصاب علم السموم وذلك من أجل تحسين رعاية المرضى ونوعية حياتهم

الكلمات المفتاحية: الصرع، الصرع المقاوم للأدوية، مخطط كهربية الدماغ، الأدوية المضادة للصرع