

**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-**

ANNEE: 2011

THESE N°: 74

*Evolution des crises épileptiques durant cinq ans
Chez des patients traités par le valproate de sodium
Etude rétrospective sur 54 patients*

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : 11/07/2011

PAR

Mr. Driss Benchafia
Né le 08 Aout 1984 à Khémisset

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES :

Epilepsie, valproate de sodium, crises épileptiques, Traitement, étude rétrospective.

JURY

Mr. J. Taoufik

Professeur de Chimie thérapeutique

PRESIDENT

Mr. Y. Cherrah

Professeur de Pharmacologie

RAPPORTEUR

Mr. A. Bourazza

Professeur de Neurologie

Mr. M. A. Faouzi

Professeur de Pharmacologie

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّا كُنَّا نُحْكِمُكَ أَلِيمٌ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH

Secrétaire Général : Mr El Hassan AHALLAT

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie
14. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

15. Pr. BENOMAR Said Anatomie Pathologique
16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie

17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
18. Pr. HAMMANI Ahmed
19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
20. Pr. SBIHI Ahmed
21. Pr. TAOBANE Hamid

Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

22. Pr. ABROUQ Ali
23. Pr. BENOMAR M'hammed
24. Pr. BENSOUA Mohamed
25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
27. Pr. JIDAL Bouchaib
28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir
30. Pr. BALAFREJ Amina
31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

34. Pr. BOUCETTA Mohamed
35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
38. Pr. NAJI M'Barek
39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

40. Pr. BENJELLOUN Halima
41. Pr. BENSALD Younes
42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
43. Pr. IHRAI Hssain
44. Pr. IRAQI Ghali
45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

46. Pr. AJANA Ali
47. Pr. AMMAR Fanid
48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép. TAOBANE Houria
49. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq
50. Pr. EL HAITEM Naïma
51. Pr. EL MANSOURI Abdellah
52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
54. Pr. LACHKAR Hassan
55. Pr. OHAYON Victor
56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCHE Mohamed Najib
58. Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

59. Pr. FAIK Mohamed
 60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Nouredine
 Hygiène
 61. Pr. HERMAS Mohamed
 62. Pr. TOULOUNE Farida

Urologie
 Médecine Préventive, Santé Publique et
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
 64. Pr. ACHOUR Ahmed
 65. Pr. ADNABOU Mohamed
 66. Pr. AOUNI Mohamed
 67. Pr. AZENDOUR BENACEUR
 68. Pr. BENAMEUR Mohamed
 69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
 70. Pr. CHAD Bouziane
 71. Pr. CHKOFF Rachid
 72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
 73. Pr. HACHIM Mohammed
 74. Pr. HACHIMI Mohamed
 75. Pr. KHARBACH Aïcha
 76. Pr. MANSOURI Fatima
 77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
 78. Pr. SEDRATI Omar
 79. Pr. TAZI Saoud Anas
 80. Pr. TERHZZAZ Abdellah

Cardiologie
 Chirurgicale
 Médecine Interne
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Radiologie
 Cardiologie
 Pathologie Chirurgicale
 Pathologie Chirurgicale
 Pédiatrique
 Médecine-Interne
 Urologie
 Gynécologie -Obstétrique
 Anatomie-Pathologique
 Neurologie
 Dermatologie
 Anesthésie Réanimation
 Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
 82. Pr. ATMANI Mohamed
 83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
 84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
 85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
 86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
 87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
 88. Pr. BENSOUDA Yahia
 89. Pr. BERRAHO Amina
 90. Pr. BEZZAD Rachid
 91. Pr. CHABRAOUI Layachi
 92. Pr. CHANA El Houssaine
 93. Pr. CHERRAH Yahia
 94. Pr. CHOKAIRI Omar
 95. Pr. FAJRI Ahmed
 96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed
 97. Pr. KHATTAB Mohamed
 98. Pr. NEJMI Maati
 99. Pr. OUAALINE Mohammed
 Hygiène
 100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida
 101. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Chirurgie Générale
 Pharmacie galénique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Biochimie et Chimie
 Ophtalmologie
 Pharmacologie
 Histologie Embryologie
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Préventive, Santé Publique et
 Pharmacologie
 Chimie thérapeutique

Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed
 103. Pr. BENOUDA Amina
 104. Pr. BENSOUDA Adil

Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Anesthésie Réanimation

- 105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
- 106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
- 107. Pr. CHAKIR Nouredine
- 108. Pr. CHRAIBI Chafiq
- 109. Pr. DAOUDI Rajae
- 110. Pr. DEHAYNI Mohamed
- 111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
- 112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
- 113. Pr. FELLAT Rokaya
- 114. Pr. GHAFIR Driss
- 115. Pr. JIDDANE Mohamed
- 116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
- 117. Pr. TAGHY Ahmed
- 118. Pr. ZOUHDI Mimoun

- Radiologie
- Gastro-Entérologie
- Radiologie
- Gynécologie Obstétrique
- Ophtalmologie
- Gynécologie Obstétrique
- Anesthésie Réanimation
- Neurochirurgie
- Cardiologie
- Médecine Interne
- Anatomie
- Gynécologie Obstétrique
- Chirurgie Générale
- Microbiologie

Mars 1994

- 119. Pr. AGNAOU Lahcen
- 120. Pr. AL BAROUDI Saad
- 121. Pr. ARJI Moha
- 122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
- 123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
- 124. Pr. BENJELLOUN Samir
- 125. Pr. BENRAIS Nozha
- 126. Pr. BOUNASSE Mohammed
- 127. Pr. CAOUI Malika
- 128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
- 129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
- 130. Pr. EL AOUDAD Rajae
- 131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
- 132. Pr. EL HASSANI My Rachid
- 133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
- 134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid
- 135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
- 136. Pr. ESSAKALI Malika
- 137. Pr. ETTAYEBI Fouad
- 138. Pr. HADRI Larbi
- 139. Pr. HDA Ali
- 140. Pr. HASSAM Badredine
- 141. Pr. IFRINE Lahssan
- 142. Pr. JELTHI Ahmed
- 143. Pr. MAHFOUD Mustapha
- 144. Pr. MOUDENE Ahmed
- 145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid
- 146. Pr. OULBACHA Said
- 147. Pr. RHRAB Brahim
- 148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
- 149. Pr. SLAOUI Anas

- Ophtalmologie
- Chirurgie Générale
- Anesthésie Réanimation
- Ophtalmologie
- Radiothérapie
- Chirurgie Générale
- Biophysique
- Pédiatrie
- Biophysique
- Endocrinologie et Maladies Métabolique
- Gynécologie Obstétrique
- Immunologie
- Traumatologie Orthopédie
- Radiologie
- Médecine Interne
- Chirurgie Cardio- Vasculaire
- Chirurgie Générale
- Immunologie
- Chirurgie Pédiatrique
- Médecine Interne
- Médecine Interne
- Dermatologie
- Chirurgie Générale
- Anatomie Pathologique
- Traumatologie Orthopédie
- Traumatologie Orthopédie
- Neurologie
- Chirurgie Générale
- Gynécologie Obstétrique
- Dermatologie
- Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

- 150. Pr. ABBAR Mohamed
- 151. Pr. ABDELHAK M'barek
- 152. Pr. BELAIDI Halima
- 153. Pr. BARHMI Rida Slimane
- 154. Pr. BENTAHILA Abdelali

- Urologie
- Chirurgie - Pédiatrique
- Neurologie
- Gynécologie Obstétrique
- Pédiatrie

155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
157. Pr. CHAMI Ilham
158. Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
159. Pr. EL ABBADI Najia
160. Pr. HANINE Ahmed
161. Pr. JALIL Abdelouahed
162. Pr. LAKHDAR Amina
163. Pr. MOUANE Nezha

Gynécologie -Obstétrique
Traumatologie -Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

164. Pr. ABOUQUAL Redouane
165. Pr. AMRAoui Mohamed
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
167. Pr. BARGACH Samir
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
169. Pr. BEDDOUCHE Amocrane
170. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
171. Pr. CHAARI Jilali
172. Pr. DIMOU M'barek
173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine
174. Pr. EL MESNAoui Abbes
175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
176. Pr. FERHATI Driss
177. Pr. HASSOUNI Fadil
Hygiène
178. Pr. HDA Abdelhamid
179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
182. Pr. BENOMAR ALI
183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
184. Pr. ER RIHANI Hassan
185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
186. Pr. KABBAJ Najat
187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
188. Pr. OUTIFA Mohamed

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et

Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

189. Pr. AMIL Touriya
190. Pr. BELKACEM Rachid
191. Pr. BELMAHI Amin
192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae
195. Pr. GAMRA Lamiae
196. Pr. GAOUZI Ahmed
197. Pr. MAHFOUDI M'barek
198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
200. Pr. MOULINE Soumaya
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
202. Pr. OUZEDDOUN Naima
203. Pr. ZBIR EL Mehdi

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie – Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
205. Pr. BEN AMAR Abdeselem
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
207. Pr. BIROUK Nazha
208. Pr. BOULAICH Mohamed
209. Pr. CHAOUIR Souad
210. Pr. DERRAZ Said
211. Pr. ERREIMI Naima
212. Pr. FELLAT Nadia
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
214. Pr. HAIMEUR Charki
215. Pr. KADDOURI Noureddine
216. Pr. KANOUNI AWAL
217. Pr. KOUTANI Abdellatif
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
220. Pr. NAZZI M'barek
221. Pr. OUAHABI Hamid
222. Pr. SAFI Lahcen
223. Pr. TAOUFIQ Jallal
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.R.L.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie – Pédiatrique
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid
226. Pr. KHATOURI Ali
227. Pr. LABRAIMI Ahmed

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali
230. Pr. ALOUANE Mohammed
231. Pr. LACHKAR Azouz
232. Pr. LAHLOU Abdou
233. Pr. MAFTAH Mohamed
234. Pr. MAHASSINI Najat
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz
237. Pr. NASSIH Mohamed
238. Pr. RIMANI Mouna
239. Pr. ROUMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto- Rhino- Laryngologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurochirurgie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
Anatomie Pathologique
Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed
241. Pr. AIT OUMAR Hassan
242. Pr. BENCHERIF My Zahid
243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
245. Pr. CHAOUI Zineb
246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
248. Pr. EL FTOUH Mustapha
249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie

250. Pr. EL OTMANYAzzedine
251. Pr. GHANNAM Rachid
252. Pr. HAMMANI Lahcen
253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
254. Pr. ISMAILI Hassane
255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim
257. Pr. TACHINANTE Rajae
258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
261. Pr. AJANA Fatima Zohra
262. Pr. BENAMR Said
263. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
264. Pr. BOUSSELMANE Nabile
265. Pr. BOUTALEB Najib
266. Pr. CHERTI Mohammed
267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
268. Pr. EL HASSANI Amine
269. Pr. EL IDGHIRI Hassan
270. Pr. EL KHADER Khalid
271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah
272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
273. Pr. HSSAIDA Rachid
274. Pr. MANSOURI Aziz
275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
276. Pr. RZIN Abdelkader
277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
280. Pr. AOUD Aicha
281. Pr. BALKHI Hicham
282. Pr. BELMEKKI Mohammed
283. Pr. BENABDELJLIL Maria
284. Pr. BENAMAR Loubna
285. Pr. BENAMOR Jouda
286. Pr. BENELBARHDADI Imane
287. Pr. BENNANI Rajae
288. Pr. BENOUACHANE Thami
289. Pr. BENYOUSSEF Khalil
290. Pr. BERRADA Rachid
291. Pr. BEZZA Ahmed
292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
294. Pr. BOUMDIN El Hassane
295. Pr. CHAT Latifa
296. Pr. CHELLAOUI Mounia
297. Pr. DAALI Mustapha
298. Pr. DRISSI Sidi Mourad

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie

299. Pr. EL HAJJOUI Ghziel Samira
 300. Pr. EL HIJRI Ahmed
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 302. Pr. EL MADHI Tarik
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 306. Pr. ETTAIR Said
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi
 308. Pr. GOURINDA Hassan
 309. Pr. HRORA Abdelmalek
 310. Pr. KABBAJ Saad
 311. Pr. KABIRI EL Hassane
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 313. Pr. LEKEHAL Brahim
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma
 315. Pr. MEDARHRI Jalil
 316. Pr. MIKDAME Mohammed
 317. Pr. MOHSINE Raouf
 318. Pr. NABIL Samira
 319. Pr. NOUINI Yassine
 320. Pr. OUALIM Zouhir
 321. Pr. SABBAH Farid
 322. Pr. SEFIANI Yasser
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane
 326. Pr. AMEUR Ahmed
 327. Pr. AMRI Rachida
 328. Pr. AOURARH Aziz
 329. Pr. BAMOU Youssef
 330. Pr. BELGHITI Laila
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima
 333. Pr. BENZEKRI Laila
 334. Pr. BENZOUBEIR Nadia
 335. Pr. BERADY Samy
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 337. Pr. BICHRA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed
 344. Pr. EL MANSARI Omar
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 347. Pr. HADDOUR Leila
 348. Pr. HAJJI Zakia
 349. Pr. IKEN Ali
 350. Pr. ISMAEL Farid

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Gynécologie Obstétrique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro – Enterologie
 Médecine Interne
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie

351. Pr. JAAFAR Abdeloïhab
352. Pr. KRIOULE Yamina
353. Pr. LAGHMARI Mina
354. Pr. MABROUK Hfid
355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss
356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid
357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
358. Pr. NAITLHO Abdelhamid
359. Pr. OUJILAL Abdelilah
360. Pr. RACHID Khalid
361. Pr. RAISS Mohamed
362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha
363. Pr. RHOU Hakima
364. Pr. RKIOUAK Fouad
365. Pr. SIAH Samir
366. Pr. THIMOU Amal
367. Pr. ZENTAR Aziz
368. Pr. ZRARA Ibtisam

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
370. Pr. AMRANI Mariam
371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
372. Pr. BENKIRANE Ahmed
373. Pr. BENRAMDANE Larbi
374. Pr. BOUGHALEM Mohamed
375. Pr. BOULAADAS Malik
376. Pr. BOURAZZA Ahmed
377. Pr. CHERRADI Nadia
378. Pr. EL FENNI Jamal
379. Pr. EL HANCI Zaki
380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine
382. Pr. HACHI Hafid
383. Pr. JABOURIK Fatima
384. Pr. KARMANE Abdelouahed
385. Pr. KHABOUZE Samira
386. Pr. KHARMAZ Mohamed
387. Pr. LEZREK Mohammed
388. Pr. MOUGHIL Said
389. Pr. NAOUMI Asmae
390. Pr. SAADI Nozha
391. Pr. SASSENOU Ismail
392. Pr. TARIB Abdelilah
393. Pr. TIJAMI Fouad
394. Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
398. Pr. ALLALI fadoua
399. Pr. AMAR Yamama

Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Néphrologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Chimie Analytique
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie

400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 401. Pr. AZIZ Nouredine
 402. Pr. BAHIRI Rachid
 403. Pr. BARAKAT Amina
 404. Pr. BENHALIMA Hanane
 405. Pr. BENHARBIT Mohamed
 406. Pr. BENYASS Aatif
 407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 408. Pr. BOUKALATA Salwa
 409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 410. Pr. DOUDOUH Abderrahim
 411. Pr. EL HAMZA OUI Sakina
 412. Pr. HAJJI Leila
 413. Pr. HESSISSEN Leila
 414. Pr. JIDAL Mohamed
 415. Pr. KARIM Abdelouahed
 416. Pr. KENDOUCI Mohamed
 417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
 418. Pr. LYACOUBI Mohammed
 419. Pr. NIAMANE Radouane
 420. Pr. RAGALA Abdelhak
 421. Pr. REGRAGUI Asmaa
 422. Pr. SBIHI Souad
 423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
 424. Pr. ZERAIDI Najia

Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio Vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anatomie Pathologique
 Histo Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen
 426. Pr. AFIFI Yasser
 427. Pr. AKJOUJ Said
 428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 429. Pr. BELMEKKI Abdelkader
 430. Pr. BENCHEIKH Razika
 431. Pr. BIYI Abdelhamid
 432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 433. Pr. BOULAHYA Abdellatif
 434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 436. Pr. DOGHMI Nawal
 437. Pr. ESSAMRI Wafaa
 438. Pr. FELLAT Btissam
 439. Pr. FAROUDY Mamoun
 440. Pr. GHADOUANE Mohammed
 441. Pr. HARMOUCHE Hicham
 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed
 443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 444. Pr. JROUNDI Laila
 445. Pr. KARMOUNI Tariq
 446. Pr. KILI Amina
 447. Pr. KISRA Hassan
 448. Pr. KISRA Mounir
 449. Pr. KHARCHAFI Aziz
 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine
 451. Pr. MANSOURI Hamid

Rhumatologie
 Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hematologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie – Pédiatrique
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Parasitologie
 Radiothérapie

452. Pr. NAZIH Naoual
453. Pr; OUANASS Abderrazzak
454. Pr. SAFI Soumaya
455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
456. Pr. SEFIANI Sana
457. Pr. SOUALHI Mouna
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

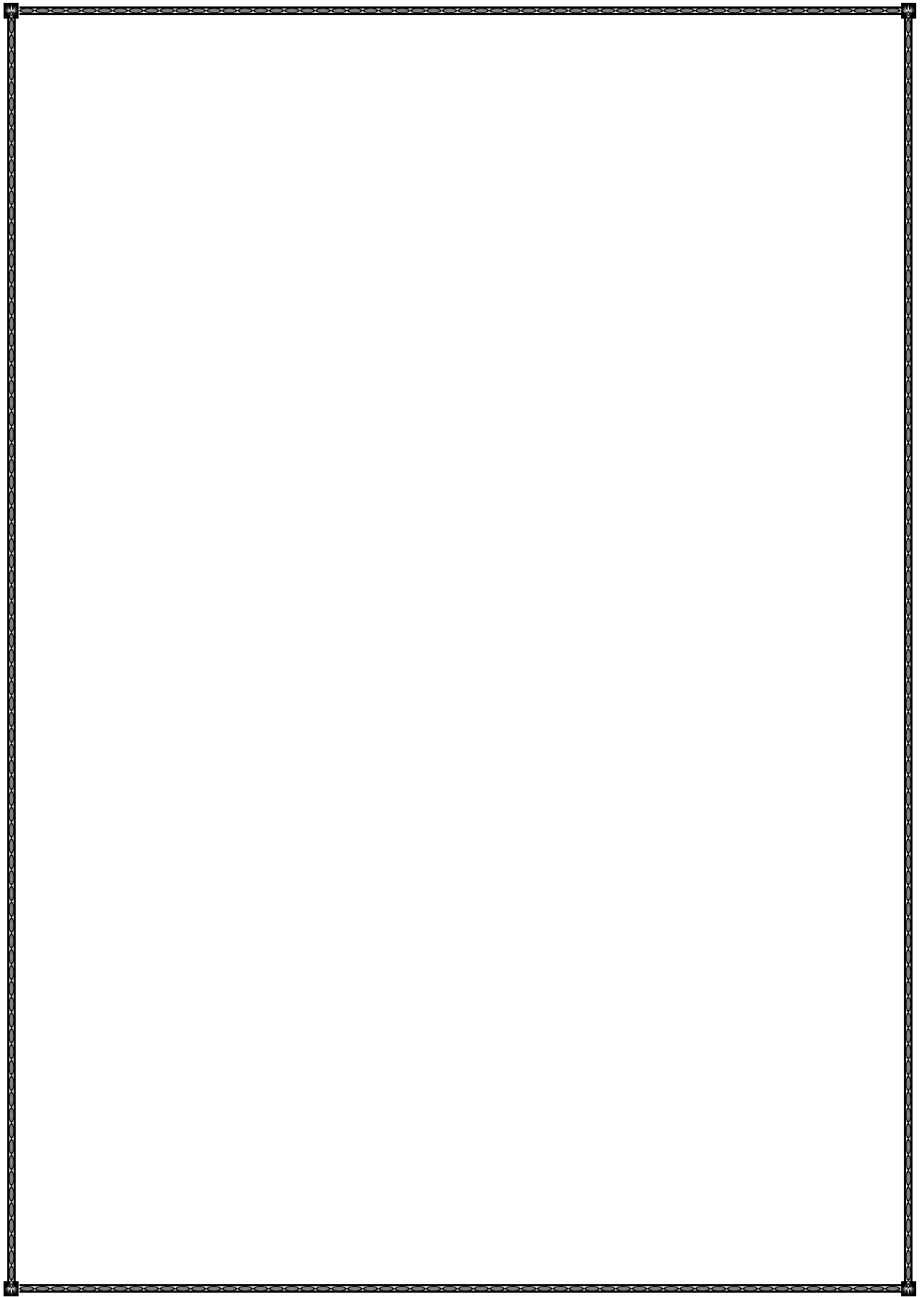
1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
2. Pr. ALAOUI KATIM
3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
4. Pr. ANSAR M'hammed
5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
7. Pr. DRAOUI Mustapha
8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
9. Pr. ETTAIB Abdelkader
10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
12. Pr. REDHA Ahlam
13. Pr. TELLAL Saida
14. Pr. TOUATI Driss
15. Pr. ZELLOU Amina


O.R.L
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Anatomie Pathologique
Pneumo-Phtisiologie
Pneumo-Phtisiologie

Biochimie
Pharmacologie
Histologie – Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique
Biochimie
Biochimie
Pharmacognosie
Chimie Organique

DEDICACES

Je dédie cette thèse à...



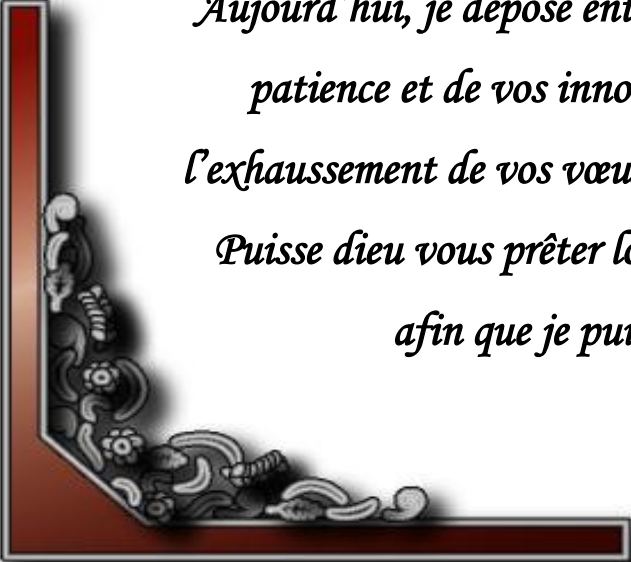


A mes parents

Et à ma Chère grande mère


*Vous m'avez appris à balbutier mes premières
paroles, à faire mes premiers pas dans la vie, à sourire.
Vous avez fait tant de sacrifices pour mon éducation
et mes études.*

*Vous m'avez comblé par votre soutien et votre générosité.
Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection
et tout l'amour que je vous porte.*




*Aujourd'hui, je dépose entre vos mains le fruit de votre
patience et de vos innombrables sacrifices, soit-il
l'exhaussement de vos vœux tant formulés et vos prières.*

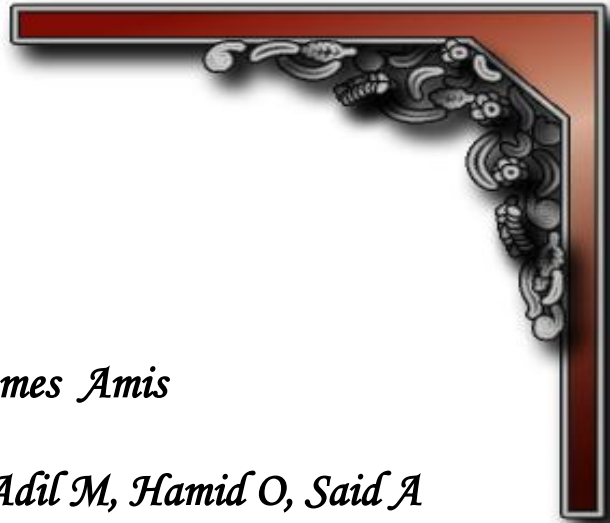
*Puisse dieu vous prêter longue vie, avec bonne santé,
afin que je puisse vous combler.*



*A mes très Chers Frères ET mes très Chères sœurs
Elmostafa, Maria, Bouchra, Mohamed, Fatima Ezzahra.
A Toute la famille Benchafia.*

*En témoignage des profonds liens fraternels qui
nous unissent. Ces quelques lignes ne sauront
exprimer toute l'affection et l'amour que je vous
porte. Puisse dieu vous procurer santé, bonheur, et
prospérité que vous méritiez.*

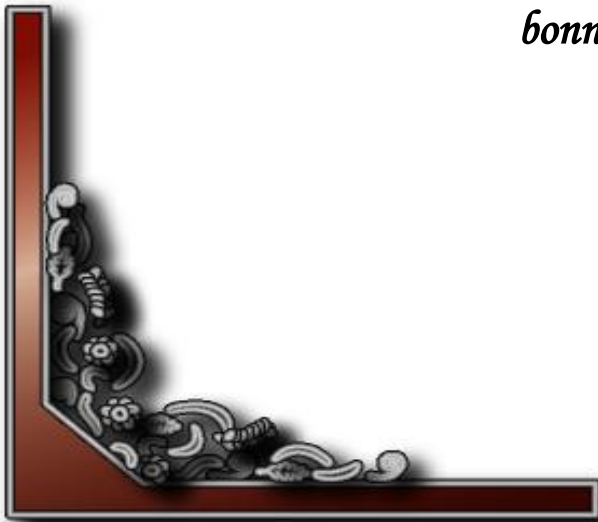




A tous mes Amis

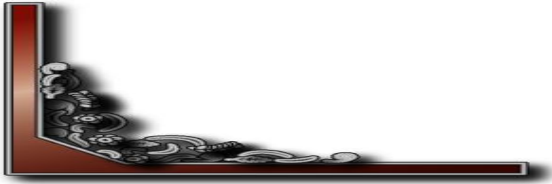
*Badr B, Khaoula M, Adil M, Hamid O, Said A
Hazem S, Ibtissam A M, Abderrahman El, Hammou T...*

*En souvenir des moments agréables passés
ensemble, veuillez trouver dans ce travail l'expression
de ma tendre affection et mes sentiments les plus
respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de
bonne santé.*





REMERCIEMENTS





*À NOTRE MAÎTRE PRÉSIDENT
DE THÈSE*

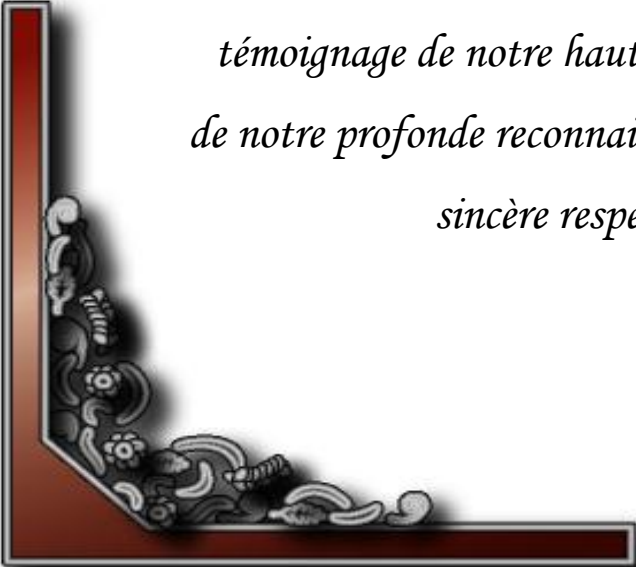
Monsieur le Professeur J. TAOUFIK

Professeur de Chimie thérapeutique

*Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand
privilege en acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

*Nous vous remercions aussi pour la gentillesse et la
spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.*

*Nous vous prions, cher Maître, d'accepter dans ce travail le
témoignage de notre haute considération,
de notre profonde reconnaissance et de notre
sincère respect.*





*A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR
DE THESE*

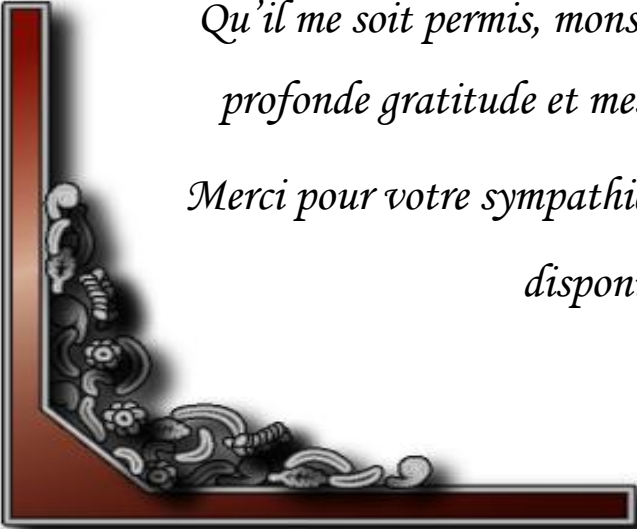
Le Professeur Y. CHERRAH

Professeur de Pharmacologie

*Je vous remercie de m'avoir si bien aidé à mener à
bien ce travail, vous n'avez jamais lésiné ni sur votre
temps ni sur votre savoir tout le long de ce travail.*

*Qu'il me soit permis, monsieur, de vous exprimer ma
profonde gratitude et mes sincères remerciements.*

*Merci pour votre sympathie, votre gentillesse et votre
disponibilité.*






A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Le Professeur A. BOURAZZA

Professeur de Neurologie

*C'est un grand honneur que vous nous faites en
acceptant de siéger dans ce jury, malgré votre emploi de
temps bien chargé.*

*Je vous présente mon profond respect et ma grande gratitude,
que vous faites partie du jury du jugement de mon travail.*





A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

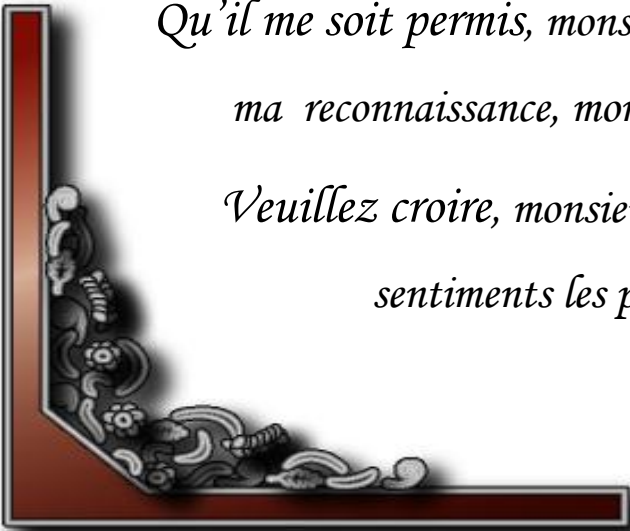
Le Professeur M. A. Faouzi

Professeur de Pharmacologie

*Je vous remercie, monsieur, de m'avoir fait l'honneur
d'accepter de faire partie de mon jury de thèse.*

*Qu'il me soit permis, monsieur, de vous exprimer toute
ma reconnaissance, mon respect et mon estime.*

*Veillez croire, monsieur, à l'expression de mes
sentiments les plus distingués.*





*Je tiens à exprimer de chaleureux remerciements à
Mr. S. Ahid, Professeur assistant de pharmacologie.*

*Vos conseils et vos points de vue sur ce travail ont largement
contribué à son amélioration, Soyez vivement remerciés de m'avoir
fait partager votre expérience en recherche*



Sommaire

Partie théorique	1
I/ INTRODUCTION	2
II/ HISTOIRE DE L'EPILEPSIE	4
III/ EPILEPSIE	7
1/ Définitions.....	7
2/ Physiopathologie.....	8
3/ Epidémiologie.....	9
IV/ CRISES EPILEPTIQUES	11
1/ Définition de la crise épileptique.....	11
2/ Classification des crises épileptiques.....	11
V/ CLASSIFICATION DES SYNDROMES EPILEPTIQUES	13
1/ Classification de 1989.....	13
2/ Classification de 2009.....	17
VI/ ETATS DE MAL EPILEPTIQUES (EME)	19
1/ Définition.....	19
2/ Mortalité et incidence.....	19
3/ Classification.....	20
3-1/ Les états de mal convulsifs.....	20
3-1-1/ Les états de mal convulsifs généralisés.....	20
3-1-2/ Les états de mal convulsifs focaux.....	21
3-2/ Les états de mal non convulsifs.....	22
3-2-1/ Les états de mal confusionnels.....	22

3-2-2/ Les états de mal partiels à symptomatologie élémentaire.....	23
3-2-3/ Les états de mal larvés.....	23
VII/ ETIOLOGIES DE L'ÉPILEPSIE.....	25
1/ Traumatismes crâniens.....	25
2/ Accidents vasculaires cérébraux.....	26
3/ Infection du système nerveux central.....	26
3-1/ Le paludisme	26
3-2/ la neurocysticercose.....	27
3-3/ Autres infection du système nerveux central.....	27
4/ Facteurs génétiques.	27
VIII/ DIAGNOSTIC.....	30
1/ Examen clinique.....	30
2/ Examen paraclinique.....	32
2-1/ Electroencéphalogramme.....	32
2-2/ Imagerie cérébrale.....	34
IX/ TRAITEMENT DE L'ÉPILEPSIE	36
1/ But du traitement	36
2/ La pharmacothérapie antiépileptique	38
2-1/ Mécanisme d'action des antiépileptique.....	38
2-1-1/ Le renforcement de la transmission synaptique GABAergique inhibitrice.....	38
2-1-2/ L'atténuation de la transmission synaptique glutamatergique excitatrice.....	39
2-1-3/ L'atténuation de l'excitabilité neuronale, en bloquant certains canaux ioniques des neurones.....	39
3/ Traitement chirurgical de l'épilepsie.....	44
3-1/ But du traitement chirurgical de l'épilepsie.....	44

3-2/ Types d'épilepsie nécessitant un traitement chirurgical	44
4/ Autres alternatives thérapeutiques.....	46
X/ LE VALPROATE DE SODIUM.....	48
Partie Pratique.....	50
I/ INTRODUCTION	51
II/ PATIENT ET METHODES.....	52
1/ Patients.....	52
2/ Méthodes.....	52
3/ Analyses statistiques.....	53
III/ RESULTATS.....	54
1/ Description des patients.....	54
1-1/ Données sociodémographiques.....	54
1-2/ Antécédents épileptiques.....	59
2/ Examens paracliniques.....	59
3/ Description des crises.....	60
4/ Description des épilepsies et des syndromes épileptiques.....	67
5/ Description du traitement.....	69
VI/ DISCUSSION.....	71
1/ Données sociodémographiques.....	71
1-1/ Le sexe.....	71
1-2/ l'âge.....	71
1-3/ Situation familiale.....	72
1-4/ Origine géographique.....	72
2/ Antécédents d'épilepsie familiale	72

3/ Examens paracliniques.....	72
4/ Les crises.....	73
4-1/ Age de début des crises.....	73
4-2/ Caractère généralisé ou partiel des crises.....	73
4-3/ Les crises généralisées.....	74
4-4/ Types d'épilepsie.....	74
4-5/ Evolution des crises épileptiques sous le valproate de sodium.....	75
4-5-1/ En prenant en compte le caractère généralisé ou partiel des crises.....	75
4-5-2/ En prenant en compte les crises généralisées tonico-cloniques.....	75
4-5-3/ En prenant en compte les crises de l'épilepsie myoclonique juvénile.....	76
V/ CONCLUSION.....	77
RESUMES.....	78
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	82
ANNEXES.....	89

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Classification des états de mal épileptiques convulsifs.....	22
Figure 2 : Classification des états de mal épileptiques non convulsifs.....	24
Figure 3 : Arbre décisionnel de diagnostic d'épilepsie, d'après Annegers 2004.....	31
Figure 4 : Exemple d'un tracé EEG d'une crise temporale.....	33
Figure 5 : TDM méningiome.....	35
Figure 6 : L'acide valproïque ou l'acide dipropylacétique.	48
Figure 7 : Répartition des patients selon le sexe (n=54)	54
Figure 8 : Répartition des patients en fonction de tranche d'âge (n=54)	55
Figure 9 : Répartition des patients selon la situation familiale (n=54)	56
Figure 10 : Répartition des patients par origine géographique (n=54).....	57
Figure 11 : Répartition des patients selon le niveau d'étude (n=54).....	58
Figure 12 : Répartition des patients selon leur profession (n=54)	59
Figure 13 : Examens paracliniques effectués par les patients.....	60
Figure 14 : Les deux grandes catégories de crises épileptiques.....	61
Figure 15 : Fréquence des différents types de crises généralisées.....	62
Figure 16 : Répartition des crises partielles (n=11).....	63
Figure 17 : Répartition des crises selon la fréquence.....	64
Figure 18 : Courbe montrant l'évolution de la moyenne du nombre de crises par mois durant 5 ans de traitement par le valproate de sodium.....	65
Figure 19 : Variation de la moyenne du nombre de crises généralisées tonico-cloniques par mois.....	66
Figure 20 : Comparaison de variations de moyenne de nombre de crises par mois entre les crises généralisées et les crises partielles.....	67
Figure 21 : Répartition des patients par types d'épilepsie.....	68

Figure 22 : Variation de la moyenne du nombre de crises par mois durant 5 ans chez les patients ayant une épilepsie myoclonique juvénile.....	69
Figure 23: Utilisation de valproate de sodium en monothérapie ou en bithérapie.....	70

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification des crises épileptiques selon ILAE (International League Against Epilepsy) 1981.....	12
Tableau II : Classification des épilepsies et syndromes épileptiques (ILAE, 1989)	14
Tableau III : Classification des syndromes électro-cliniques et autres épilepsies selon la Commission de Classification de (ILAE, 2009)	17
Tableau IV : Etiologies des épilepsies en fonction de l'âge (Thomas et Genton, 1994).....	29
Tableau V : Profil pharmacocinétique, et mécanismes d'action connus des différentes molécules antiépileptiques	40
Tableau VI : : Profil de tolérance et d'efficacité des différentes molécules antiépileptiques..	42

Liste des abréviations

A Enfant	: Absence d'enfant
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
AT	: Absences typiques
AVC	: Accidents vasculaires cérébraux
BAV1	: Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré
CBZ	: Carbamazépine
CC	: Crise convulsive
CF	: Convulsions fébriles
CGAT	: Crise généralisée absence typique
CGM	: Crise généralisée myoclonique
CGNP	: Crise généralisée non précisée
CGT	: Crise généralisée tonique
CGTC	: Crises généralisées tonicocloniques
CGTCM	: Crise généralisée tonicoclonique + myoclonie
CONV	: Convulsion
CPCG2	: Crise partielle complexe à généralisation secondaire
CPF	: Crise partielle frontale
CPNP	: Crise partielle non précisée
CPT	: Crise partielle d'allure temporale

DMP	: Dépolarisation massive paroxystique
EEG	: Electroencéphalogramme
EG	: Epilepsie généralisée
EGNP	: Epilepsie généralisée non précisée
EGTC	: Epilepsie généralisée tonico-clonique
EMC	: Etat de mal convulsif
EME	: Etat de mal épileptique
EMJ	: Epilepsie myoclonique juvénile
EMNC	: Etat de mal non convulsif
EP	: Epilepsie partielle
EPNP	: Epilepsie partielle non précisée
EPR	: Epilepsie à paroxysme rolandique
E Pr	: Epilepsie primaire
EPT	: Epilepsie partielle d'allure temporale
E Tr	: Epilepsie tardive
GABA	: Acide γ -aminobutyrique
GAD	: Acide glutamique décarboxylase
HSR	: Hopital des spécialités de Rabat
ILAE	: International League Against Epilepsy
IRM	: Imagerie à Résonance Magnétique

LICE : League Internationale Contre l'Epilepsie

LP : Libération prolongée

MAE : Médicaments antiépileptiques

NMDA : N-méthyle-D-aspartate

OMS : Organisation Mondiale de Santé

Liste des annexes

Annexe 1 : Fiche d'exploitation

Partie théorique

I/ INTRODUCTION

L'épilepsie est une affection chronique neurologique universelle connue de plus de 2000 ans avant J-C.

Il n'existe pas une épilepsie mais des épilepsies, tant leurs manifestations, leurs degrés de gravité et leurs réponses aux médicaments sont divers, l'épilepsie se caractérise par la récurrence de crises épileptiques. On définit la crise comme l'apparition brutale et excessive de décharges de potentiels électriques au sein d'une population de neurones du cerveau, qui peut atteindre soit l'ensemble des deux hémisphères (crises généralisées) soit une région limitée (crises partielles ou focales) [1]. En vue de proposer le diagnostic et ainsi mettre en route un traitement, le médecin se base sur l'anamnèse des crises, l'examen physique, l'électroencéphalogramme (EEG) et l'imagerie médicale (IRM et/ou scanner).

Divers études dans les pays en développement ont montré qu'il était extrêmement difficile d'assurer un traitement adéquat de la maladie. Les obstacles ne se limitent pas à un secteur particulier : ils sont inhérents à la trame économique, politique, et culturelle de la société [2].

L'épilepsie étant une maladie fréquente, de nombreux médecins, spécialistes ou généralistes sont amenés à prendre en charge des patients épileptiques. Il convient donc de connaître les grandes lignes de choix et de prescription des médicaments antiépileptiques, dont le nombre est pléthorique, ainsi que les indications de recours à d'autres modalités, notamment la chirurgie de l'épilepsie [3].

Les médicaments antiépileptiques restent toujours majoritairement ciblés sur le système GABAergique, les canaux calcique et sodiques [4].

Le valproate de sodium est un médicament antiépileptique qui peut être utilisé en première intention, quelque soit le type de crises, en raison de son large spectre d'action [5].

L'objectif de ce travail (étude rétrospective sur cinq ans) est de suivre l'évolution des crises épileptiques chez une série des malades épileptiques traités par le valproate de sodium.

II/ HISTOIRE DE L'ÉPILEPSIE

Le nom de cette pathologie vient du grec *épilepsia* (action de saisir, de mettre la main sur quelque chose, attaque, interception, arrêt soudain). Mais l'épilepsie était déjà connue des babyloniens dans le code d'Hammourabi sous la dénomination de « benu » et chez les égyptiens dans Payrus Erbes sous la dénomination de « nsjt ».

L'épilepsie intéresse le monde médical depuis Hippocrate et associée à une charge mystique et mentale tout au long de l'histoire, en effet l'épilepsie a toujours été source de tensions entre conception magique et conception scientifique, entre croyances superstitieuses et explications rationnelles.

Hippocrate, vers 400 ans avant J-C. Dans un traité intitulé *maladie sacrée* (nom donné à l'épilepsie à cette époque) a proposé le premier témoignage de la médecine rationnelle s'opposant aux théories médico-religieuses. Il a écrit : « *Elle ne me paraît nullement plus divine que les autres maladies ni plus sacrées. mais de même que toutes les autres maladies ont une origine naturelle à partir de laquelle elles naissent cette maladie a une origine naturelle et une cause déclenchant, les hommes cependant, croient qu'elle est une œuvre divine du fait de leur incompetence et de leur étonnement devant une maladie qui ne leur paraît nullement semblable aux autreset si c'est à cause de son aspect étonnant qu'on doit la croire divine, il y aura en ce cas beaucoup de maladies qui seront sacrées et non pas une seule* ». Dans une seconde partie, il a exposé ses propres vues sur l'origine de la maladie : « *mais en fait, c'est le cerveau qui est responsable de cette affection* » [6].

La nature réelle de l'épilepsie a longtemps été déformée par les mythes et la peur et les gens continuent d'entretenir de fausses conceptions au sujet de cette affection. Ce n'est qu'en XVIII et XIX siècles de notre ère que l'épilepsie a commencé à être considérée comme un désordre cérébral. Pendant toute cette période, les épileptiques ont suscités la crainte, la suspicion et l'incompréhension, et ont été rejetés par la société. Au XIX siècle, avec la neurologie qui commençait à s'imposer en tant qu'une discipline distincte de la psychiatrie, l'idée que l'épilepsie était un désordre cérébral a commencé à se répandre, notamment en Europe et aux Etats-Unis d'Amérique. Le premier médicament efficace contre l'épilepsie, le bromure, introduit en 1857, a commencé à se répandre au cours de la deuxième moitié de ce siècle. Les origines des conceptions modernes de la physiopathologie de l'épilepsie remontent aussi au XIX siècle, avec les travaux de Hugglings Jackson qui en 1873 a émis l'hypothèse que les crises épileptiques étaient provoquées par les décharges électrochimiques brutales d'énergie dans le cerveau et que le caractère des crises était lié à l'emplacement et à la fonction du site des décharges [7].

Au XXe siècle, l'essor des technologies médicales est d'un apport remarquable dans la connaissance de l'épilepsie tant sur le plan diagnostique que thérapeutique:

- ✓ en 1912, HAUPTMAN a introduit le phénobarbital, puis MERRIT et PUTMAN ont utilisé la phénytoïne en 1938 dans le traitement des épileptiques.

- ✓ L'introduction de l'électroencéphalogramme (EEG) en 1929 par Hans BERGER et les travaux de GIBBS, LENNOX et GASTAUT ont permis une approche nouvelle dans la compréhension et le diagnostic de l'épilepsie.
- ✓ Dans les années 50, PENFIELD et JASPERS améliorent la thérapeutique en y introduisant la chirurgie.

L'électrocorticographie préopératoire a permis de dresser une véritable carte anatomo-fonctionnelle du cerveau humain.

Plus récemment des progrès dans la nosographie des crises ont été réalisés par HENRI GASTAUT et l'école de Marseille dont les travaux inspirent la première en 1970 puis la seconde en 1981 la ligue internationale contre l'épilepsie [8].

En 1989 fut créée une classification syndromique de l'épilepsie [9].

Une réflexion a été amorcée en juillet 2009 au sein de la Commission de la Classification et de Terminologie, pour proposer une nouvelle classification à la fois des crises et des épilepsies [10].

III/ EPILEPSIE

1 / Définitions

La Ligue Internationale Contre l'Epilepsie (ILAE) définit l'épilepsie maladie comme :

« Une affection caractérisée par la récurrence d'au moins deux crises épileptiques non provoquées, survenant dans un laps de temps de plus de 24 heures » [11].

Les convulsions fébriles (crises épileptiques survenant à l'âge de 1 mois, associées à une hyperthermie, sans infection du système nerveux central et sans critère d'autre crise symptomatique) et les crises néonatales (avant l'âge de 1 mois) sont exclues de cette définition.

La définition physiologique de l'épilepsie n'a pas changé depuis celle de Hughlings Jackson au XIXe siècle: **« l'épilepsie est le nom donné aux décharges occasionnelles, soudaines, excessives, rapides et locales dans la substance grise »**

Cliniquement l'épilepsie est un trouble paroxystique dans lequel des décharges neuronales du cortex cérébral entraînent des crises intermittentes, stéréotypées, d'altération de la conscience, des fonctions motrices et sensibles, du comportement ou des émotions.

Une distinction doit être faite entre une crise isolée et la tendance récurrente des crises qui caractérise l'épilepsie [12].

2/ Physiopathologie

L'activité épileptique est caractérisée par une dépolarisation massive paroxystique (DMP) d'une population de neurones. Ces DMP génèrent des bouffées de potentiels d'action (=burst) neuronales qui s'expriment sous forme de « pointes » sur l'électroencéphalogramme (EEG) d'une personne atteinte par l'épilepsie. On remarque qu'après la phase de dépolarisation s'ensuit une phase d'hyperpolarisation. Ce phénomène est encore plus marqué chez les cellules avoisinantes, ce qui permettrait « d'encercler » la décharge électrique et ainsi, éviter qu'elle ne se propage et ne se répète immédiatement. Il semblerait que les neurones hyperexcitables, et qui produisent beaucoup de DMP, seraient au centre de ce que l'on appelle « un foyer épileptique ». À la périphérie de ce foyer se trouvent des cellules hyperpolarisées [13].

Il existe deux hypothèses pour expliquer les origines des DMP :

- ✓ L'hypothèse « neuronale » qui veut qu'un trouble des canaux ioniques soit la cause d'un défaut de perméabilité membranaire responsable de l'activité anormale des neurones.
- ✓ L'hypothèse « synaptique » selon laquelle ce sont les potentiels post-synaptiques excitateurs géants qui seraient en cause. Dans ce cas de figure, le comportement des neurones serait normal ou peu altéré.

Il est possible de trouver ces manifestations électriques entre les crises (=anomalies intercritiques) chez la personne atteinte d'une épilepsie, sans pour autant qu'il y ait de symptômes. En effet, la propagation des potentiels d'action répétitifs est prévenue, normalement, par l'intégrité de l'hyperpolarisation

suivant le DMP et l'existence d'une zone environnante d'inhibition créée par des neurones inhibiteurs [13].

Cependant, au cours d'une activation suffisante, un phénomène de recrutement des neurones environnants se produit. Dans le cas où le nombre de neurones est suffisamment important, le système inhibiteur entourant le foyer épileptique est débordé. Ce débordement permet la synchronisation et la propagation de la décharge épileptique aux structures avoisinantes, à travers des connexions corticales locales ou à des zones plus éloignées. Les symptômes qui surviennent dépendent de la zone corticale touchée par la décharge épileptique [13].

3/Epidémiologie

D'un point de vue épidémiologique, l'épilepsie a une prévalence de 4 à 10 pour 1000 et une incidence annuelle de 50 pour 100 000 habitants dans le monde, ce qui la place dans les premières pathologies neurologiques avec les migraines et les démences, Cinquante millions de personnes, soit 1 à 2% de la population mondiale, sont considérées épileptiques à un moment de leur vie (pics de fréquence avant 10 ans et après 60 ans), mais seulement la moitié développent une épilepsie chronique ou active [14].

Près de 374000 personnes seraient épileptiques au Maroc d'après une étude faite à Casablanca, si dans les pays occidentaux la prévalence se situe entre (0,5%) et (0,8%), dans les pays en voie de développement, elle varie entre 1 et 5% au Maroc, elle est de (1,1%) [15].

L'épilepsie peut frapper les deux sexes à tout âge, mais plus particulièrement pendant la petite enfance, l'enfance, l'adolescence et la vieillesse. En réalité, chacun, et jusqu'à 5 % de la population mondiale, peut avoir une crise unique à un moment donné de sa vie [16].

Selon un rapport très récent de l'OMS, l'épilepsie est ainsi en 2010 la maladie neurologique handicapante la plus répandue en Europe, avec 6 millions de patients dont 30% pharmacorésistants, mais aussi l'une des plus coûteuses avec des dépenses annuelles estimées à 3,5 milliards d'euros en France. L'épilepsie est par ailleurs responsable d'environ 33000 décès par an en Europe, majoritairement chez les jeunes adultes, dont 1/3 pourrait être évité par une meilleure organisation des soins [17].

IV/ CRISES EPILEPTIQUES

1/Définition de la crise épileptique

La crise épileptique se définit par une manifestation clinique, conséquence d'une décharge électrique anormale et excessive d'un ensemble de neurones cérébraux. Suivant la fonction des neurones touchés, les manifestations consistent en des phénomènes anormaux, soudains et transitoires, perçus par le patient et son entourage, qui sont une altération de la conscience, des troubles moteurs, sensitifs, sensoriels, psychiques ou végétatifs [18].

2/Classification des crises épileptiques

La ligue internationale contre l'épilepsie (ILAE) remet à jour annuellement la classification des crises épileptiques sur base des banques de données vidéographiques couplées aux enregistrements électroencéphalographiques (vidéo-EEG) en provenance du monde entier. Cette nosologie est illustrée sur le tableau I. Comme on peut le voir, on distingue deux grandes catégories de crises : Les crises partielles, les crises généralisées et les crises inclassables.

Crises partielles
<p><u>-Crises partielles simples (état de conscience conservé)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Crises motrices ✓ Crises somatosensibles/sensorielles spécifiques (auditives/visuelles) ✓ Crises autonomes ✓ Crises psychiques
<p><u>-Crises partielles complexes (troubles de la conscience)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Début partiel simple avec évolution vers un trouble de la conscience ✓ Avec un trouble de la conscience d'emblée
<p><u>-Crises partielles avec passage à une crise secondairement généralisée</u></p>
Crises généralisées
<p><u>-Absences</u></p> <p><u>-Crises myocloniques</u></p> <p><u>-Crises cloniques</u></p> <p><u>-Crises toniques</u></p> <p><u>-Crises tonico-cloniques</u></p> <p><u>-Crises atoniques</u></p>
Crises non classifiables

Tableau I : Classification des crises épileptiques selon ILAE (International League Against Epilepsy) 1981

V/ CLASSIFICATION DES SYNDROMES EPILEPTIQUES

1/ Classification de 1989

En 1989. La commission de la ligue internationale contre l'épilepsie a présenté une classification des épilepsies : International Classification of Epilepsy, Epileptic Syndromes and Related Disorder, Bien qu'elle soit souvent remaniée et remise à jour, cette classification est largement acceptée et universellement employée. Elle peut se faire selon la localisation des crises ou selon leur étiologies, Certains syndromes échappent aux approches dichotomiques, On décrit les épilepsies généralisées où les crises affectent l'ensemble du cortex des deux hémisphères, et les épilepsies partielles où les crises ne concernent qu'une région isolée, le « foyer épileptique ».

La classification des épilepsies ou syndromes épileptiques décrit :

- ✓ Les épilepsies idiopathiques ne présentent aucunes lésions morphologiques décelables et leurs étiologies sont inconnues, Elles sont génétiques et dépendantes de l'âge. Elles représentent 20% des épilepsies.
- ✓ Les épilepsies symptomatiques sont associées à une ou plusieurs lésions cérébrales identifiées, Il existe plus ou moins des facteurs génétiques, Elles représentent 40% des épilepsies.
- ✓ Les épilepsies cryptogéniques sont présumées symptomatiques bien qu'aucune étiologie ou lésion ait été décelée .Elles représentent 40% des épilepsies [19].

1-Epilepsies et syndromes épileptiques focaux

1.1-Idiopathiques liés à l'âge :

- ✓ Epilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes rolandiques
- ✓ Epilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes occipitaux
- ✓ Epilepsie primaire de la lecture

1.2-Symptomatiques :

- ✓ Syndrome de Kojewnikow ou épilepsie partielle continue
 - épilepsies lobaires
 - épilepsies du lobe temporal
 - épilepsies du lobe pariétal
 - épilepsies occipital

1.3-Cryptogéniques :

- ✓ Lorsque l'étiologie reste inconnue, on parle d'épilepsie partielle cryptogénique

2-Epilepsies et syndromes épileptiques généralisés

2.1-Idiopathiques, liées à l'âge, avec par ordre chronologique :

- ✓ Convulsions néonatales familiales bénignes
- ✓ Convulsions néonatales bénignes

2.1-Idiopathiques, liées à l'âge, avec par ordre chronologique

(suite) :

- ✓ Epilepsie myoclonique bénigne de l'enfance
- ✓ Epilepsie-absences de l'enfance
- ✓ Epilepsie-absences de l'adolescence
- ✓ Epilepsie myoclonique juvénile
- ✓ Epilepsies à crises Grand Mal du réveil
- ✓ Epilepsies à crises précipitées par certaines modalités spécifiques
- ✓ D'autres épilepsies peuvent être classées comme généralisées idiopathiques sans faire partie de ces syndromes

2.2-Cryptogéniques et/ou symptomatiques, avec en particulier :

- ✓ Spasmes infantiles (syndrome de West)
- ✓ Syndrome de Lennox-Gastaut
- ✓ Epilepsie avec crises myoclonico-astatiques
- ✓ Epilepsie avec absences myocloniques

2.3-Symptomatiques

- ✓ Sans étiologies spécifiques
 - Encéphalopathie myoclonique précoce

- Encéphalopathie infantile précoce avec suppression-brusts
(Syndrome d'Ohtahara)

-Autres

- ✓ Syndromes spécifiques : étiologies métaboliques ou dégénératives

3-Epilepsies dont le caractère focal ou généralisé n'est pas déterminé

3.1-Avec association de crises généralisées et partielles avec en particulier :

- ✓ Crises néonatales
- ✓ Epilepsie myoclonique sévère
- ✓ Epilepsie avec pointes-ondes continues pendant le sommeil lent
- ✓ Epilepsie avec aphasie acquise (syndrome de Landau-Kleffner)

3.2-sans caractères généralisés ou focaux certains

4-Syndromes spéciaux

4.1-Crises occasionnelles liées à une situation épileptogène transitoire

- ✓ Convulsions fébriles
- ✓ Crises uniquement précipitées par un facteur toxique ou métabolique

4.2- crises isolées, état de mal isolé

Tableau II : Classification des épilepsies et syndromes épileptiques (ILAE, 1989)

2/Classification de 2009

Une réflexion a été amorcée en juillet 2009 au sein de la Commission de la Classification et de Terminologie, pour proposer une nouvelle classification à la fois des crises et des épilepsies [11].

Syndromes électro-cliniques classés par âge d'apparition des crises
Période néonatal : <ul style="list-style-type: none">✓ Convulsions néonatales familiales bénignes✓ Encéphalopathies myocloniques précoces✓ Syndromes d'ohtahara
Enfance : <ul style="list-style-type: none">✓ Epilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes rolandiques✓ Epilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes occipitaux✓ Epilepsie primaire de la lecture
Symptomatiques : en fonction de la localisation et de l'étiologie
Cryptogéniques : lorsque l'étiologie reste inconnue
Epilepsies et syndromes épileptiques généralisés
Idiopathiques, liées à l'âge, avec par ordre chronologique Epilepsie myoclonique bénigne de l'enfance, épilepsie-absences de l'enfance Epilepsie-absences de l'adolescence, épilepsie myoclonique juvénile Epilepsie à crises Grand Mal du réveil , autres
Cryptogéniques et /ou symptomatiques en particulier : Spasmes infantiles (syndrome de West), syndrome de Lennox-Gastaut Epilepsie avec crises myoclonico-astatiques, épilepsie avec absences Myocloniques
précoce Avec suppression, brusts, ou autres

Syndromes spécifiques : étiologies métaboliques ou dégénératives
Epilepsies dont le caractère focal ou généralisés n'est pas déterminé
Association de crises généralisées et partielles avec en particulier, épilepsie myoclonique sévère, épilepsie avec pointes-ondes continues pendant le sommeil lent, épilepsie avec aphasie acquise (syndrome de Landau-Kleffner)
Syndromes spéciaux
Crises occasionnelles, liées à une situation épileptogène transitoire <ul style="list-style-type: none"> • Convulsions fébriles • Crises uniquement précipitées par un facteur toxique ou métabolique Crise isolée, état de mal isolé

Tableau III: Classification des syndromes électro-cliniques et autres épilepsies selon la Commission de Classification de (ILAE, 2009)

VI/ ETATS DE MAL EPILEPTIQUES (EME)

Les manifestations épileptiques évoluent communément sous forme de crises de résolution rapide et spontanée avec retour à l'état neurologique antérieur ; leur pronostic ne dépend que de leur cause et du terrain sous jacent. L'état de mal s'individualise au contraire comme une “ condition épileptique fixe et durable” [20].

1/Définition

L'OMS définit l'EME comme « un état caractérisé par une crise d'épilepsie qui persiste suffisamment longtemps ou qui se répète à des intervalles suffisamment brefs, pour créer une condition fixe et durable ».

2/ Mortalité et incidence

Les états de mal épileptiques sont des urgences médicales majeures associées à un taux de mortalité de 7,6 à 22%. Leur incidence peut être estimée en France à 10 épisodes pour 100.000 habitants au cours de l'année 2005 [21].

3/ Classification

Les nombreuses classifications des états de mal épileptiques disponibles dans les littératures varient selon le type d'approche [22]: épidémiologique, clinique ou électrophysiologique et aboutissent toutes à un découpage artificiel portant à confusion. La classification idéale serait celle qui en intégrant ces différents paramètres, permettrait au clinicien, quelque soit son exercice (urgentiste, réanimateur ou neurologue), d'identifier au plus vite le type d'état de mal épileptique au quel il est confronté, afin de mettre en route le traitement adapté

dans un délai d'urgence variable selon le pronostic associé au type de crise présenté par le patient.

Ainsi la classification la plus communément admise aujourd'hui distingue les formes convulsives (EMC) habituellement faciles à reconnaître cliniquement, des formes non convulsives (EMNC) parfois pauci symptomatiques où l'électroencéphalogramme (EEG) prend toute sa place [23].

EMC= On parle d'EMC dès la cinquième minute de convulsion continue ou delà survenue de trois crises convulsives sans retour à un état de conscience normal ou antérieur entre les crises.

EMNC= On parle d'EMNC devant une activité électrique paroxystique prolongée de type épileptique associée à la présence de symptômes cliniques de type non convulsif durant plus de 30 minutes.

Un degré de précision supplémentaire est apporté en détaillant certaines caractéristiques propres à chacune de ces deux grandes catégories.

3-1/les états de mal convulsifs

On distingue :

3-1-1/les états de mal convulsifs généralisés :

- ✓Tonicocloniques primitifs ou secondaires: activité non clonique ou tonique soutenue, bilatérale, symétrique ou non, continue ou intermittente avec altération plus ou moins marquée de la conscience pouvant débiter d'emblée (état de mal épileptique primitif) ou faire suite à un début partiel (état de mal secondairement généralisé [25]).

- ✓ Myocloniques : secousses myocloniques continues; état de mal spécifique du patient épileptique (épilepsie généralisée idiopathique ou épilepsie myoclonique progressive) [22]; à distinguer des encéphalopathies avec myoclonies [25].
- ✓ Toniques : répétition à fréquence très rapprochée de crises toniques avec manifestations végétatives, sont l'apanage des encéphalopathies épileptiques (type Lennox-Gastaut) [22].

3-1-2/les états de mal convulsifs focaux

- ✓ Les états de mal partiels somatomoteurs, avec ou sans marche Jacksonienne : répétition sérielle de crises partielles motrices sans altération de la conscience, avec ou sans marche Jacksonienne.
- ✓ Epilepsie partielle continue ou syndrome de Kojewnikow : crises partielles sérielles somatomotrices alternant avec des myoclonies segmentaires permanentes rebelles à toute médication dans le même territoire [26].

La figure 1 résume la classification des EMC.

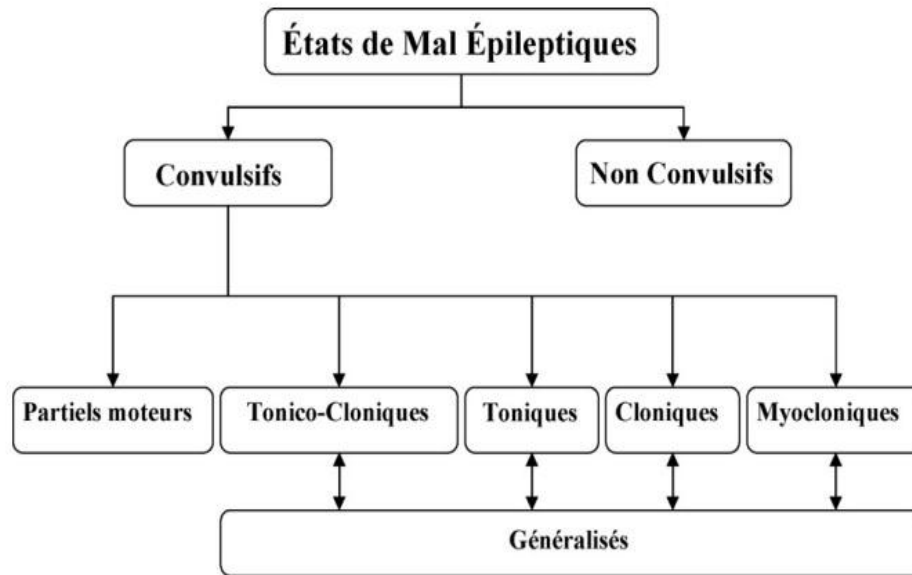


Figure 1: Classification des états de mal épileptiques convulsifs

3-2/ les états de mal non convulsifs

Ils regroupent :

3-2-1/ les états de mal confusionnels

- ✓ Etat de mal absence: entité, caractérisée par une confusion mentale fluctuante variable en intensité (allant de la simple obnubilation à l'état stuporeux) parfois associée à quelques myoclonies des membres pas toujours facilement objectivables, peut se voir dans le cadre d'une épilepsie généralisée idiopathique (souvent alors précipité par un

traitement antiépileptique inadéquat) ou plus rarement de novo chez le sujet d'âge mur en sevrage de benzodiazépine [27].

- ✓ Etat de mal partiel complexe ou temporal: état confusionnel plus ou moins marqué, fluctuant, associé à des troubles du comportement (Etat de mal frontaux), de discrets automatismes oro-alimentaires, gestuels ou verbaux (états de mal temporaux) [24].

3-2-2/ Les états de mal partiels à symptomatologie élémentaire :

Rare, symptomatologie élémentaire déficitaire ou positive persistante sans altération de la conscience : états de mal aphasiques, sensitifs purs ou somatosensitifs, vertigineux.

3-2-3/ Les états de mal larvés :

Évolution ultime de tout état de mal tonico-clonique ou tonique non traité ou insuffisamment traité ou réfractaire marqué par un état d'obnubilation avec troubles neurovégétatifs marqués [28].

La figure 2 résume la classification des EMNC.

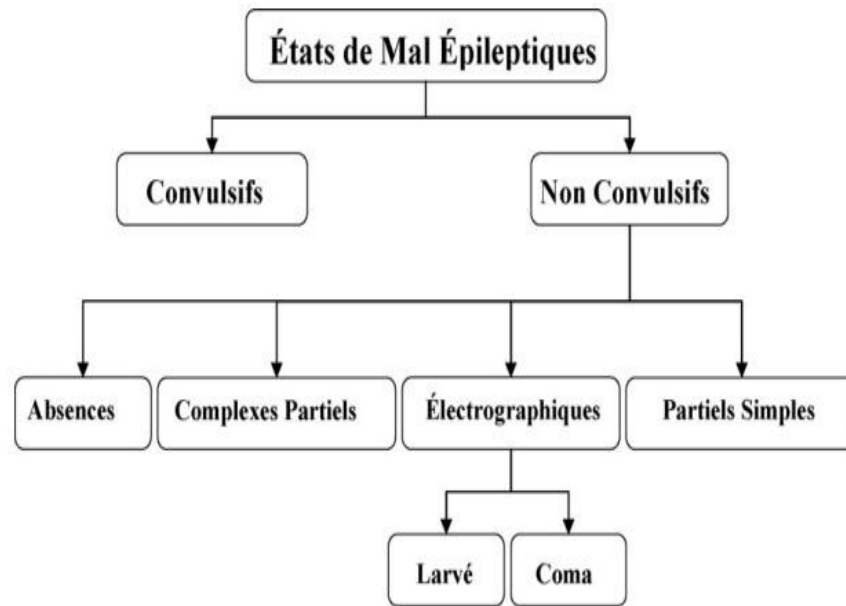


Figure 2 : Classification des états de mal non convulsifs.

VII/ ETIOLOGIES DE L'ÉPILEPSIE

1 /Traumatismes crâniens :

La fréquence d'apparition de crises d'épilepsie dans les suites immédiates et en relation directe avec un traumatisme crânien est de 1 à 10%. La probabilité d'apparition de crises d'épilepsie augmente avec la gravité de l'atteinte, notamment s'il ya fracture de la boîte crânienne, perte de connaissance initiale et une période d'amnésie de plus de 24 heures [29]. Ces crises peuvent apparaître dans les heures qui suivent ou dans le mois suivant un développement d'hématome sous dural secondaire au choc. Les séquelles neurologiques du traumatisme crânien peuvent également provoquer l'apparition de crises d'épilepsie à distance, appelées crises post-traumatiques. L'apparition de ces crises a été rapportée chez 5 à 25% des sujets en fonction de la gravité et de la nature de l'atteinte et survient le plus souvent dans les 5 années suivant le traumatisme. L'apparition de crises post-traumatiques a été bien étudiée au cours d'accidents, de chutes et de traumatismes de guerre [30].

Un risque d'apparition de crises post-traumatiques de 53% a été rapporté chez des vétérans ayant été victimes de traumatismes cérébraux pénétrants [31]. L'étude d'une cohorte en population générale a par ailleurs démontrée que les personnes présentant un antécédent de traumatisme crânien avaient entre 1,5 et 4,3 fois plus de risque de développer une épilepsie dans les 10 ans. Ce risque étant croissant avec la gravité de l'atteinte initiale, et majoré à la fois chez les sujets de plus de 15 ans et les sujets de sexe féminin [32].

2/ Accidents vasculaires cérébraux (AVC) :

Comme la majorité des atteintes à l'intégrité du système nerveux central des manifestations épileptiques peuvent apparaître à la phase initiale, généralement dans les 24 premières heures. Un risque de récurrence des crises non provoquées à distance est également retrouvé chez 6 à 7% des patients ayant présenté un AVC [33]. Dans le cas des accidents ischémiques, l'instauration d'un traitement anticoagulant dans les premières heures de l'AVC permettrait une réduction de plus de la moitié du risque de répétition des crises épileptiques [34].

3 /Infections du système nerveux central

Les infections du système nerveux central sont probablement les causes les plus communes d'épilepsie dans les pays en voie de développement « Commission on Tropical Disease of the International League Against Epilepsy) [35].

3-1/ Le paludisme

Le paludisme est une parasitose provoquée par un protozoaire appartenant au genre Plasmodium. Le vecteur de la maladie est un moustique appartenant au genre Anophèles est retrouvé sous toutes les latitudes, comprenant quatre espèces de plasmodium, P. ovale, P. difficile, P.vivax et P.falciparum, imposent des températures qui ne sont retrouvées que sous les latitudes tropicales. Un lien causal avec l'espèce P.falciparum responsable du paludisme cérébral a été démontré dans l'apparition de crises d'épilepsies [36].

3-2/ la neurocysticercose

La neurocysticercose résulte de l'envahissement du système nerveux par les larves de *Toenia solium*. Les intermédiaires du cycle sont le porc, le chien, la chèvre ainsi que d'autres animaux. La contamination de l'homme se fait par l'alimentation. Des tissus humains dont la peau, le muscle, l'œil, le système nerveux sont secondairement colonisés par voie hématogène. Les atteintes cérébrales sont responsables de manifestations neurologiques variées dont les crises d'épilepsie [37].

La neurocysticercose a été mise en cause dans 50% des cas d'épilepsie dans certaines études [38].

3-3/ Autres infections du système nerveux central

Paragonimose et certaines infections virales (virus de la fièvre de Lassa, virus de l'encéphalopathie japonaise ou de la dengue, virus d'immunodéficience humaine VIH, virus de la rougeole) peuvent être la cause des crises épileptiques

4/Facteurs génétiques

La connaissance des causes génétiques et des mécanismes moléculaires des épilepsies progresse régulièrement. Une équipe japonaise a ainsi étudié le gène SCN1A (codant pour une sous-unité du canal sodium voltage-dépendant) chez 14 patients ayant une épilepsie myoclonique sévère du nourrisson [39].

On savait ce gène impliqué dans les épilepsies généralisées avec crises fébriles plus mais également chez certains patients avec épilepsie myoclonique sévère. Chez 10 des 14 patients, une mutation hétérozygote a été identifiée ; il

s'agissait chez tous d'une mutation induisant la formation d'une protéine tronquée. Ainsi SCN1A semble impliquée dans la majorité des épilepsies myocloniques sévères du nourrisson. L'étude montre également que les mutations tronquantes, induisant la synthèse d'une protéine probablement non fonctionnelle, conduisent au tableau clinique le plus sévère (épilepsie myoclonique sévère). Inversement, les mutations faux-sens entraînant la formation d'une protéine canal aux propriétés électro-physiologiques simplement modifiées induisent un tableau clinique plus bénin (épilepsie généralisée avec crises fébriles plus). Des mutations dans les gènes de différentes sous-unités d'un des récepteurs au GABA, également impliquées dans l'épilepsie généralisée avec crise fébrile plus, ont également été rapportées à l'origine de l'épilepsie-absence ou de l'épilepsie myoclonique juvénile [40].

De nombreux gènes prédisposant à l'épilepsie ont été découverts. Aacute; une exception près (actuellement), tous codent pour des canaux ioniques : voltage-dépendant ou récepteur d'un neuromédiateur. L'hétérogénéité génétique est importante puisque diverses mutations d'un même gène peuvent entraîner des syndromes épileptiques différents, tandis que des mutations de gènes différents peuvent induire un même syndrome épileptique. Ces découvertes font progresser les connaissances physiopathologiques sur les différents syndromes épileptiques. Elles permettent également d'orienter la recherche pharmacologique.

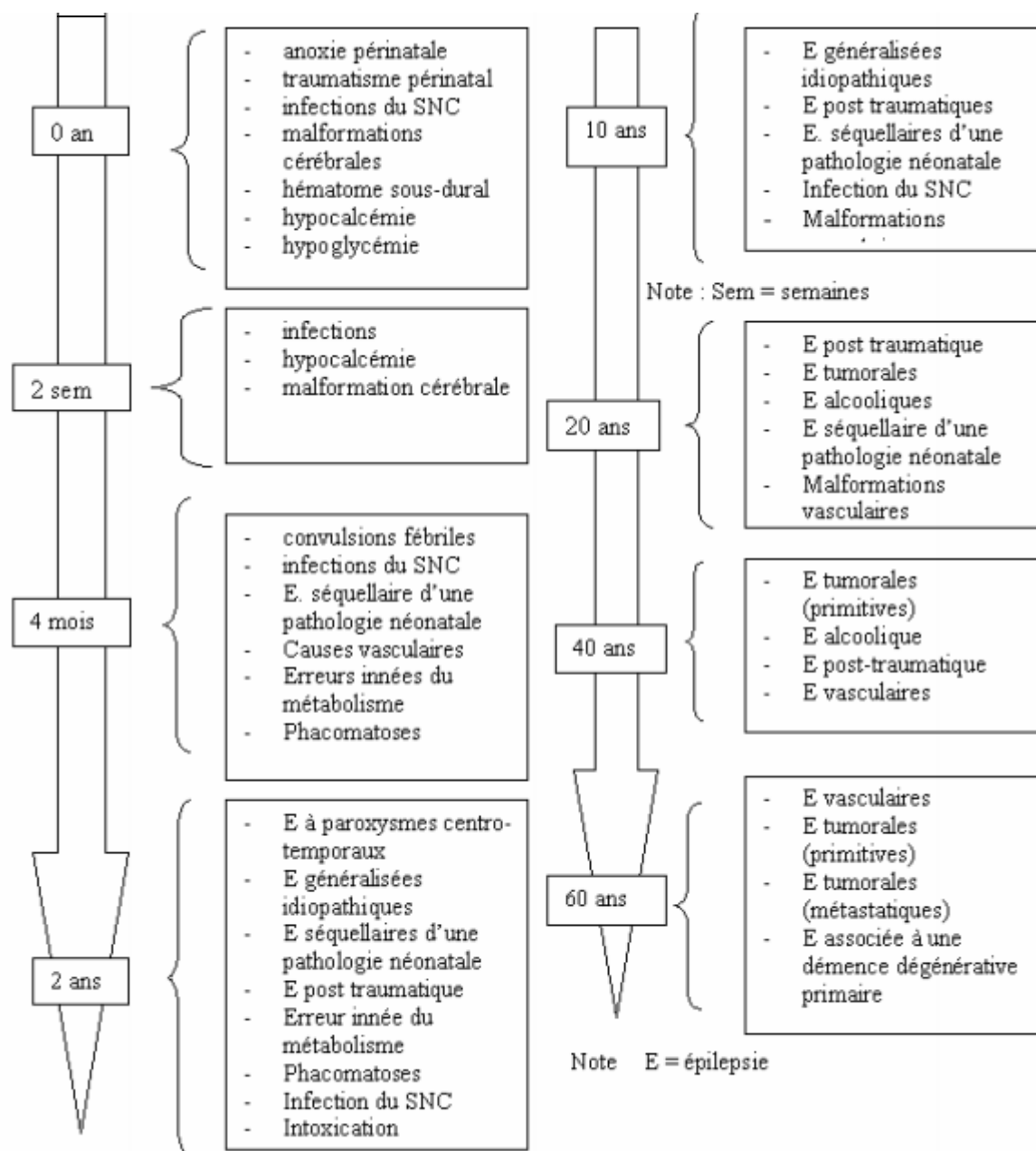


Tableau IV : Etiologies des épilepsies en fonction de l'âge (Thomas et Genton, 1994)

VIII/ DIAGNOSTIC

1/Examen clinique

Le diagnostic d'épilepsie n'est pas un diagnostic simple à poser (dans sa forme essentielle), tout d'abord parce que les présentations cliniques sortent parfois du cadre théorique bien défini, ensuite parce que c'est un diagnostic lourd de conséquences dans les représentations qu'il entraîne et dans les questions qu'il vient poser quant au déterminisme et au devenir de la maladie [41].

L'épilepsie se définit par la répétition de crises épileptiques. Cela veut dire que la survenue d'une crise d'épilepsie n'est pas obligatoirement liée à un diagnostic d'épilepsie maladie. Avant de parler d'épilepsie, il faut ainsi chercher une éventuelle cause symptomatique aiguë, métabolique, iatrogène, traumatique, infectieuse, inflammatoire, vasculaire [42].

Le diagnostic d'épilepsie ou de crise d'épilepsie isolée est généralement réalisé par un neurologue ou un épiléptologue, consulté à la suite des premières manifestations. L'examen clinique comporte l'anamnèse des ou de la crise(s) ainsi que l'interrogatoire du malade et/ou de sa famille et sera complété par la réalisation d'examens complémentaires. L'ensemble de ces manifestations permettront au clinicien d'éliminer les diagnostics différentiels d'épilepsie tels que d'autres pathologies neurologiques (accident ischémique transitoire, migraine, narcolepsie, syndrome des jambes sans repos), les pathologies cardiaques (syncopes et autres événements cardiaques provoquant une perte de connaissance), les désordres endocriniens ou métaboliques (hyponatrémie, hypoglycémie, hypokaliémie), les troubles du sommeil ainsi que les crises

pseudo-épileptiques, les attaques de panique, les crises simulées, ainsi que les autres troubles paroxystiques du comportement [43]. L'élaboration du diagnostic peut être résumée selon l'arbre décisionnel présenté par la figure 3.

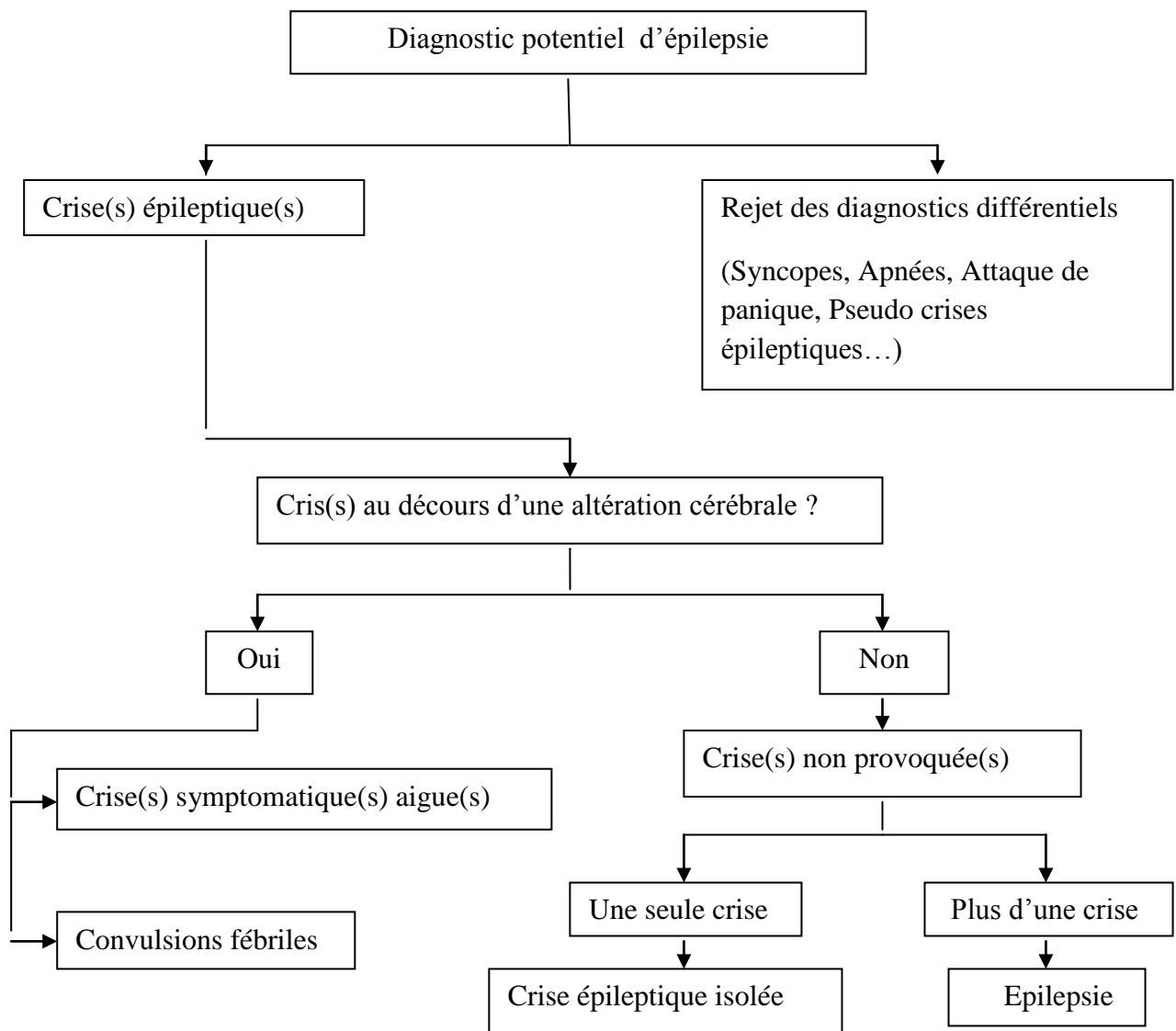


Figure 3 : Arbre décisionnel de diagnostic d'épilepsie, d'après Annegers 2004

Une fois les diagnostics différentiels écartés, deux paramètres majeurs doivent être réunis pour porter un diagnostic d'épilepsie : l'absence de cause immédiate au déclenchement des crises ainsi que la répétition ou récurrence dans le temps de ces crises.

2/ L'examen paraclinique

2-1/ Electroencéphalogramme (EEG)

L'EEG est un examen indispensable au diagnostic et au pronostic des épilepsies [44].

La réalisation d'un EEG consiste en l'étude de l'activité électrique cérébrale enregistrée durant quelques minutes au moyen d'électrodes réparties sur la peau du crâne. Ces électrodes placées à même sur la peau à des endroits précis, vont individuellement enregistrer l'activité électrique cérébrale se trouvant dans le tissu nerveux sous-jacent. L'étude des enregistrements de chacune des électrodes au cours du temps permet de localiser les différentes structures cérébrales impliquées et de mesurer l'étendue de la propagation d'un désordre électrique, au cours d'une manifestation épileptique. Certaines anomalies électriques sont caractéristiques de l'épilepsie, tels que les pointes, pointes-ondes, les polypointes et les polypointes-ondes. Ces tracés anormaux peuvent apparaître spontanément, ou sous l'effet d'un stimulus, ou d'une situation particulière (stimulation lumineuse intermittente, hyperventilation, privation de sommeil). La présence d'anomalies épileptiformes bien que caractéristiques ne suffit pas à porter un diagnostic. En effet, ces anomalies peuvent être retrouvées

sans qu'aucune manifestation clinique ne puisse leur être associée. Ce phénomène appelé dissociation a essentiellement été décrit chez les enfants [45]. D'autre part la réalisation d'un EEG est le plus fréquemment réalisée en période inter-ictale, c'est-à-dire en dehors de toute manifestation épileptique et de nombreux épileptiques, pourtant confirmés, ne présentent à ce moment là aucun tracé évocateur [46]. Ces explorations EEG sont par contre déterminantes pour une classification topologique fine des crises (figure 4), la détermination de syndromes épileptiques reconnus ainsi que la détermination du traitement de première intention le plus adapté. Elles permettent également d'identifier les patients présentant des anomalies focales, pour lesquels la réalisation d'une imagerie cérébrale serait particulièrement pertinente.

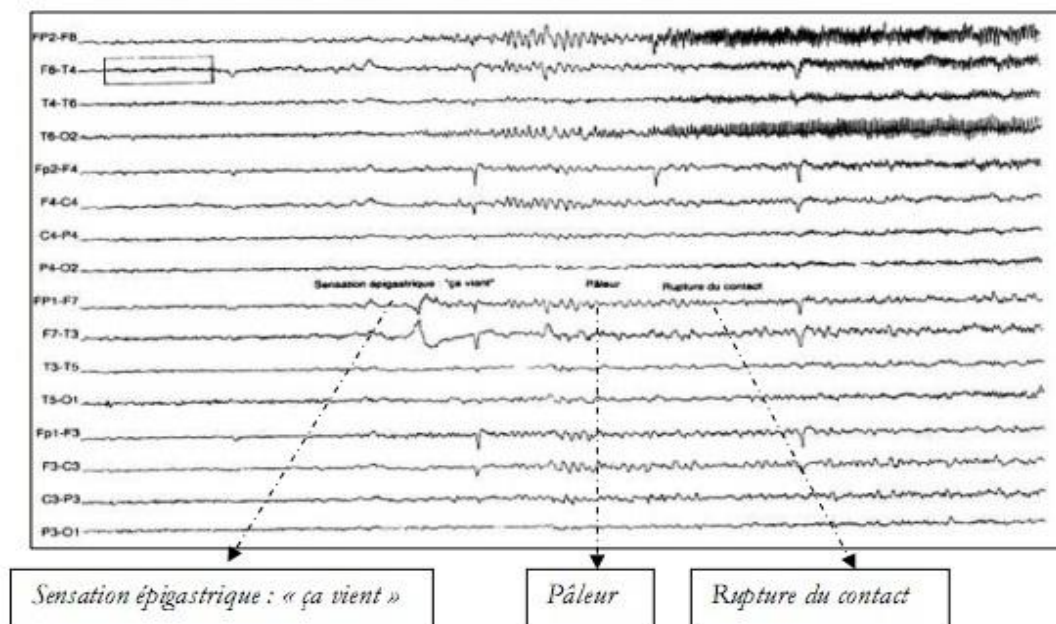


Figure 4 : Exemple d'un tracé EEG d'une crise temporelle

2-2/ Imagerie cérébrale

La réalisation d'une imagerie cérébrale est particulièrement intéressante après qu'un diagnostic d'épilepsie partielle ou focale ait été établi. 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 (Figure 5), les malformations vasculaires, les lésions traumatiques ou les accidents vasculaires cérébraux (AVC), nécessitant un traitement spécifique. Ils permettent également par les informations apportées de préciser le diagnostic étiologique ou syndromique et d'affiner le pronostic de l'épilepsie.

Plusieurs types d'examens peuvent être réalisés, les radiographies standards du crâne, les tomographies à rayon X (scanner), ainsi que les techniques d'Imagerie à Résonance Magnétique (IRM). A contrario, les techniques modernes utilisant des isotopes comme la tomographie d'émission monophotonique (TEMP) ou la tomographie par émission de positons (TEP) n'apportant pas suffisamment d'information sur les structures cérébrales se révèlent inadéquates dans le cadre de l'évaluation d'une épilepsie. La possibilité de réaliser des coupes de différentes épaisseurs, dans tous les plans, de pondérer les images selon deux techniques d'hypo ou d'hyperdensité T1 et T2, et le possible emploi de produit de contraste confèrent une supériorité à l'IRM. Cet examen possède ainsi la meilleure sensibilité et une meilleure spécificité pour la détection de petites lésions. Néanmoins celui-ci pourra être complété par un scanner pour la détection de petites calcifications [47].

Le coût de réalisation d'une IRM, sa disponibilité et ses contre-indications pour certains patients, (porteurs de pacemaker notamment) le rende moins pertinent dans un contexte d'exploration d'une altération cérébrale en phase aigüe. La réalisation d'une imagerie cérébrale chez l'enfant est également préférentiellement réalisée au moyen d'une IRM en raison de l'absence d'émission de radiation [48].

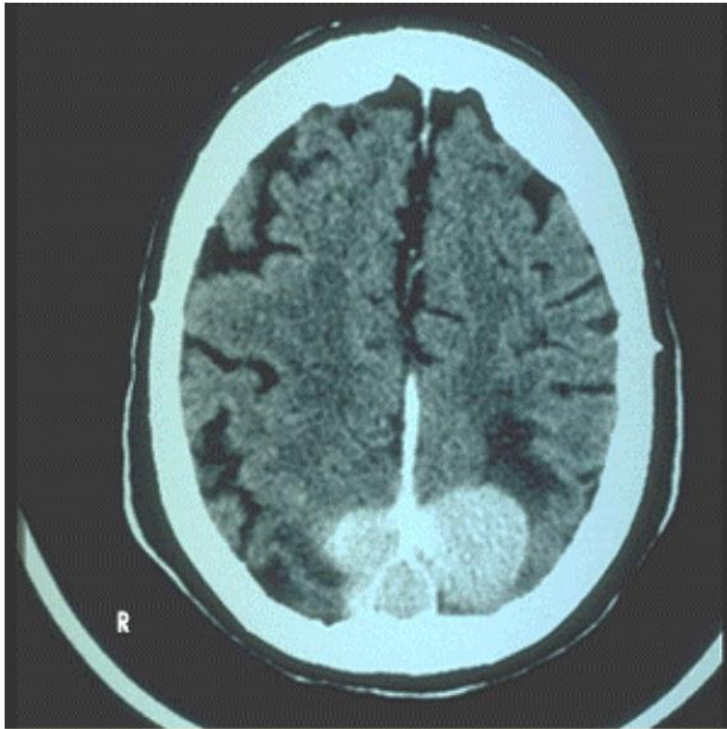


Figure 5 : TDM méningiome

IX/ TRAITEMENT DE L'ÉPILEPSIE

La thérapeutique antiépileptique a connu un considérable essor ces dernières années avec l'éclosion de pas moins d'une quinzaine de nouvelles molécules antiépileptiques en l'espace de 20 ans, l'arsenal thérapeutique s'en trouve considérablement élargi, mais le choix des molécules s'avère par contre plus complexe, les facteurs à prendre en compte dans le choix d'un médicament antiépileptique sont multiples : balance efficacité-tolérance tenant tout particulièrement compte du type d'épilepsie et surtout de crises, comorbidités associées , comédications, désir de contraception ou de grossesse chez la jeune femme, critères pharmacocinétiques du médicament. En cas de pharmacorésistance avérée (échec à trois médicaments antiépileptiques), il faut envisager les solutions thérapeutiques alternatives (chirurgie, stimulation du nerf vague, protocoles médicamenteux) [47].

1/ But du traitement de l'épilepsie

Le but du traitement est la suppression des crises, et cela sans effets indésirables, ou moins sans effets indésirables majeurs, cet objectif peut être atteint aujourd'hui dans 70 % des nouveaux cas d'épilepsie par la pharmacothérapie antiépileptique qui constitue toujours la base du traitement de cette maladie [48].

2/ la pharmacothérapie antiépileptique

Le traitement d'une épilepsie devrait débuter par une monothérapie. L'administration du médicament se fera de façon lentement progressive, jusqu'à la dose d'entretien moyenne recommandée. On sera attentif aux

contrôles des crises et aux effets indésirables éventuels. Pour la majorité des antiépileptiques, il faudra des contrôles réguliers des paramètres de laboratoire décrits dans l'information du produit. Si le patient n'a plus de crises avec ce traitement, on pourra simplement poursuivre le médicament aux mêmes doses.

La concentration sérique « efficace » de principe actif devra cependant être déterminée une fois pour établir une ligne de base, et le patient devra être contrôlé par le neurologue une fois par an. Après une période de trois à cinq ans sans crises, on pourra envisager un sevrage progressif de la médication après avoir soigneusement pesé les bénéfices et les risques de cette décision, notamment sur le plan psychosocial [49].

Par contre, la non –suppression des crises avec un premier dosage doit faire recherché les causes de cet échec thérapeutique. Comme dans toutes les maladies chroniques, on pensera toujours à un problème de compliance[50].

Ce n'est que si des crises surviennent alors qu'on est certain de la compliance du patient après une bonne anamnèse et la comparaison des taux sériques post-ictaux avec les valeurs de référence que l'on procédera à une augmentation des doses de l'antiépileptique. Par la suite, les adaptations subséquentes des doses ne se feront plus dans les limites du « domaine thérapeutique » des concentrations sériques, autrement dit, de l'histoire des crises et de la survenue éventuelle d'effets indésirables. Le dosage sera fixé aussi près que possible du seuil des effets indésirables, seuil qui peut considérablement varier d'un sujet à l'autre. Si l'on est confronté à la fois à des crises et à des effets indésirables, on devra se résoudre à admettre la présence d'une résistance à l'antiépileptique administré, mais pas encore celle d'une pharmacorésistance généralisée [49].

Il existe, à l'heure actuelle, pas moins d'une vingtaine de médicaments antiépileptiques (MAE) à la disposition du prescripteur. D'autres molécules sont en cours de développement [51].

On peut répartir ces MAE en :

✓ **Molécules d'ancienne génération :**

Barbituriques (primidone, phénobarbital), benzodiazépines, carbamazépine, ethosuximide, phénytoïne, valproate de sodium ;

✓ **Molécules de nouvelle génération :**

Gabapentine, lamotrigine, lévétiracetam, lacosamide, oxcarbazépine, prégabaline, tiagabine, topiramate, zonisamide ;

✓ **Molécules avec restriction d'utilisation :**

Felbamate, rufinamide, stiripentol, vigabatrine [3].

2-1/ Mécanisme d'action des antiépileptiques

Les antiépileptiques agissent schématiquement par trois principaux mécanismes :

2-1-1/ Le renforcement de la transmission synaptique GABAergique

inhibitrice :

- ✓ En activant le récepteur post-synaptique GABA de type A (benzodiazépines et barbituriques)
- ✓ En prolongeant la présence du GABA dans l'espace synaptique, soit par inhibition de sa recapture par les cellules (tiagabine), soit par inhibition de l'enzyme qui catabolise le GABA (vigabatrin). Il faut noter cependant qu'un excès de stimulation de la voie GABAergique

peut entraîner une somnolence, un ralentissement des processus cognitifs.

2-1-2/ l'atténuation de la transmission synaptique glutamatergique excitatrice :

Le felbamate agit ainsi en bloquant certains récepteurs post-synaptiques du glutamate (de type NMDA N-méthyle-D-aspartate).

2-1-3/ l'atténuation de l'excitabilité neuronale, en bloquant certains canaux ioniques du neurone :

- ✓ Bloqueurs du canal sodique dépendant du voltage, qui transmet le potentiel d'action le long des axones (phénytoïne, lamotrigine ; carbamazépine et oxcarbazépine),
- ✓ Bloqueurs de certains types de canaux calciques dépendant du voltage (éthosuximide).

Pour d'autres molécules, les mécanismes semblent multiples (valproate de sodium, topiramate, zonisamide), ce qui pourrait expliquer leur plus large spectre d'efficacité [52].

Le tableau suivant (Tableau V) résume le profil pharmacocinétique et les mécanismes d'action connus des différentes molécules antiépileptiques

MAE	Inducteur enzymatique	pharmacocinétique		Cinétique linéaire	Mécanisme(s) d'action
		Nombre de prises /j	Forme LP		
1/MAE ancienne génération					
Clobazam	Non	2 à 3	Non	Oui	fixation sur récepteurs GABA A
Clonazépam					
Diazépam					
Carbamazépine	Oui	1 à 2	Oui	Oui	Bloqueur des canaux sodiques
Ethosuximide	Non	2	Non	Oui	Bloqueur des canaux calciques T
Phénobarbital	Oui	1	Non (demi vie longue)	Oui	Fixation sur récepteurs GABA A
Primidone	Oui	1	Non (mais demi vie longue)	Oui	Fixation sur récepteurs GABA A
Phénytoïne	Oui	2	Non	Non	Bloqueur sodique et calcique
Valproate de Sodium	Non	1 à 2	Oui	Oui	Bloqueur des canaux sodiques GABAergiques
2/MAE nouvelles génération					
Gabapentine	Non	3	Non	Oui	Bloqueur des canaux calciques (sous-unité $\alpha\delta$)
Lacosamide	Non	2	Non	Oui	Bloqueur sodique voltage- dépendant liaison protéine CRMP2
Lévétiracétam	Non	2	Non	Oui	Inhibiteur vésicule pré- Synaptique SV2A
Lamotrigine	Non	1 à 2	Non (mais demi vie longue)	Oui	Bloqueur des canaux sodiques
Occarbazépine	Oui	2	Non	Oui	Bloqueur des canaux sodiques
Prégabaline	Non		Non	Oui	Bloqueur des canaux calciques (sous-unité $\alpha\delta$)
Tigabine	Non	3	Non	Oui	GABAergique (inhibiteur recapture)

MAE	Inducteur enzymatique		pharmacocinétique		Cinétique linéaire	Mécanisme(s) d'action
		Nombre de prises /j	Forme LP			
Topiramate	Oui	2	Non	Oui	Bloqueur sodique Antagoniste des récepteurs Glutamatergiques AMPA- Kainate GABAergique	
Zonisamide	Non	1 à 2	Non (mais demi vie longue)	Oui	Bloqueur sodique Bloqueur calcique GABAergique	
3/MAE avec restriction d'utilisation						
Felbamate	inhibiteur Sauf pilule(inducteur)	2	Non	Oui	Bloqueur sodique Modulation récepteur Glutamatergique NMDA GABAergique	
Rufinamide	Oui(induction	2	Non	Oui	bloqueur sodique Système CYP 3A)	
Stiripentol	Non Inhibiteur enzymatique	2	Non	Oui	GABAergique	
Vigabatrine	Non	1 à 2	Non	Oui	GABAergique (inhibiteur GABA Transaminase)	

Tableau V: Profil pharmacocinétique et mécanismes d'action connus des différentes molécules antiépileptiques (3)

NMDA : N-méthyl-d-aspartate

Le tableau VI résume le profil de tolérance et d'efficacité des différentes molécules antiépileptiques

MAE	Tolérance		Efficacité sur crises		AMM
	Effets fréquents	Effets graves	Crises généralisées CGTC	CP Absences Myoclonies	Indications
<u>1. MAE ancienne génération</u>					
Clobazam	Somnolence	Dépression respiratoire	Oui	Oui	Clonazépam : EP et EG en monothérapie ou en association
Clonazépam	Amnésie				
Diazépam	Excitation paradoxale				Clobazam et Diazépam : Pas d'AMM d'épilepsie
Carbamazépine	Ataxie Vertige Diplopie Tr digestifs	Agranulocytose ou anémie aplasique Lyell Sd immunoallergique Hyponatrémie	Oui	Non	Oui Monothérapie de première intention, EP avec ou sans généralisation secondaire CGTC
Ethosuximide	Tr digestifs Somnolence Céphalées	Agranulocytose Pancytopenie, Anémie aplasique, leucopénie Sd de Stevens Johnson	Non	Oui	Non Monothérapie de première intention Absences, Myoclonies, Crises atoniques
Phénobarbita	Sédation Ralentissement cognitif Ostéoporose Ostéomalacie Rachitisme	Sd immunoallergique Anémie mégaloblastique Déficit en vitamines D, K Dypuytren	Oui	Non	Oui Monothérapie de première intention EG (CGTC, Crises toniques et atoniques) EP avec ou sans généralisation secondaire
Phénytoïne	Hypertrophie gingivale Hirsutisme Acné	Sd cérébelleux Lyell Sd immunoallergique Cytopenies	Oui	Non	Oui Monothérapie de première intention EP avec ou sans généralisation secondaire
Primidone	Idem Pb	Idem Pb	Oui	Non	Oui Monothérapie de première intention EG (CGTC, Crises toniques et atoniques) EP avec ou sans généralisation secondaire
Valproate de Sodium	Prise de poids Tremblement Alopécie Sd extrapyramidal Polykystose	Hépatites Encéphalopathi Pancréatite Thrombopénie	Oui	Oui	Oui Monothérapie de première intention EG (toute crise, Lennox Gastaut) EP avec ou sans généralisation secondaire
<u>2. MAE nouvelle génération</u>					
Gabapentine	prise de poids Fatigue	Leucopénie	Oui	Non	Oui Monothérapie de première intention EP avec ou sans généralisation secondaire
Lacosamide	Dépression Vertiges	BAV1	Oui	Non	Oui Association EP avec ou sans généralisation Secondaire

MAE	Tolérance		Efficacité sur crises		AMM	
Lévétiracetam	Sédation Irritabilité	Psychose Idées suicidaires	Oui	Oui	Oui	Monothérapie de première intention EP avec ou sans généralisation secondaire Association myoclonies, CGTC
Lamotrigine	Céphalées Insomnie Excitation	Hypersensibilité Sd de Lyell (surtout si association avec VPA)	Oui	Oui	Oui	Monothérapie de première intention EG dont CGTC EP avec ou sans généralisation Secondaire
Oxcarbamazépine	Ataxie Vertige Diplopie Nausées	Hyponatrémie Cytopénie Sd de Stevens Johnson	Oui	Non	Oui	Monothérapie de première intention EP avec ou sans généralisation Secondaire
Prégabaline	Prise de poids Ataxie Vertiges Ralentissement	Euphorie ou agitation	Oui	Non	Oui	Association EP avec ou sans généralisation Secondaire
Tigabine	Sédation Irritabilité Ecchymoses Tr digestifs	Psychose Encéphalopathie	Oui	Non	Oui	Association EP avec ou sans généralisation Secondaire
Topiramate	Manque mot Perte de poids Lithias Agressivité	Psychose Glaucome (rares cas)	Oui	Oui	Oui	Monothérapie de seconde intention EG (CGTC, crises toniques et cloniques) EP avec ou sans généralisation Secondaire
Zonisamide	Perte de poids Lithiase Asthénie	Sd de Stevens Johnson Cytopénies Psychose	Oui	Oui	Oui	Association EP avec ou sans généralisation Secondaire
<i>3. MAE à restriction d'utilisation</i>						
Felbamate	Perte de poids Insomnie Somnolence	Aplasie hépatite	Oui	Non	Oui	Association dans le Lennox Gastaut
Rufinamide	Asthénie Nausées Vertiges	Hypersensibilité Eruption cutanée	Oui	Non	Non	Association dans le Lennox Gastaut
Stiripentol	Somnolence ou Perte de poids (avec VPA) Diplopie (avec CBZ)	Eruption cutanée Neutropénin	Oui	Non	Non	CGTC dans SMEI en associatio avec VPA et Clobazam
Vigabatrin	Prise de poids Rétrécissement du Champ visuel	Psychose	Oui	Non	Oui	Association en dernière intention dans EP avec ou sans généralisation Secondaire, Monothérapie de première intention dans Sd de West

Tableau VI : Profil de tolérance et d'efficacité des différentes molécules antiépileptiques

[3].

3/ Traitement chirurgical des épilepsies

3-1/But du traitement chirurgical de l'épilepsie

La chirurgie de l'épilepsie vise à réséquer la région du cortex cérébral d'où partent les crises c'est-à-dire le foyer épileptogène [53]. Cette zone peut ou non être associée à une lésion visible sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale. La chirurgie de l'épilepsie se distingue de la prise en charge d'une lésion cérébrale évolutive, potentiellement associée à une épilepsie. Dans ce dernier cas (par exemple, une lésion cérébrale ou une lésion vasculaire), l'exérèse chirurgicale concerne principalement la lésion [54].

3-2/ Types d'épilepsies nécessitant un traitement chirurgical

La chirurgie de l'épilepsie s'adresse aux épilepsies partielles pharmacorésistantes, il existe plusieurs définitions de la pharmacorésistance, une conférence de consensus française, en 2004, l'a définie comme une inefficacité d'au moins deux traitements antiépileptiques adaptés au syndrome épileptique, utilisés à des doses efficaces [55]. Il n'est pas nécessaire d'attendre un échec de la quinzaine de médicaments antiépileptiques actuellement disponibles avant de parler de pharmacorésistance. Le délai de deux ans de traitement médicamenteux, conseillé lors de cette conférence, semble aujourd'hui trop long dans des situations où l'évolution naturelle est bien établie, et ne fait pas partie de la définition proposée par la ligue internationale contre l'épilepsie [56]. Il serait plus judicieux d'intégrer à la définition de la pharmacorésistance des caractéristiques du syndrome épileptique et, en particulier, sa cause. c'est ainsi que l'on sait qu'une épilepsie de la face médiale du lobe temporal, associée à une sclérose de l'hippocampe, a une pharmacorésistance élevée (89% des

patients), alors que la pharmacorésistance des épilepsies secondaires à un accident vasculaire cérébral, est nettement plus rare (moins de 50%). L'intégration de ces facteurs étiologiques permettrait d'identifier rapidement les patients ayant un risque élevé de pharmacorésistance, et de leur proposer, sans tarder, de rentrer dans un bilan à visée préchirurgical de leur épilepsie [57].

Tout patient ayant une épilepsie partielle pharmacorésistante n'est pas nécessairement candidat à un bilan préchirurgical. D'autres paramètres rentrent en ligne de compte: la fréquence des crises, la sévérité des crises, le retentissement socioprofessionnel de l'épilepsie, l'existence d'une comorbidité psychiatrique grave, et enfin les motivations du patient et leur adéquation au projet proposé. Toute proposition de solution chirurgicale doit être accompagnée d'une information sur le rapport bénéfices /risques et les procédures d'évaluation, les explorations peuvent être longues en particulier si la région génératrice des crises n'est pas aisée à localiser et demande à être explorée par voie intracrânienne. A contrario, certaines situations incitent peu à la réalisation d'un bilan à visée préchirurgicale, comme l'existence de crises uniquement subjectives, sans véritable caractère invalidant, la rareté des crises, notamment quand elles sont exclusivement nocturnes, le refus de tout risque opératoire, En résumé, la décision de débiter un bilan préchirurgical est à discuter longuement avec le patient et éventuellement son entourage.

Différents gestes de chirurgie peuvent être envisagés :

- ✓ Chirurgie sur mesure, avec le geste de résection adapté aux données issues du bilan préchirurgical ayant permis la délimitation du foyer épileptogène.

- ✓ Chirurgie standardisée (lobectomie temporale antérieure, amygdalo-hippocampectomie) très utilisée dans les tableaux d'épilepsie de la face médiale du lobe temporal.

4/ Autres alternatives thérapeutiques :

Lorsqu'il existe plusieurs foyers ou lorsque la zone n'est pas accessible à la chirurgie du fait de sa fonctionnalité, d'autres alternatives thérapeutiques peuvent être proposées :

- ✓ **Stimulation du nerf vague**

La plupart de ces techniques sont soit palliatives, soit en cours d'évaluations ; hormis la stimulation du nerf vague [58], procédé largement utilisé de par le monde et qui a fait preuve d'une certaine efficacité (un tiers de répondeurs, c'est-à-dire de patients présentant une réduction de plus de 50% de la fréquence de leurs crises). Cette procédure consiste à implanter une électrode sur le nerf vague gauche reliée à un dispositif sous-cutané type pacemaker qui envoie toutes les minutes une impulsion électrique. Le nerf vague ainsi stimulé de façon régulière va à son tour stimuler le locus coeruleus qui projette massivement sur de très nombreuses structures corticales et sous-corticales. La physiopathologie exacte de l'efficacité de la stimulation du nerf vague reste mal connue et le procédé demeure palliatif [3].

- ✓ **Le régime cétogène**

Le régime cétogène est un régime thérapeutique très strict et rigoureusement calculé chez les enfants pour traiter les crises épileptiques difficiles à maîtriser. Il s'agit d'un régime très riche en graisse et très riche en protéine et lipide. Ceci

incite l'organisme à dégrader les graisses entraînant la formation de corps cétoniques. L'organisme est alors en état de cétose, entraînant ainsi une réduction des crises. Des recherches cliniques récentes tendent à confirmer son efficacité.

Il est également efficace pour le contrôle des états de mal épileptiques pharmacorésistants. Ce régime est un traitement médical, donc il est fortement déconseillé de l'entreprendre sans une surveillance médicale stricte [59].

Dans le cadre de l'épilepsie, le mécanisme d'action du régime cétogène n'est pas complètement élucidé. Il ne reproduit pas seulement les conditions métaboliques du jeûne prolongé, et son mode d'action n'est pas bien univoque. D'autre part il semble que les composés cétoniques modifient la cinétique du cycle des acides tricarboxyliques et augmentent la synthèse cérébrale de GABA, neuromédiateur inhibiteur. Par ailleurs, les composés cétoniques peuvent limiter la formation de radicaux oxydants libres induits par le glutamate. D'autre part, le régime favorise la biosynthèse des mitochondries et donc la capacité de production d'énergie. L'inhibition de la glycolyse anaérobie induirait une diminution de l'excitabilité neuronale [60].

- ✓ **Résection transpiale ;**
- ✓ **Désafférentation de la zone épileptogène**
- ✓ **Callosotomie**
- ✓ **Stimulations diverses des ganglions de la base [61]**
- ✓ **Stimulation intracérébrale**

X/LE VALPROATE DE SODIUM

Le valproate (VPA), sel sodique de l'acide dipropylacétique ou acide valproïque (Figure 6) ou valproate de sodium (Dépakine*), synthétisé dès 1882, est un solvant organique dont les propriétés antiépileptiques ont été découvertes par hasard en 1963 [62].

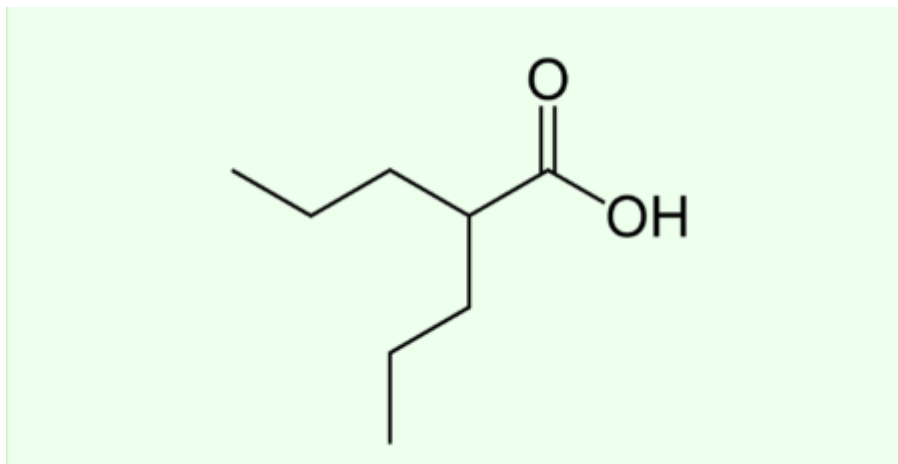


Figure 6 : L'acide valproïque ou l'acide dipropylacétique

Le mécanisme d'action du valproate de sodium est probablement multiple. Une potentialisation de transmission GABAergique pourrait être due à une inhibition de la acide glutamique décarboxylase (GAD). De plus le valproate pourrait bloquer les décharges répétitives de potentiels en inhibant les canaux dépendants du voltage [63].

Il s'agit d'un antiépileptique de très large spectre, actif sur tous les types de crises, son efficacité est remarquable dans les épilepsies généralisées

idiopathiques qui constituent son indication privilégiée. Son efficacité dans les épilepsies partielles est démontrée. Elle est probablement comparable à celle des produits de référence dans ce domaine (Phénytoïne (PHT), Carbamazépine (CBZ)) [64].

La tolérance de VPA est le plus souvent excellente. Lors d'une administration chronique, l'altération des fonctions cognitives est nulle ou très minime. La molécule se comporte, à l'inverse du Phénobarbital, de la PHT et de la CBZ, comme un inhibiteur enzymatique. Les formes galéniques à libération contrôlée peuvent autoriser une seule prise quotidienne.

Les inconvénients de VPA comprennent une prise de poids par effet orexigène, un tremblement d'attitude dose-dépendant et une alopecie partielle, inconstante et réversible, les hépatopathies graves sont désormais exceptionnelles et doivent être prévenues par un diagnostic précoce. Les signes d'appel comportent des troubles digestifs, une recrudescence des crises et des modifications des paramètres hépatiques. Une hyperammoniémie modérée est constante mais rarement symptomatique chez les sujets à fonction hépatique normale.

La posologie usuelle est 35 mg/kg /j chez l'enfant et de 15 à 20 mg/kg/j chez l'adulte, soit 1200 à 1500 par jour en une ou trois prises selon la forme galénique [64].

Partie pratique

I/ INTRODUCTION

Notre étude a pour objectifs de :

- ✓ Déterminer les données sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques des patients épileptiques suivis sous traitement à base de valproate de sodium, soit en monothérapie ou en association.
- ✓ Suivre l'évolution des crises épileptiques durant cinq ans chez ces patients.
- ✓ Déterminer les types des crises épileptiques les plus contrôlés par le valproate de sodium.
- ✓ Déterminer le syndrome épileptique dont le valproate de sodium est le plus prescrit.

II/PATIENTS ET METHODES

1/ Patients :

Il s'agit d'une étude rétrospective sur cinq ans ayant intéressé les patients épileptiques, suivis dans le service de neurophysiologie clinique de l'hôpital des spécialités de Rabat (HSR) et le service de neurologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat.

Nous avons inclu dans cette étude les patients épileptiques recevant le valproate de sodium, soit en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments antiépileptiques, comme traitement antiépileptique.

Nous avons exclu de cette étude les patients épileptiques bénéficiant d'autres traitements antiépileptiques en dehors du valproate de sodium, ainsi que les patients épileptiques dont la durée du traitement par le valproate de sodium était moins de 5 ans.

Les principaux critères d'évaluation des malades étaient la fréquence des différents types de crises épileptiques avant la prise du traitement et l'évolution de nombre de crises durant les cinq ans de traitement.

2/ Méthodes :

Ce travail descriptif est réalisé par la sélection de dossiers des archives des malades de deux services concernés à l'aide d'une fiche (fiche d'exploitation) des données préétablies. Cette fiche (annexe I) a traité les informations suivantes :

- ✓ Nom (3 premières lettres) et prénom (3 premières lettres) du patient et son numéro de dossier.
- ✓ Les données sociodémographiques (âge, sexe, et situation familiale)
- ✓ Les données socioéconomiques (niveau scolaire et statut professionnel)
- ✓ Les données géographiques (origine géographique, ville et milieu « rural » ou « urbain »)
- ✓ Les antécédents d'épilepsie familiale
- ✓ Examens électriques et radiologiques (EEG, TDM, IRM...)
- ✓ Crises : âge de début, type de crises
- ✓ Type de syndrome épileptique
- ✓ Notion d'état de mal épileptique
- ✓ Fréquence de crises avant traitement par le valproate de sodium
- ✓ Suivi du traitement par le valproate de sodium pendant 5 ans (date, fréquence de crises, posologie et association)

3/Analyses statistiques

Les données ont été saisies à l'aide du tableur Microsoft Excel® 2007. Windows 7 et analysées par le biais du logiciel SPSS.

Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et en pourcentage, et les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne et en écart type ou en médiane et quartile.

Le test non paramétrique de Wilcoxon a été utilisé pour la comparaison des variables quantitatives. Le seuil de signification p a été fixé à 0,05.

III/RESULTATS

1/ Description des patients

1-1/ Données sociodémographiques

Au terme de notre étude 54 patients épileptiques ont été inclus dans cette étude rétrospective dont 29 étaient de sexe féminin (53,7%) et 25 étaient de sexe masculin (46,3%) (Voir figure 7). L'âge moyen était de 27,6 ans avec des extrêmes allant de 11 ans à 60 ans, la figure 8 illustre la répartition des patients selon leur tranche d'âge.

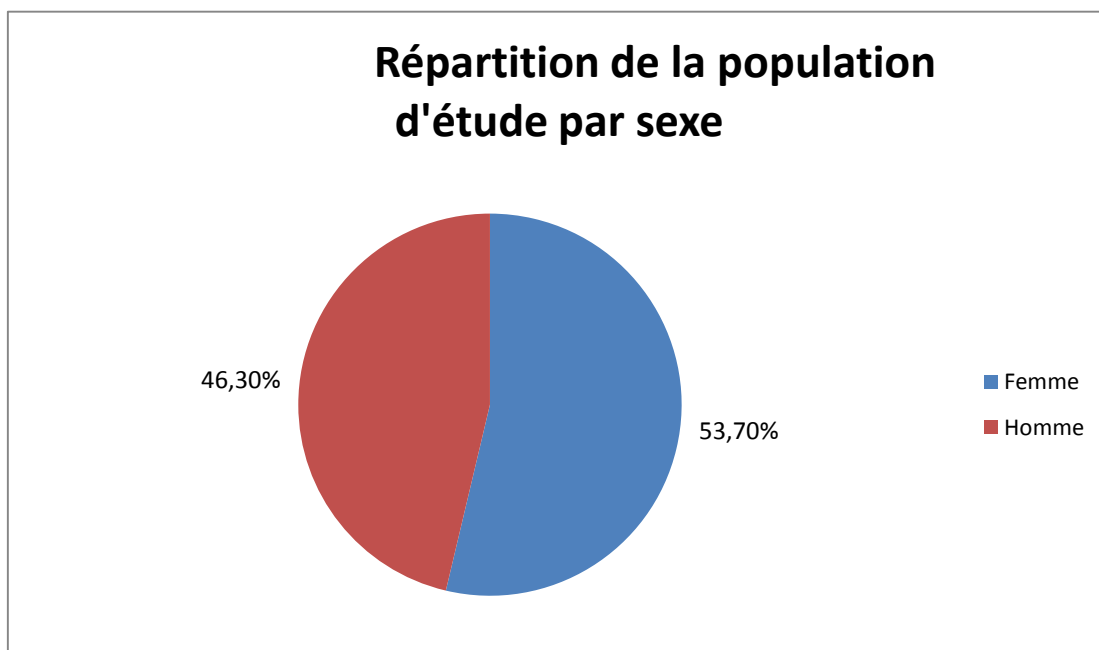


Figure 7: Répartition des patients selon le sexe (n=54)

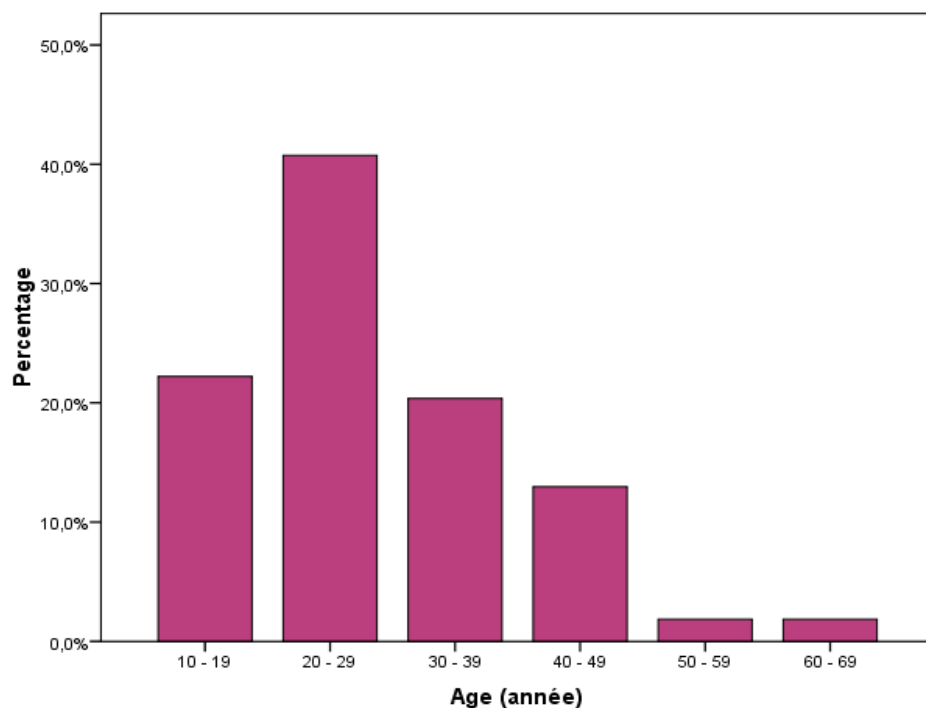


Figure 8: Répartition des patients en fonction de tranche d'âge (n=54)

Quant à la répartition selon la situation familiale, nous avons eu 41 patients célibataires alors que 13 étaient mariés ce qui a présenté respectivement 75,9% et 24,1% du total des patients concernés par cette étude (figure 9).

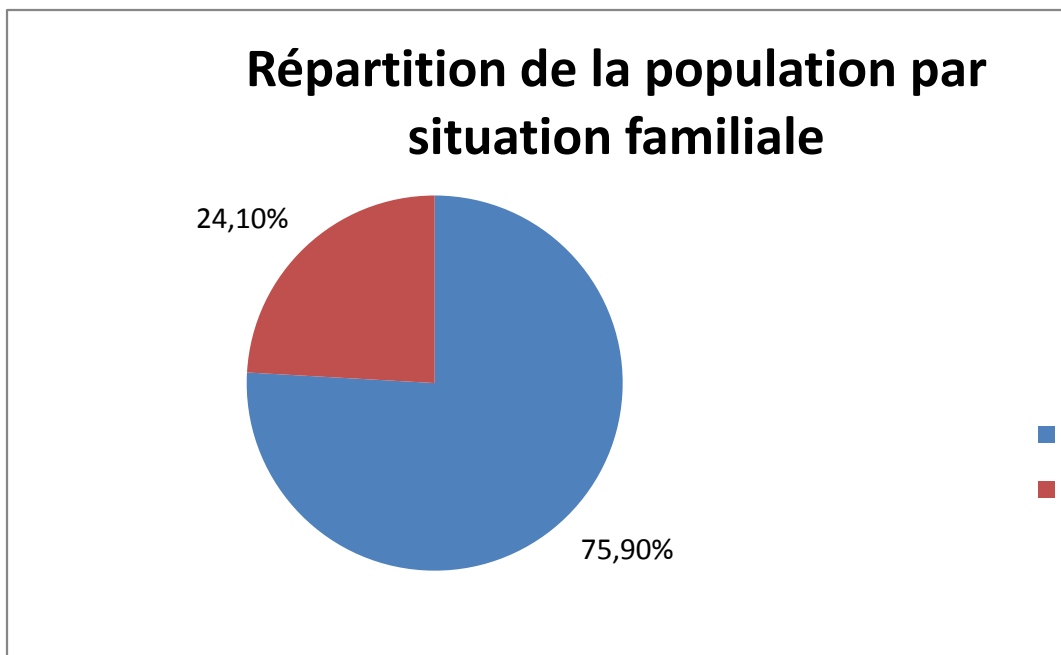


Figure 9: Répartition des patients selon la situation familiale (n=54)

Le nombre des patients venant de Salé était de 21, soit 38,9%. Nous avons eu 19 patients, soit 35,2% venant de Rabat, alors que les 14 restants, soit 25,9% venaient d'autres villes (Kenitra, Khémisset, Tiflet, Casablanca, Benslimane, Benimellal, Laayoune). (Voir figure 10).

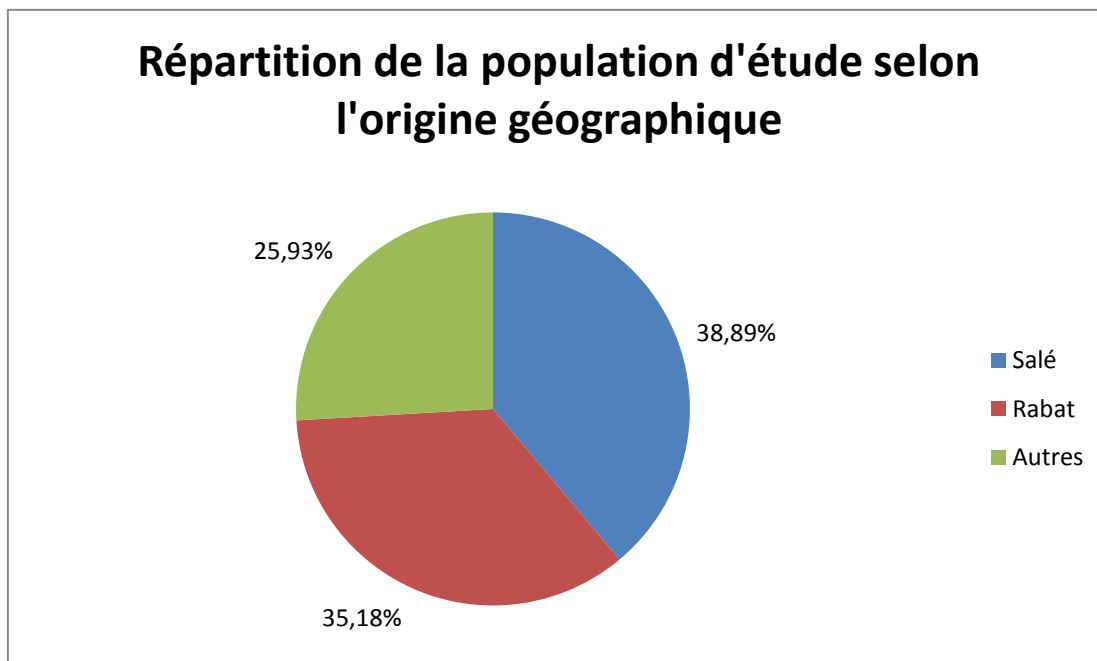


Figure 10: Répartition des patients par origine géographique (n=54)

Notre étude a montré que 12,96% des patients n'ont été jamais scolarisés, 33,33% de la population était scolarisé à l'école élémentaire, le niveau secondaire a été présenté par 42,60% alors que 11,11% des patients avaient un niveau universitaire, la figure 11 résume la répartition des patients par leur niveau d'étude.

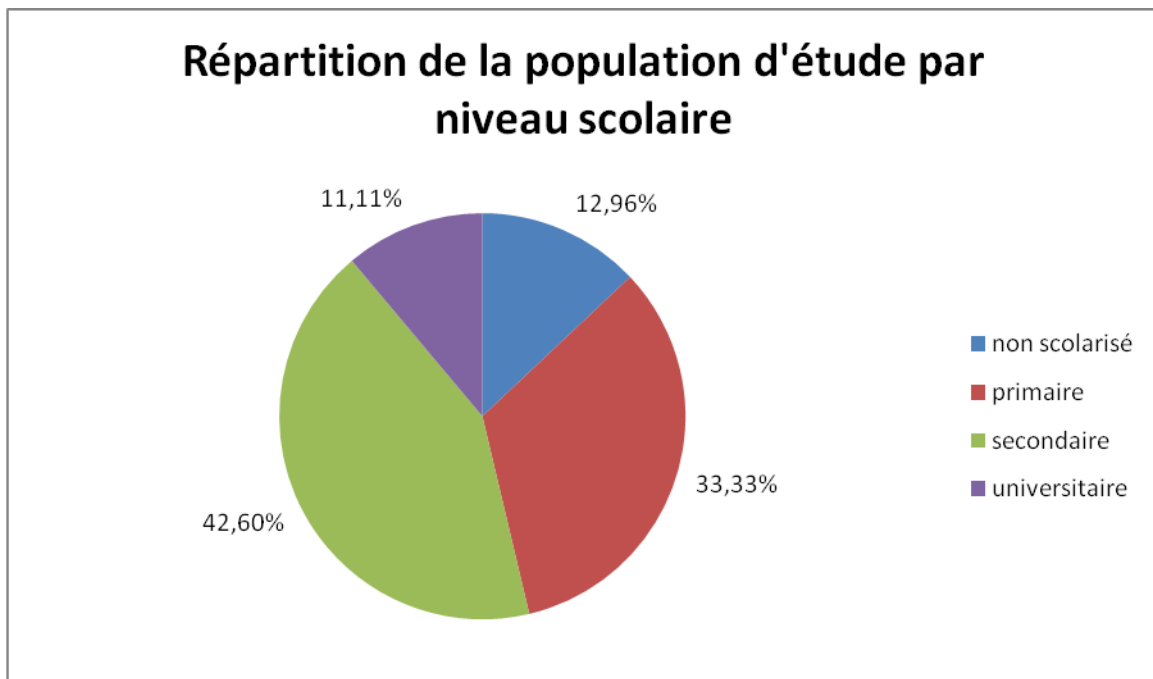


Figure 11: Répartition des patients selon niveau d'étude (n=54)

Le nombre des patients sans profession était de 31, soit 57,41%. Nous avons eu 11 patients scolarisés, soit 20,37%, les patients dont le domaine professionnel était libéral ont été présentés par 8 cas, soit 14,81% de la population d'étude, alors que 4 patients ont travaillé dans le secteur public (Voir figure 12).

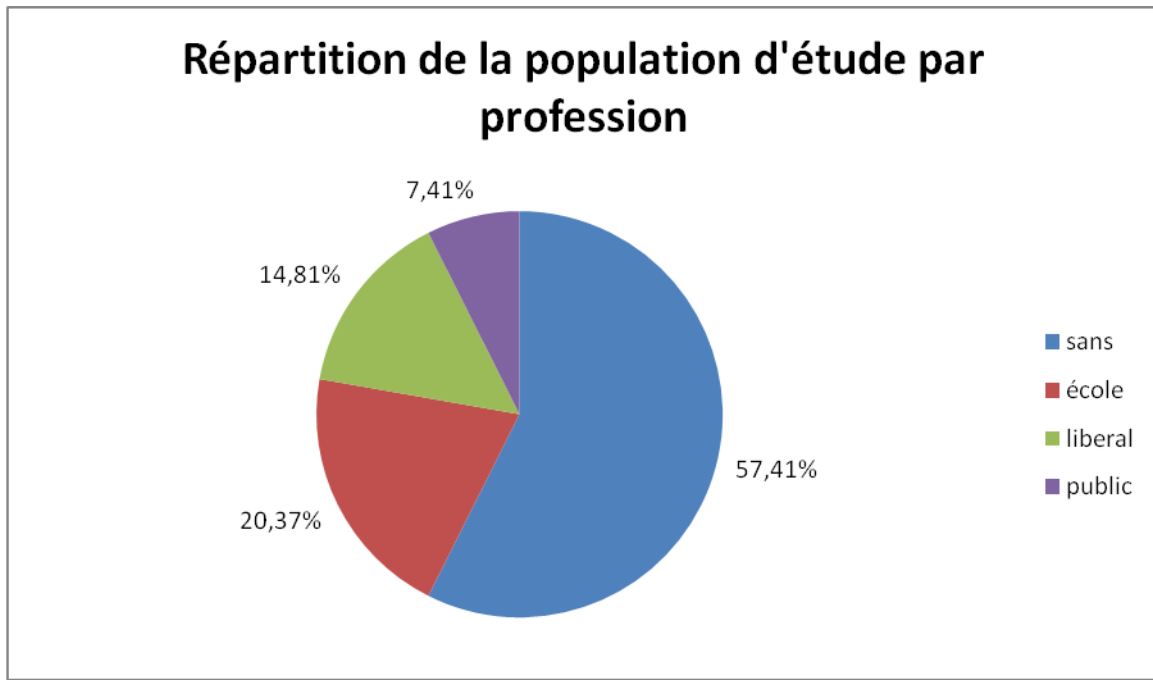


Figure 12: Répartition des patients selon la profession (n=54)

1-2/ Antécédents d'épilepsie familiale :

D'après notre étude 4 patients (7,41%) sur 54 avaient des antécédents d'épilepsie familiale.

2/ Examens paracliniques :

En ce qui concerne les examens paracliniques, 46 patients, soit (85,2%) ont bénéficié de l'électroencéphalogramme (EEG), 26 patients, soit (48,1%) ont bénéficié de l'imagerie à résonance magnétique nucléaire (IRM) et 25 patients (46,3%) pour le scanner (TDM).

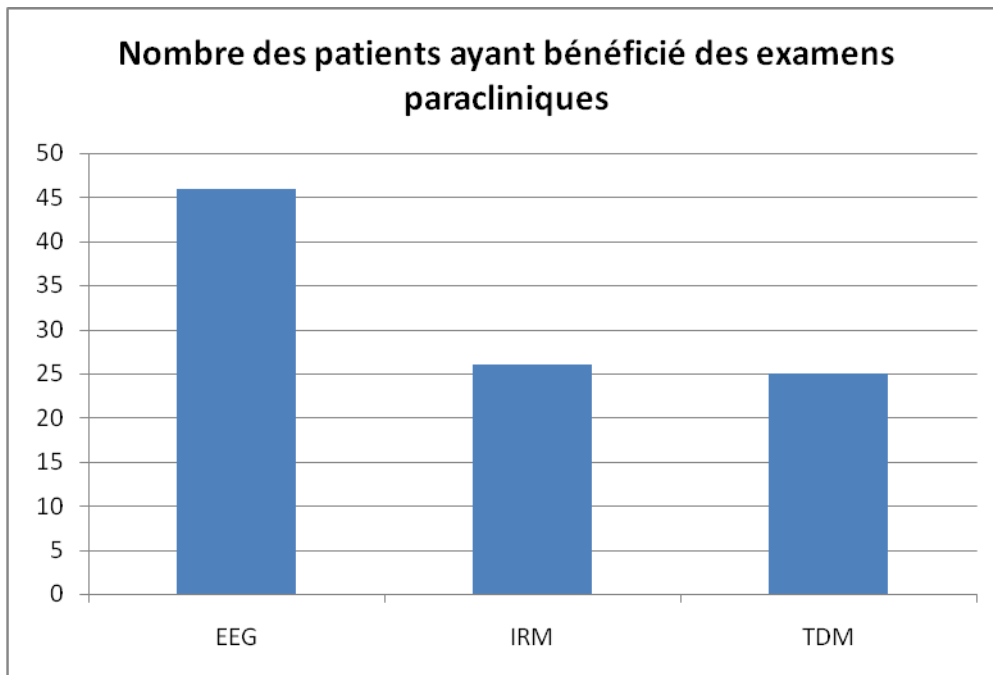


Figure 13 : Examens paracliniques effectués par les patients

3/ Description des crises

L'âge moyen de début de crises était de 12,7 ans (extrêmes : 1-31)

La classification des crises était, dans un premier temps, réalisée selon deux grandes catégories : les crises généralisées dont le nombre était de 43 cas (79,6%), et les crises partielles présentées par 11 cas (20,4%).

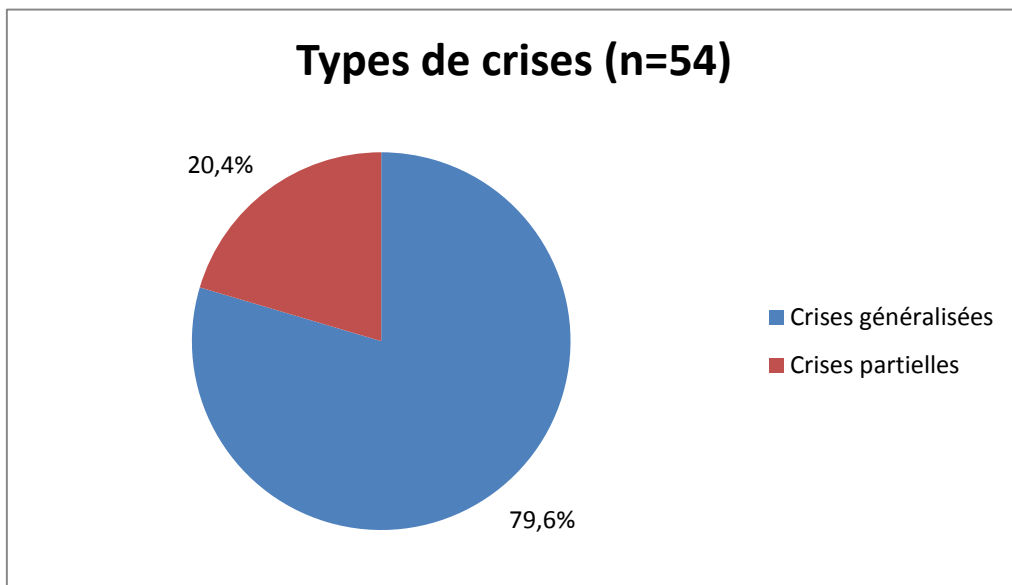


Figure 14: Les deux grandes catégories de crises épileptiques

La répartition des crises généralisées (total=43) a montré la prédominance des crises généralisées tonico-cloniques présentées par 23 cas (53,5%) suivies par les crises généralisées non précisées présentées par 8 cas (18,5%) alors que 6 cas (13,9%) présentaient des crises généralisées myocloniques, la figure 15 montre la répartition des différents types de crises généralisées:

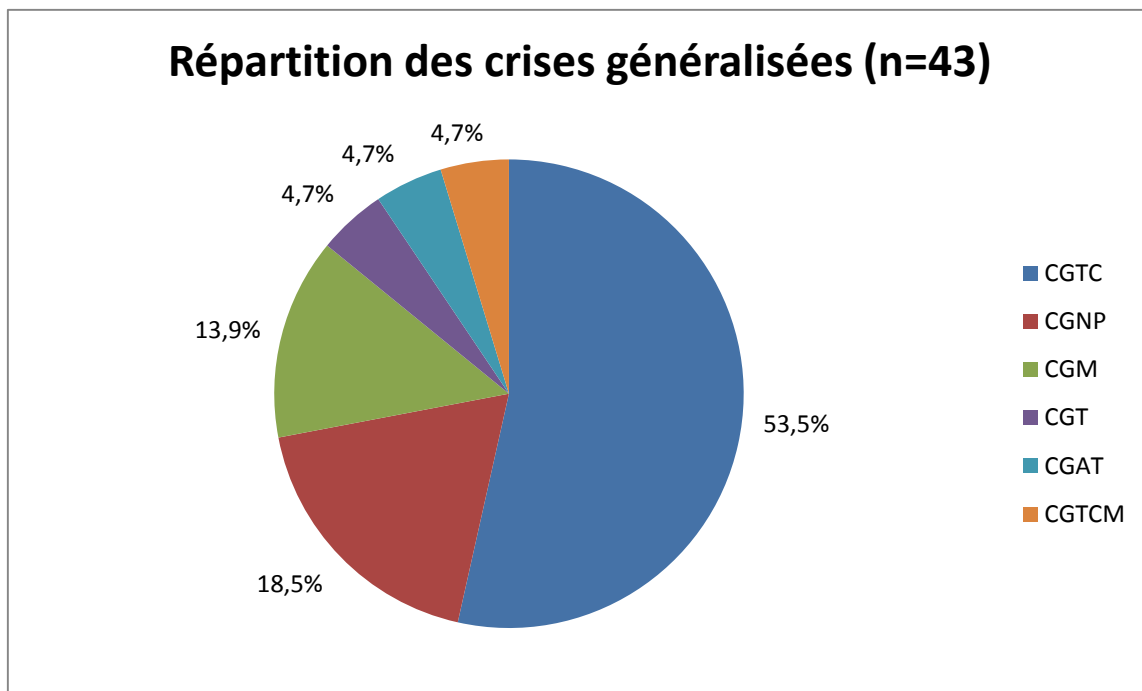


Figure 15: Fréquence des différents types de crises généralisées (n=43)

- ✓ CGTC : Crises généralisées tonicocloniques
- ✓ CGM : Crises généralisées myocloniques
- ✓ CGNP : Crises généralisées non précisées
- ✓ CGT : Crises généralisées toniques
- ✓ CGAT : Crises généralisées absence typique
- ✓ CGTCM : Crises généralisées tonicocloniques+ myoclonies

La répartition des crises partielles (total=11) était comme la suivante :

- ✓ Crises partielles non précisées : 3 cas (27,3%)
- ✓ Crises partielles d'allure temporelle : 3 cas (27,3%)
- ✓ Crises partielles complexes à généralisation secondaire : 2 cas (18,1%)
- ✓ Crises partielles frontales : 1 cas (9,1%)
- ✓ Convulsions fébriles : 1 cas (9,1%)
- ✓ Crises convulsives : 1 cas (9,1%)

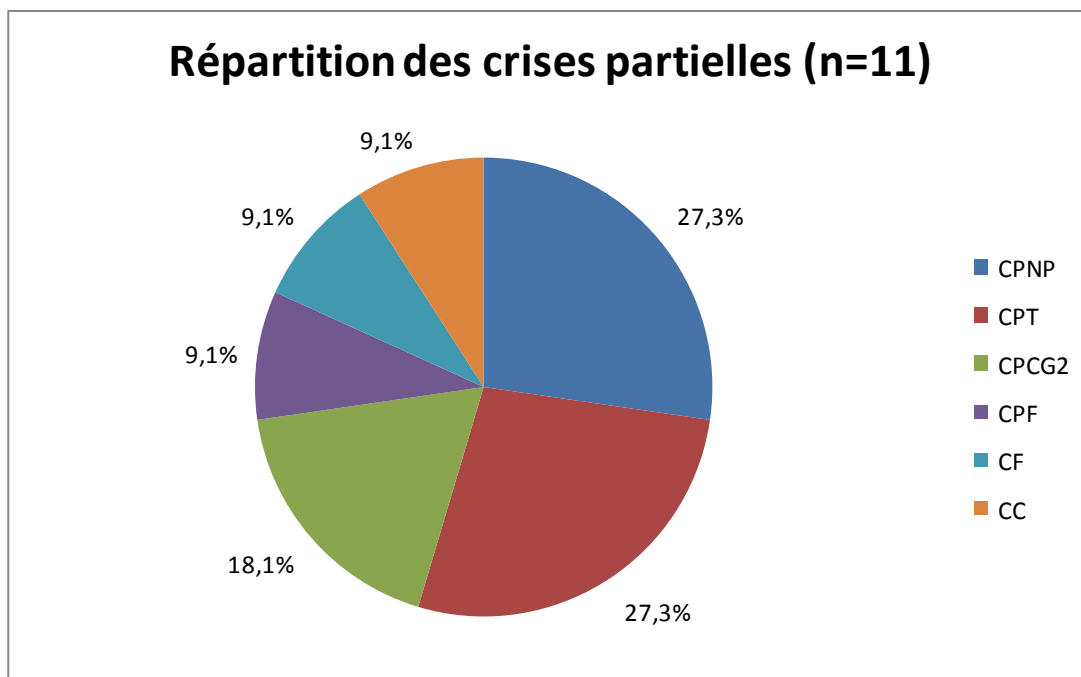


Figure 16: Répartition des crises partielles (n=11)

CPNP : Crises partielles non précisées

CPT : Crises partielles d'allure temporelle

CPCG2 : Crises partielles complexes à généralisation secondaire

CPF : Crises partielles frontales

CF : Convulsions fébriles

CC : Crises convulsives

Afin de mieux exploiter les données concernant la fréquence de crises avant la prise du traitement antiépileptique, nous avons fait appel à la réalisation d'une gradation de fréquence de survenue de crises à l'admission, en effet nous avons classé la fréquence de crises en :

- ✓ Crises journalières ; 5cas, soit 9,3% de la population
- ✓ Crises hebdomadaires : 4 cas, soit 7,4% de la population
- ✓ Crises mensuelles : 22 cas, soit 40,7% de la population
- ✓ Crises annuelles : 23 cas, soit 42,6% de la population

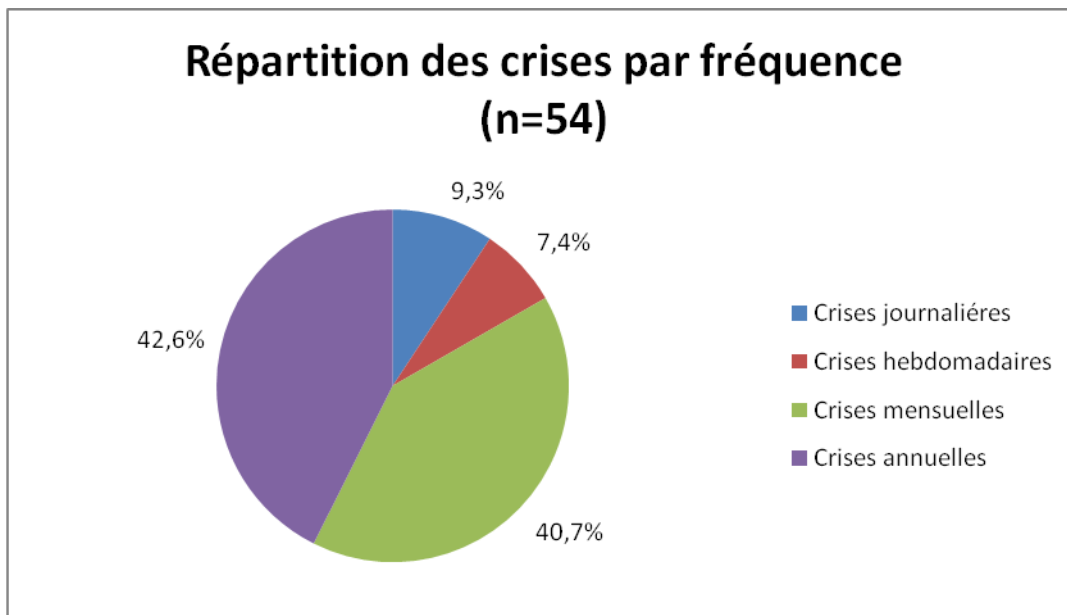


Figure 17: Répartition des crises selon la fréquence (n=54)

Pour évaluer l'efficacité du Valproate de sodium dans le traitement des différents types de crises épileptiques, nous avons tracé la courbe montrant la variation de la moyenne du nombre de crises par mois en fonction du temps (visites effectuées durant 5 ans).

La figure 18 illustre l'évolution de la moyenne de nombre de crises par mois durant 5 ans de traitement par le valproate de sodium.

NB : Vu l'hétérogénéité des délais entre les visites chez les patients, nous avons utilisé le rapport: nombre de crises/nombre de mois.

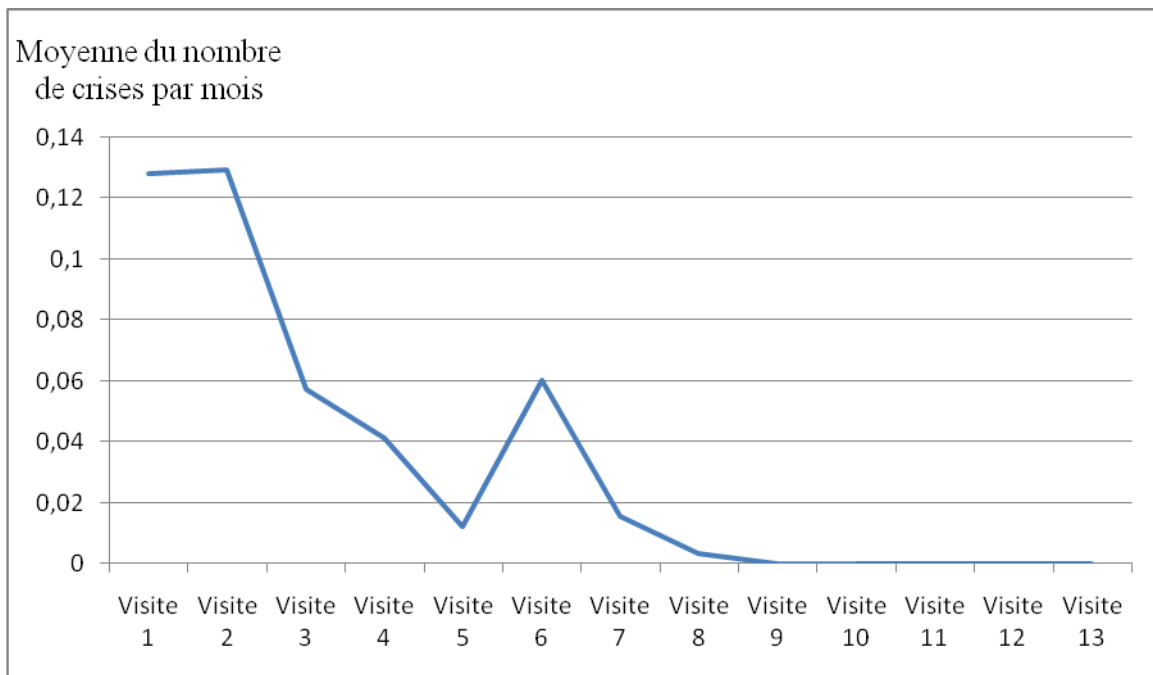


Figure 18: Courbe montrant l'évolution de la moyenne du nombre de crises par mois durant 5 ans de traitement par le valproate de sodium

Afin de faire une comparaison entre l'action du valproate de sodium sur les crises généralisées et son action sur les crises partielles, nous avons tracé les deux courbes montrant les variations de la moyenne de nombre de crises par mois en fonction du temps des deux types de crises (Voir figure 19).

Nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative entre les deux groupes des crises : $P > 0,05$.

Moyenne du nombre
de crises par mois

$P > 0,05$

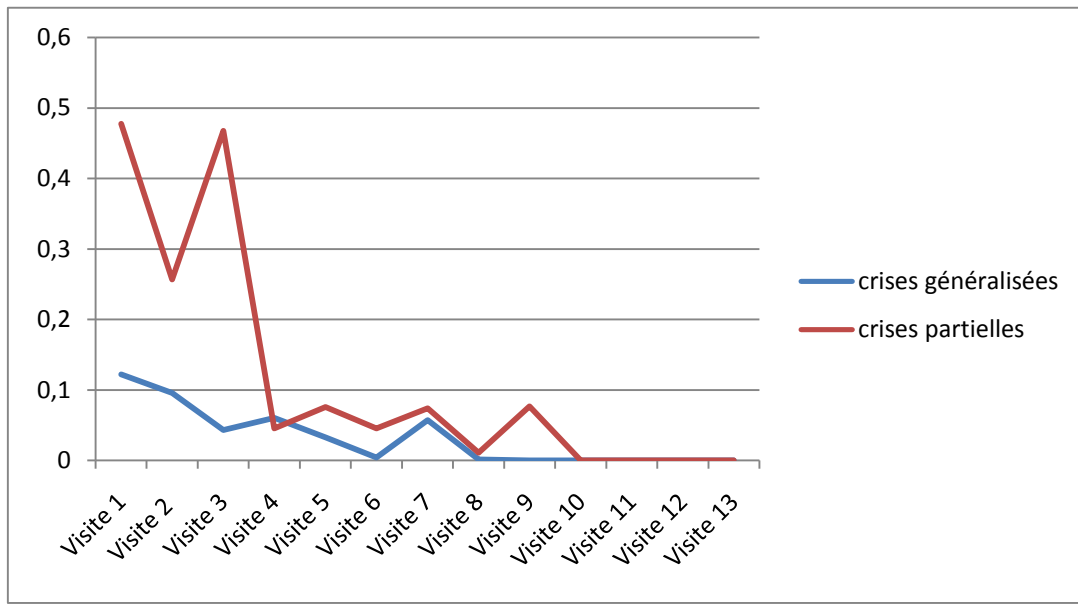


Figure 19: Comparaison de variations de moyenne de nombre de crises par mois entre les crises généralisées et les crises partielles

Les crises généralisées tonicoloniques étaient majoritaires dans cette étude avec 53,5% du total des crises généralisées et avec 42,6% du total des crises présentées par la population d'étude.

La figure 11 résume la variation de la moyenne de nombre de ces crises par mois durant les cinq ans du traitement par le valproate de sodium.

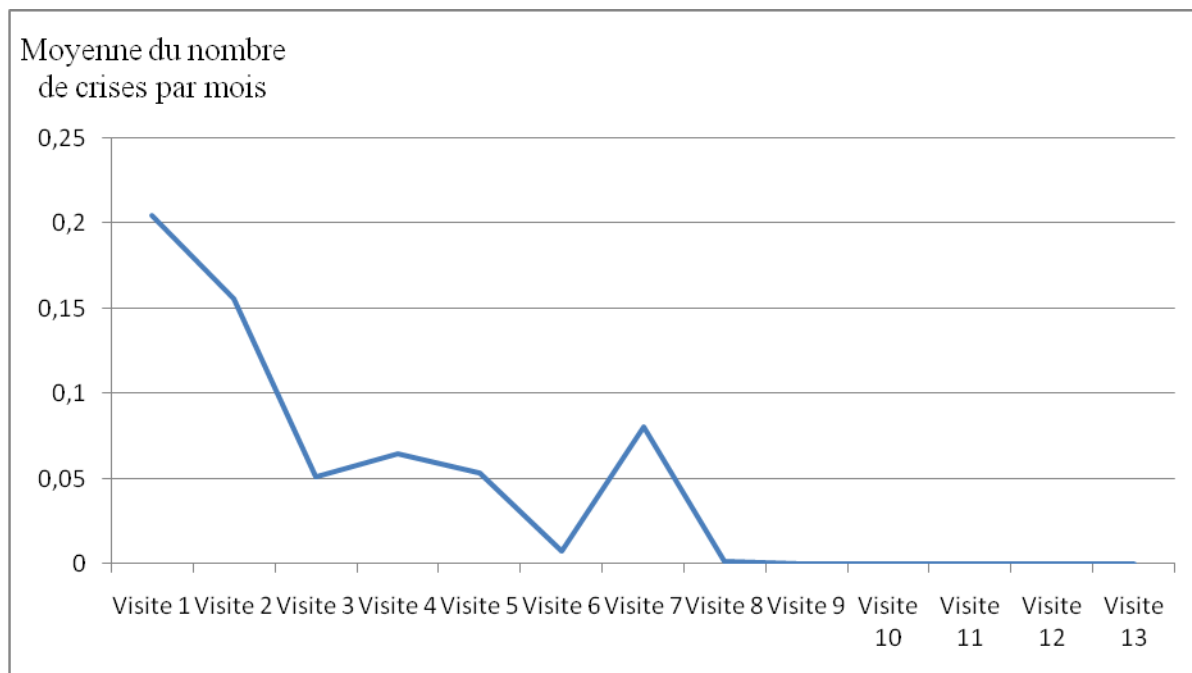


Figure 20: Variation de la moyenne du nombre de crises généralisées tonico-cloniques par mois

4/Description des épilepsies et des syndromes épileptiques

L'épilepsie myoclonique juvénile était la forme d'épilepsie la plus représentée avec un nombre de 19 patients, soit (35,2%) de la population d'étude, suivie de l'épilepsie généralisée non précisée présentée par 9 patients ce qui correspond à 20,4%, et l'épilepsie généralisée tonico-clonique avec un nombre 8 patients, soit (14,8%). La figure 15 montre la répartition des différents types d'épilepsie.

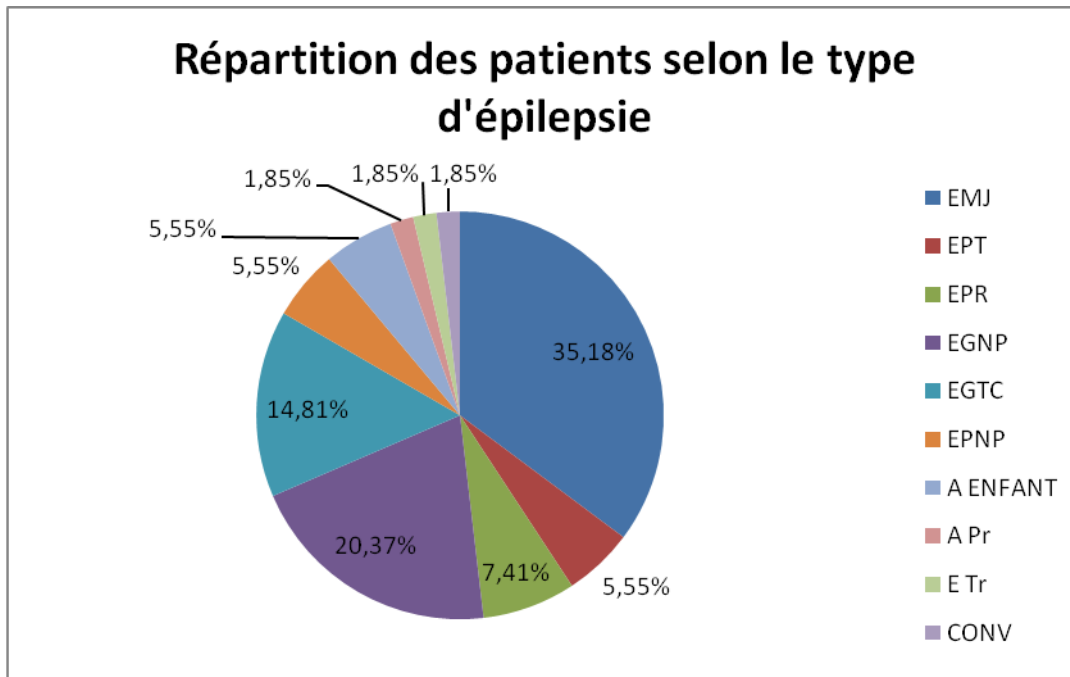


Figure 21: Répartition des patients par types d'épilepsie

- EMJ : Epilepsie myoclonique juvénile
- EPT : Epilepsie partielle d'allure temporale
- EPR : Epilepsie à paroxysme rolandique
- EGNP : Epilepsie généralisée non précisée
- EGTC : Epilepsie généralisée tonico-clonique
- EPNP : Epilepsie partielle non précisée
- A ENFANT : Absence d'enfant
- E Pr : Epilepsie primaire
- E Tr : Epilepsie tardive
- CONV : Convulsions

Vu la prédominance de l'épilepsie myoclonique juvénile dans la population d'étude, nous avons suivi l'évolution de la moyenne de nombre de crises par mois chez les patients ayant présentés ce type d'épilepsie, ainsi nous avons obtenu le tracé de la figure 22.

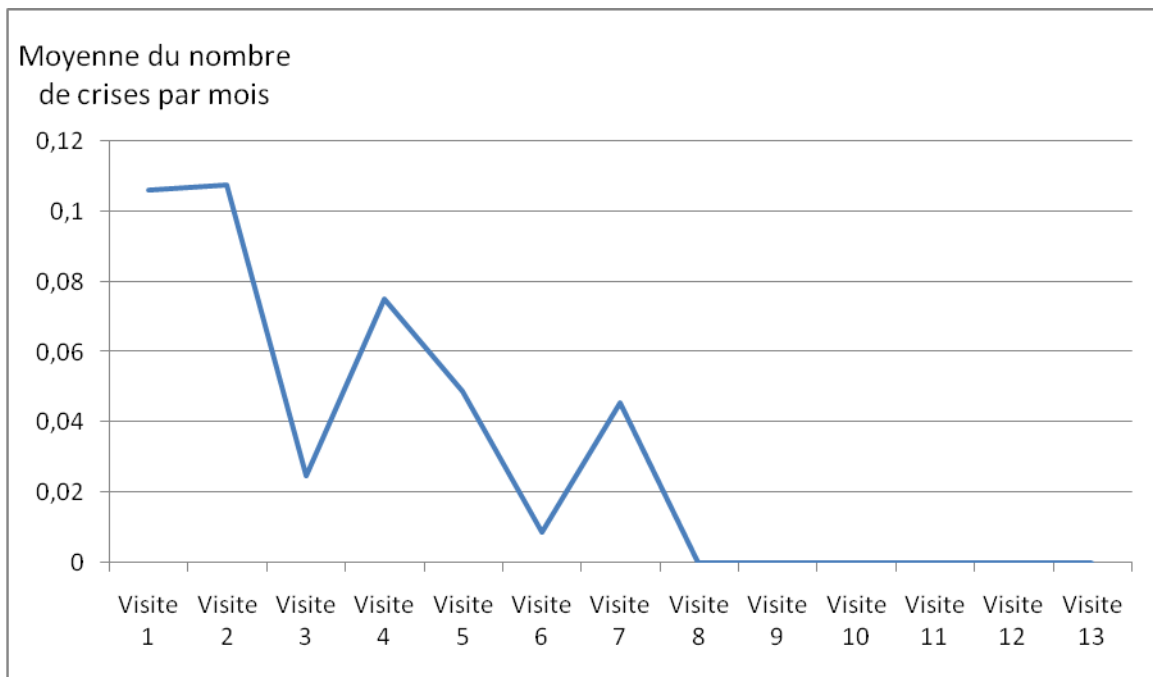


Figure 22: Variation de la moyenne de nombre de crises par mois durant 5 ans chez les patients ayant une épilepsie myoclonique juvénile

5/ Description du traitement

D'après notre étude, nous avons constaté que la monothérapie (traitement par le valproate de sodium seul) a été utilisée dans 87% des cas et la bithérapie dans 12% des cas (figure 23).

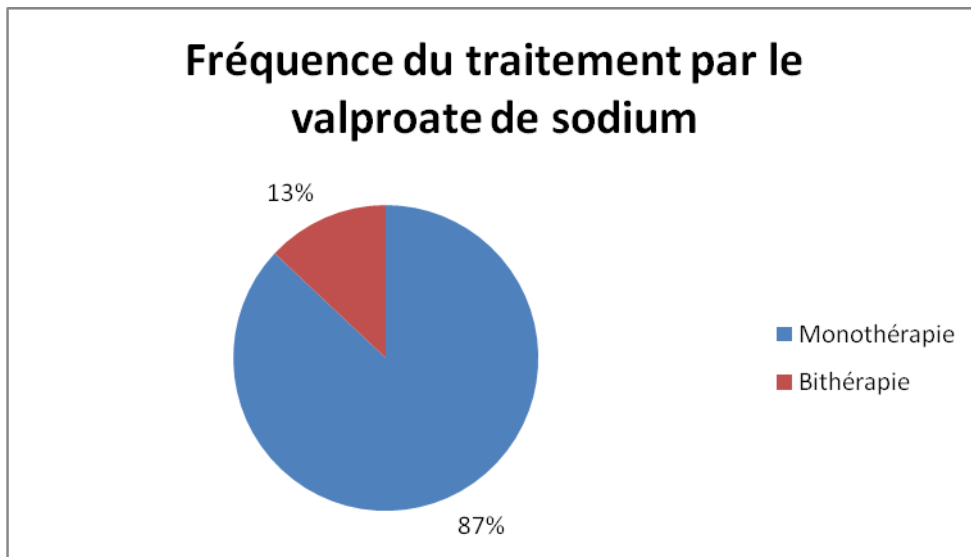


Figure 23: Fréquence d'utilisation du valproate de sodium en monothérapie ou en bithérapie

VI/ DISCUSSION

1/ Données sociodémographiques

1-1 / le sexe

Une légère prédominance féminine (53,7%) a été notée, le sexe ratio était de 1,16. A l'échelle nationale, il est noté une nette prédominance masculine (Kissani et al. 2001) [65].

La répartition selon le sexe était identique d'après une étude faite en Mauritanie par M. Diagana et al. (2004) [66].

Plusieurs enquêtes dans les pays industrialisés se concordent avec nos résultats et ont noté l'absence de différence entre les sexes (Joensen 1986, Olafsson et al. 1996, Oun et al. 2003, Sander et al. 1998, forsgren et al. 1996).

Diverses hypothèses biologiques ont été évoquées pour expliquer ce déséquilibre lié au genre depuis les hormones sexuelles féminines, le métabolisme calcique, ainsi qu'une différence d'exposition à certains facteurs étiologiques comme un risque accru de traumatismes crâniens chez les hommes [67].

1-2 / l'âge

L'âge moyen était de 27,6 ans avec des extrêmes allant de 11 ans à 60 ans, ce résultat est en conformité avec une étude (épilepsie en zone tropicale démunie) faite en 2003 par Pierre Marie Preux qui a trouvé que 50% des épilepsies apparaissent à un âge de plus de 25 ans.

Au Maroc, N. Kissani et al. (2001) ont trouvé que les âges de 12 ± 5 ans pour l'année 1987 et 13 ± 5 ans pour l'année 1994 ont été les plus représentés dans la population des patients épileptiques [65]. En Tunisie, Attia-Rhomdane et al. (1993) ont trouvé que 35,5% des patients étaient âgés de 10 à 19 ans [68].

L'âge moyen des patients atteints d'épilepsie était de 24,1 années ($\pm 16,5$ années) dans une étude réalisée par M. Diagana et al. (2004) en Mauritanie [66].

1-3/ Situation familiale

Le pourcentage des patients célibataires était de 75,9%, contre 24,1% des patients mariés, ce résultat est justifié par le fait que plus de 60% des patients de la population d'étude avaient un âge compris entre 10 ans et 29 ans.

1-4/ Origine géographique

Les patients venant de Salé et de Rabat étaient majoritaires, avec respectivement 38,9% et 35,2%, ce résultat peut être justifié par la proximité des deux hôpitaux où nous avons réalisé notre étude.

2 / Antécédents d'épilepsie familiale

Les antécédents d'épilepsie familiale ont été observés chez 7,4% des cas, ce qui conforte les hypothèses de l'étiologie héréditaire de cette pathologie dans certains types d'épilepsie.

3/ Examens paracliniques

L'électroencéphalogramme (EEG) était le moyen de diagnostic le plus subi par nos patients avec 85,2%. L'étude ayant été réalisée au Maroc par Kissani et al. (2001) a montré que l'EEG était contributif au diagnostic d'épilepsie chez

52,6% des cas en 1987, et chez 65,9% des cas en 1994 [65]. En effet cet examen est très important pour la confirmation, pour le suivi évolutif et la classification syndromique des épilepsies. Son coût est également accessible, ce qui n'est pas le cas pour le scanner cérébral et l'IRM qui coûtent beaucoup plus cher et qui ne sont pas nécessaires pour l'exploration de certaines épilepsies dites idiopathiques.

4/ Les crises

4-1/ Age de début des crises

L'âge moyen de début de crises pour notre population d'étude était de 12,7 ans, ce résultat peut être expliqué par la prédominance de l'épilepsie myoclonique juvénile (35,18%) dans cette étude.

Dans l'étude faite en Mauritanie par M. Diagana et al. En 2004, près d'un tiers des patients atteints d'épilepsie avaient débuté leurs crises tardivement (entre 10 et 21 ans) [66]. Habituellement le début des crises d'épilepsie s'observe préférentiellement avant l'âge de 10 ans ou après l'âge de 65 ans [69].

4-2/ Caractère généralisé ou partiel des crises

Les crises généralisées étaient le type de crises le plus dominant dans notre étude avec 79,6%, alors que les crises partielles ont été présentées par 20,4% des cas. D'après une étude faite en Mauritanie en 2004 par M. Diagana et al. Les crises généralisées étaient observées en 75% des cas alors que les crises partielles étaient observées en 25% des cas [66].

La prédominance des crises généralisées pourrait s'expliquer par le caractère spectaculaire et relativement dramatique de la crise type grand mal, ce qui incite

davantage les populations à aller plus vite en consultation. Il s'y ajoute également que les crises partielles sont plus difficiles à diagnostiquer, certaines d'entre elles peuvent même passer inaperçues, retardant alors le diagnostic et la consultation du patient. Cependant ce sont les crises partielles qui sont les plus fréquentes dans la littérature, en effet dans les pays industrialisés, il est rapporté 1/3 de crises généralisées pour 2/3 de crises partielles [70].

4-3/ les crises généralisées

Après avoir réparti les différents types des crises généralisées, nous avons constaté que 53.5% des crises généralisées étaient sous forme des crises généralisées tonico-cloniques.

Les crises généralisées tonico-cloniques ont été présentées par 42,6% des cas.

Au Maroc, ces crises ont été les plus fréquentes en 1987 et 1994; environ les 3/5 pour les deux années [65]. D'autres études ont donné des résultats similaires (Attia-Rhomdhane et al.) [68] et (Aziz et al.) [71].

4-4/ Types d'épilepsie

L'épilepsie myoclonique juvénile a été observée chez 35,18% des cas, ceci est en accord avec la prédominance des crises généralisées tonico-cloniques caractérisant l'épilepsie myoclonique juvénile.

Kissani et al. (2001) ont trouvé que l'épilepsie myoclonique juvénile et les épilepsies partielles idiopathiques n'ont été observées que chez 8 à 9% des cas [65].

4-5/ Evolution des crises épileptiques sous le valproate de sodium

4-5-1/ En prenant en compte le caractère généralisé ou partiel des crises

D'après notre étude, nous avons constaté la diminution remarquable de la fréquence des crises généralisées durant les cinq ans de traitement par le valproate de sodium, ceci est conforme avec la monographie du valproate de sodium connu par sa meilleure efficacité sur les crises généralisées, comparée à son action sur les crises partielles,

4-5-2 / En prenant en compte les crises généralisées tonicocloniques

La figure 20 a montré que la fréquence des crises généralisées tonicocloniques a diminué de façon progressive et finissent par disparaître vers la neuvième visite.

Le valproate de sodium est très efficace sur les crises généralisées tonicocloniques, mais la disparition des crises n'est obtenue qu'après un certain temps, car la plupart des médecins commencent par les doses minimales requises et augmentent ensuite la posologie progressivement jusqu'à l'obtention d'une posologie adéquate permettant d'avoir la plus faible fréquence possible des crises épileptiques.

4-5-3 / En prenant en compte les crises caractérisant l'épilepsie myoclonique juvénile :

Une diminution progressive des crises (durant les cinq ans de traitement) chez les patients souffrant d'épilepsie myoclonique juvénile, confirme les données de la littérature qui classe le valproate de sodium comme molécule antiépileptique efficace dans le traitement des épilepsies généralisées idiopathiques dont l'épilepsie myoclonique juvénile fait partie. En effet l'étude réalisée par S. Calleja et al, 2001 a montré que le valproate de sodium a contrôlé toutes les crises chez 80% des patients souffrant d'épilepsie myoclonique juvénile [72].

V/ CONCLUSION

L'épilepsie est l'une des rares maladies neurologiques offrant plus de chances de rémission voire de guérison des patients, grâce à un large arsenal thérapeutique allant des médicaments à la chirurgie de l'épilepsie, en passant par la stimulation intracérébrale.

Le valproate de sodium, l'une des molécules antiépileptiques d'ancienne génération est largement prescrite par les neurologues (en raison de la bonne connaissance de l'apport du médicament) au sein du service de neurophysiologie de l'hôpital des spécialités de Rabat (HSR) et de l'hôpital d'Instruction Mohammed V de Rabat.

Notre étude montre qu'il s'agit d'un antiépileptique à très large spectre, actif sur tous les types de crises, surtout les crises généralisées tonico-cloniques. Son efficacité est remarquable dans les épilepsies idiopathiques (exemple l'épilepsie myoclonique juvénile étudiée dans notre travail) qui constituent son indication privilégiée.

L'administration d'un antiépileptique exige une collaboration harmonieuse entre le praticien, le malade et l'entourage familial afin d'obtenir une bonne observance thérapeutique.

La nécessité de poursuivre un traitement épileptique doit régulièrement être remise en question. La décision de l'arrêt doit être prise en commun par le médecin et le patient. La diminution des doses sera progressive avec une surveillance clinique et électroencéphalogramme.

Résumés

Résumé

Titre : Evolution des crises épileptiques, durant cinq ans, chez des patients traités par le valproate de sodium. Etude rétrospective sur 54 patients.

Auteur : Driss Benchafia

Mots clés : Epilepsie, Valproate de sodium, Crises épileptiques, Traitement, Etude rétrospective.

Résumé :

L'épilepsie, considérée comme un problème de santé publique majeur, est aujourd'hui la deuxième maladie neurologique après les migraines. Les études pharmacoépidémiologiques évaluant l'efficacité et la tolérance des antiépileptiques restent rares à l'échelle nationale.

Les objectifs de notre étude étaient : de déterminer les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques des épileptiques traités pendant 5 ans par le valproate de sodium, soit en monothérapie ou en association. Et d'étudier l'évolution des crises épileptiques durant les 5 ans.

Il s'agit d'une étude rétrospective qui a concerné 54 patients suivis dans le service de neurophysiologie de l'hôpital des spécialités de Rabat et le service de neurologie de l'hôpital d'Instruction Mohammed V de Rabat.

Nous avons eu une légère prédominance féminine (53,9%). L'âge moyen des patients était de 27ans et 7 mois. La majorité des patients venaient de Rabat et Salé. 42,6% des patients ont été scolarisés au secondaire, les patients qui n'avaient plus de profession ont présentés 57,4%. Seuls 7,4% des patients ont présenté des antécédents épileptiques. La majeure partie des patients (85,2%) ont bénéficié de l'électroencéphalogramme, l'âge moyen de début de crises était de 12 ans et 8 mois.

Une prédominance des crises généralisées a été notée, avec 79,6% des cas contre 20,4% des crises partielles. L'épilepsie myoclonique juvénile était la forme d'épilepsie la plus dominante avec 35,2%. Le valproate de sodium a été utilisé en monothérapie en 87%, et en association avec d'autres antiépileptiques en 13%.

Selon notre étude, le valproate de sodium a diminué le nombre des crises épileptiques durant cinq ans, surtout les crises généralisées tonico-cloniques, ce médicament est plus prescrit en cas d'épilepsie myoclonique juvénile

Abstract

Title: Evolution of epileptic seizures, during five years, in patients treated with sodium valproate .
Retrospective Study on 54 patients.

Author: Driss Benchafia

Keywords: Epilepsy, sodium valproate, epileptic seizures, treatment, retrospective study.

Summary:

Epilepsy, considered a major public health problem, is today the second neurological disease after the migraines. The pharmacoepidemiologiques studies evaluating the efficacy and safety of antiepileptics remain rare on a national scale.

The objectives of our study were:

To determine the sociodemographic, clinical and therapeutic characteristics of epileptics treated during 5 years by the sodium valproate, either as mono-therapy or in combination and To study the evolution of epileptic seizures during the 5 years.

This is a retrospective study concerning with the 54 patients followed in the service of neurophysiology of the Hospital of the Specialties of Rabat and the neurology ward of the Military Hospital of Statement Mohammed V in Rabat.

We had a slight female predominance (53.9 %). The average age of patients was 27years and 7 months. The majority of the patients came from Rabat and Salé. 42.6 % of the patients were enrolled in secondary school, the patients who had no profession presented 57.4 %. Only 7.4 % of patients presented the background with epilepsy. Most of the patients (85.2%) were benefited by the electroencephalogram and the average age of beginning of seizures was found 12 years and 8 months.

A predominance of generalized seizures was noted with 79.6% of the cases against 20.4% of partial seizures. The juvenile myoclonic epilepsy was the form of epilepsy the more dominant with 35.2%. The sodium valproate has been used as monotherapy in 87% and in combination with other anticonvulsants in 13 %.

According to our study, the sodium valproate has decreased the number of epileptic seizures during five years, especially the tonicoclonic generalized seizures, this medication is most often prescribed in cases of juvenile myoclonic epilepsy.

الملخص

العنوان : تطور نوبات الصرع ، خلال 5 سنوات ، لدى مرضى الصرع المعالجين بالفالبروات

الصوديوم . دراسة استعادية خاصة ب 54 مريضا .

من طرف : إدريس بنشافية

الكلمات الرئيسية : مرض الصرع ، فالبروات الصوديوم ، نوبات الصرع ، علاج ، دراسة

استعادية.

الملخص: يعتبر مرض الصرع مشكلا صحيا عاما كبيرا، باعتباره ثاني مرض عصبي بعد الصداع النصفي. وتبقى الدراسات الدوائية والوبائية التي تسعى إلى تقييم فعالية و تحمل الأدوية المضادة للصرع نادرة على المستوى الوطني .

إن أهداف دراستنا هذه هي : تحديد المميزات السوسيوديمغرافية ، السريرية والعلاجية لمرضى الصرع المعالجين خلال 5 سنوات بواسطة فالبروات الصوديوم (لوحده أو بمعية أدوية أخرى) وكذلك دراسة تطور نوبات الصرع خلال 5 سنوات .

يتعلق الأمر بدراسة استعادية ضمت 54 مريضا متابعين في قسم الفيزيولوجيا العصبية داخل مستشفى الاختصاصات بالرباط وكذا قسم الأعصاب بالمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط .

تحصلنا على نسبة % 53،9 من الإناث ، وقد كان متوسط السن هو 27 سنة و 7 أشهر . أغلبية المرضى أتوا من مدينتي الرباط و سلا، % 42،6 من المرضى لديهم مستوى دراسي ثانوي .

بلغت نسبة المرضى العاطلين عن العمل %4،57 . أما المرضى ذوي أقارب مصابين بمرض الصرع فقد بلغت نسبتهم % 7،4 . استفاد % 85،2 من المرضى من الرسم الكهربائي للدماغ . وقد كان متوسط عمر بدء النوبات هو 12 سنة و 8 أشهر .

وصلت نسبة نوبات الصرع العامة % 79،6 من الحالات مقابل % 20،4 من نوبات الصرع الجزئية . وقد شكل مرض الصرع العضل – رمعي الذي يصيب الأحداث ما نسبته % 35،2 . استعمل فالبروات الصوديوم بشكل فردي في %87 وتم استعماله بمعية أدوية أخرى مضادة للصرع في %13 .

لقد تبين لنا من خلال دراستنا أن فالبروات الصوديوم قد أدى إلى خفض عدد نوبات الصرع خلال 5 سنوات وخاصة النوبات التوتيرية الرمعية العامة ، ويعتبر هذا الدواء الأكثر وصفا في حالة مرض الصرع العضل – رمعي الذي يصيب الأحداث .

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] : Engel., Jr., et al. Are epilepsy classifications based on epileptic syndromes seizures types out dated ? *Epileptic Disord*, 1294-9361 (Print), 2006, 159-160.
- [2] : Robert A. Scott, Samden D. Lhatoo et Josemir W.A.S. Sander- Le traitement de l'épilepsie dans les pays en développement : quelles pistes pour demain ? Article publié en anglais dans *Bulletin of the world Health Organisation* 2001, 97(4): 344-351
- [3] : Dupont S. Traitement de l'épilepsie de l'adulte. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) traité de Médecine Akos, 5-1120-2010
- [4] : Meldrum, B. S., et al. Molecular targets for antiepileptic drug development. *Neurotherapeutics*, 1993-7213 (Print), 2007, 4(1), 18-61
- [5] : Dulac O, Alvarez J-C. Bioequivalence of a new sustained-release formulation of sodium valproate, valproate modified-release granules, compared with existing sustained-release formulations after once or twice-daily administration. *Pharmacotherapy* 2005; 25. (1) :35-41
- [6] : A.Vencent, B.Marc, B.Helder, T .Ludovic. ; Immersion en communauté 2004
- [7] : loiseau et Jaillon, Les epilepsies. Masson, 3^e édition, Paris; 1984.
- [8]: Snow RW, William RE, Roger JE, Man'al VO, Peshu N. The prevalence of epilepsy among a rural Kenyan population. *Trop Geogr Med* 1994;46: 175-9.
- [9] : Pilard M, Brosset C, Junod A. Les représentations sociales et culturelles de l'épilepsie. *Med Afr Noire* 1992; 39: 652-7
- [10]: Berg et al, The recent report from the International League Against Epilepsy, 2010
- [11] : Commission on Epidemiology and prognosis ILAE, 1993
- [12] : L.Ginsberg. Neurologie clinique Edition maloine 8^e édition 2006 traduit de la 8^e édition anglaise par Serge Perlman) (Partie 2 maladies neurologiques chapitre 10 page 91.

- [13] : Alvarez et al., 2007
- [14] : Mchugh, J.C et al _2008,Picot , M.C.,et al 2008
- [15] : Dounia Z. Mseffer, Zoom sur l'épilepsie, « Santé Maghreb », Edition électronique, 13/11/2007
- [16] : Dravet C. Roger-(1980) « Problème médico-sociaux de l'épilepsie » Cahier. Med, 5 : 877-880
- [17] : Bernard Esambert Recherches et Perspectives - Novembre 2010-N°3
- [18] : Wilkinson, 1999
- [19] : Auguste., et al.-2005, Engel .Jr, et al,-
- [20] : Gastaut H. Dictionnaire de l'épilepsie, partie 1: définitions, Genève, Organisation Mondiale de la santé ,1973 .
- [21] : <http://www.atih.santé.fr>
- [22] : Coeytaux A, Jallon P. Des difficultés de définir et de classifier l'état de mal épileptique. Neurophysiol Clin 2000; 30 : 133-8.
- [23] : Walker M. Status epilepticus : an evidence based guide. BMJ 2005; 331: 673-7.
- [24] : Shorvon ,1994
- [25] : Navarro et al. 2009
- [26] : Chauvel et al ., 1995
- [27] : Thomas et al.1992
- [28] : Treiman et al., 1990
- [29] : Annegers et al. 1980, Annegers et al. 1998
- [30] : Salazar et al. 1995, Eftekhar et al. 2009

- [31] : Chen et al. 2009
- [32] : Christensen et al.2009
- [33] : Burn et al .1996, Strzecznyk et al.2010
- [34] : De Reuck et Van Maele 2010
- [35] : Commission on Tropical Disease of the International League Against Epilepsy
- [36]: Ngoungou et al .2006, Ngoungou et Preux 2008
- [37] : M.Diagana et al.2006
- [38] : Garcia et al. ,2006 ; Rajshekhan et al, 2003
- [39] : Sugawara T., Mazaki-Miyazaki E., Shimomura J., Fujiwara T., Hamano S., et al. Frequent mutations of SCN1A in severe myoclonic epilepsy in infancy. *Neurology* 2002; 58 : 1122-1124
- [40] : Cossette P., Liu L., Brisebois K., Dong H., Lortie A., Vanasse M. , et al. Mutation of GABA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 2002 ; 31 : 184-189
- [41] : C.Dumont, J-F.Roche /*Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence* 57(2009) 404-411
- [42] : Derambure P. *Epilepsie et comorbidités : les crises symptomatiques aigue*. In : *Epilepsies (traité de Neurologie)*.Ed Pierre Jallon. Edition Doin ; 2007 .p.171_8.
- [43] : Thomas et Arzimanoglou 2001, Annegers 2004, Beghi 2008
- [44] : Wirrell EC. Proonostic significance of epilepti-form discharges in newly diagnosed epileptic disorders. *J Clin Neurophysiol* 2010;27: 239-48
- [45] : Silverstein et Jensen 2007
- [46] : Diagana et al .2005a

- [47] : ILAE Commission Report 1997
- [48] : Gaillard et al. 2009
- [49]: Baumgartner C, Hrsg .Handbuch der Epilepsien. Wien, New York : Sringer ; 2001
- [50] : Specht U. Medikamenten Compliance bei Epilepsie. Nerven-azrt 2008 Jan31 [Epub ahead])
- [51]: Johannessen Landmark C, Johannessen SI. Pharmacological management of epilepsy : recent advances and future prospects . Drugs 2008 ;68 :1925-39
- [52]: la presse Médicale Référence tome 36 >n°2>septembre 2007 > cahier 2
- [53] : Clemenceau S, Adam C, Carpentier A, Dupont S, Baulac M, Philippon J. Chirurgie de l'épilepsie. Etat actuel. Presse Med 2000 ;29 :619-24.
- [54] : les traitements chirurgicaux de l'épilepsie. Neurochirurgie 2008 ; 54 :117-502
- [55] : Proceeding of the Consensus Conference on Management of Drug Partial Epilepsy. 3-4 March 2004,Rev Neurol(Paris) 2004 ;160 :5S11-428
- [56] : 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 :1069-77
- [57] : Semah F, Picot MC, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B et al. Is the underlying cause of epilepsy a major factor for recurrence? Neurology 1998; 51:1256-62
- [58] : Chkhenkeli S,Chkhenkeli I. Effects of therapeutic stimulation of nucleus caudatus on epileptic electrical activity of brain in patients with intractable epilepsy. Stereotact Funct Neurosurg 1997 ; 69 : 221_4
- [59] : Handforth A, DeGiorgio CM,Schachter SC,Uthman BM,Naritoku DK, Tecoma ES, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures a randomized active-control

trial. *Neurology* 1998;51:48-55)(Schachter SC, Saper CB .Vagus nerve stimulation *Epilepsie* 1998 ;39 :677-86

[60] : Ndiaye N. Evaluation du traitement de l'épilepsie de l'enfant à propos de 160 cas vus au service de neurologie de CHU de fann et à l'hôpital d'enfant Albert Royer. Thèse Med, Dakar, 2008, n° 90

[61] : Maalouf, et al. 2007, Bough et Rho 2007,Huang et McNamara. 2006, Hartman, et al. 2007, Bough, et al. 2007

[62] : Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS,Perucca E.Antiepileptic drugs .Philadelphia :Lippincott-Williams and Wilkins ;2002

[63] : Société de langue française. Elsevier SAS. Doi : 10.1016/j. reurg. 2008 .09.024

[64] : P Thomas. Elsevier, Paris, 1999

[65] : kissani et al. Comparaison du profil des patients épileptiques au Maroc à plusieurs années d'intervalle. *Epilepsies*. Volume13, 251-8, Octobre-Novembre-Décembre 2001.

[66] : M. Diagana et al. 2004.

[67] : Hauser et al. 1996. Miskov 2009

[68] : Attia-Romdhane N, Mrabet A, Ben Hamid AM. Prevalence of epilepsy in Kelibia, Tunisia. *Epilepsia* 1993 ; 34 : 1028-1032.

[69] : Tekle-Haimanot R, Forsgren L, Abebe M, Gebre-Mariam A, Heijbel J et al. – Clinical and electroencephalographic characteristics of epilepsy in rural Ethiopia: a community-base study. *Epilepsy Res*, 1998, 7, 230-239

[70] : Sander et Shorvon, 1987, Forsgren, 1992, Hurt et Shorvon, 1995

[71] : Aziz H, Ali S.M, Frances P, Khan I, Hassan KZ. Epilepsy in Pakistan: a population-based epidemiologic study. *Epilepsia* 1994 ; 35 : 950-958

[72] : S. Calleja et al. Evolution of juvenile myoclonic epilepsy treated from the outset with sodium valproate, 2001.

Annexes

Etat de mal : Oui Non Type :

Fréquence avant admission :

Examen complémentaire : EEG TDM IRM

Type d'épilepsie :

<i>Syndrome identifiable</i>	<i>oui</i>	<i>non</i>
<i>Epilepsie focale idiopathique</i>		
<i>Epilepsie focale symptomatique</i>		
<i>Epilepsie focale cryptogénique</i>		
<i>Epilepsie focale familiale</i>		
<i>Autosomique dominante</i>		
<i>Epilepsie généralisée idiopathique</i>		
<i>Epilepsie myoclonique progressive</i>		
<i>Encéphalopathie épileptique</i>		
<i>Epilepsie reflexe</i>		

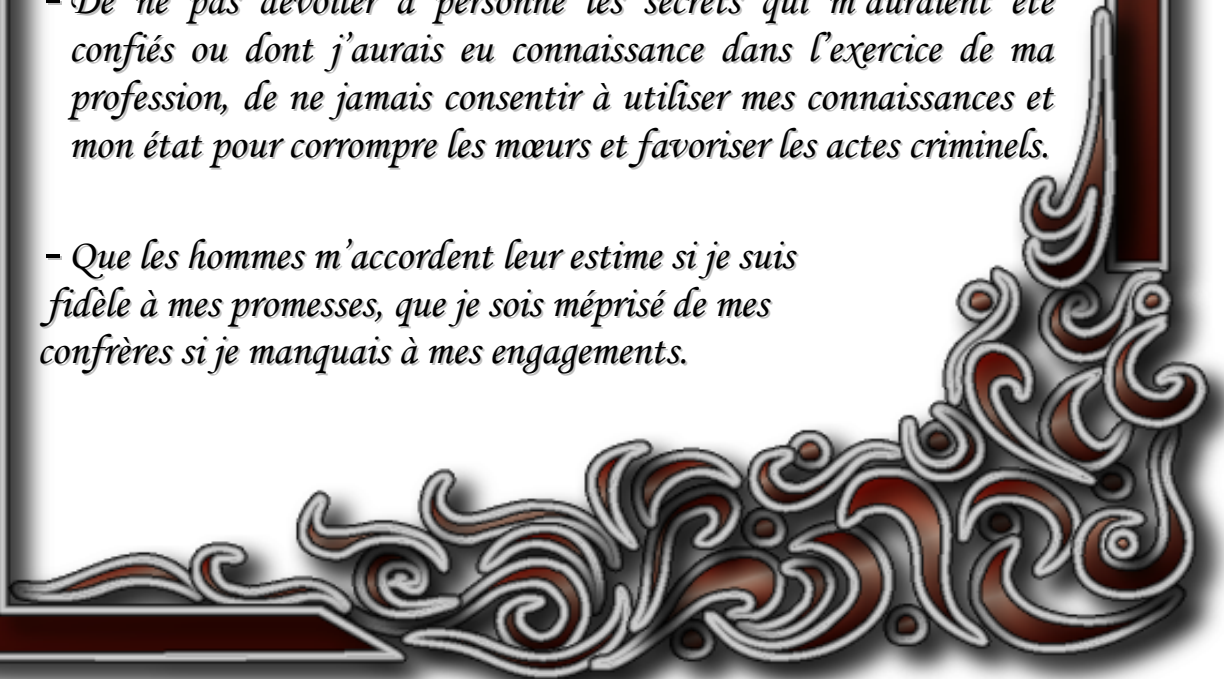
Suivi du traitement par le Valproate de sodium :

Date	Nombre de crises/mois	Doses /observations	Examens et biologie

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

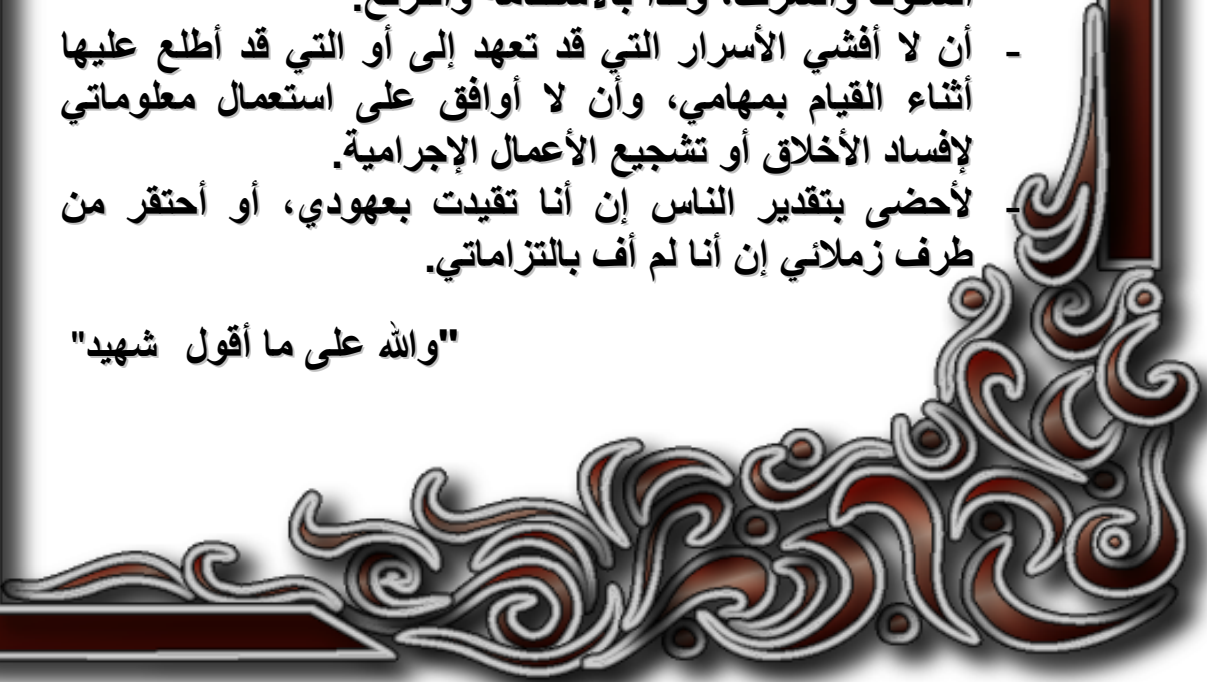
قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيًا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



أطروحة رقم: 74

سنة: 2011

أطروحة : تطور نوبات الصرع ، خلال 5 سنوات ، لدى مرضى الصرع المعالجين بفالبروات

الصوديوم: دراسة استعادية خاصة ب 54 مريضا.

قدمت ونوقشت علانية يوم: 11/07/2011

من طرف

السيد: إدريس بنشافية
المزداد بتاريخ: 07 غشت 1984 بالخميسات

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الرئيسية: مرض الصرع ، فالبروات الصوديوم ، نوبات الصرع ، علاج ، دراسة استعادية

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: جمال توفيق
أستاذ في الكيمياء العلاجية

مشرف

السيد: يحيى الشراح

أستاذ في علم الصيدلة

السيد: أحمد بورزة

أستاذ في علم الأعصاب

السيد: مولاي العباس فوزي

أستاذ في علم الصيدلة

أعضاء

}