



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2022

Thèse N°193

Médicaments antiépileptiques au Maroc : Enquête auprès des professionnels et recommandations

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 27/05/2022

PAR

Mme. Wafa HROUCH

Née Le 16 Septembre 1990 à Er-Rachidia

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES

Epilepsie – Antiépileptiques – Disponibilité – Coût
Pays en développement – Déficit thérapeutique

JURY

Mme. N. LOUHAB

Professeur de Neurologie

PRESIDENTE

Mme. N. ADALI

Professeur de Neurologie

RAPPORTEUR

Mr. M. CHRAA

Professeur de Neurologie

JUGE

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك التي
أنعمت عليّ وعلى والديّ وأن أعمل
صالحاً ترضاه وأصلح لي في ذريّتي إني
تبت إليك وإني من المسلمين"

صدق الله العظيم

سورة النمل

الآية 19



Serment d'Hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession
médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service
de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur
sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de
mes malades sera mon premier but.*

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les
nobles traditions de la profession médicale.*

Les médecins seront mes frères.

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune
considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir
et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa
conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales
d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux affaires pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Vice doyen chargé de la Pharmacie : Pr. Said ZOUHAIR
Secrétaire Général : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGU

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato– orthopédie	ELOMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie– réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie– obstétrique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie– obstétrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHRI Anass	Histologie–embryologie cytogénétique
ADALI Imane	Psychiatrie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie

AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	GHOUNDALE Omar	Urologie
AISSAOUI Younes	Anésthésie– réanimation	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	HAROU Karam	Gynécologie– obstétrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie– obstétrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT SAB Imane	Pédiatrie	JALAL Hicham	Radiologie
ALJ Soumaya	Radiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AMAL Said	Dermatologie	KHALLOUKI Mohammed	Anésthésie– réanimation
AMINE Mohamed	Epidemiologie clinique	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMMAR Haddou	Oto–rhino– laryngologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo– phtisiologie	KISSANI Najib	Neurologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRATI Khadija	Gastro–entérologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie– virologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie– obstétrique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie– obstétrique	LOUHAB Nissrine	Neurologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie générale

BELKHOUS Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie générale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENHIMA Mohamed Amine	Traumato-orthopédie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie-réanimation
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique	MSOUGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie-chimie	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-vasculaire	NARJIS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUAT Aicha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BSISS Mohammed Aziz	Biophysique	OUBAHA Sofia	Physiologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohammed	Hématologie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Laila	Biochimie-chimie	QAMOUISS Youssef	Anesthésie-réanimation

CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAROUASSI Youssef	Oto-rhino- laryngologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anésthésie- réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anésthésie-réanimation
ELAMRANI Moulay Driss	Anatomie	SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SARF Ismail	Urologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie générale	SORAA Nabila	Microbiologie-virologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	TAZI Mohamed Illias	Hématologie clinique
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anésthésie-réanimation
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie-virologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anésthésie-réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZOUHAIR Said	Microbiologie

EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZYANI Mohammad	Médecine interne
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardio- vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie-embryologie- cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo-phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	LAFFINTI MahmoudAmine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie-réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	MARGAD Omar	Traumato-orthopédie
ARABI Hafid	Médecine physiqueet réadaptation fonctionnelle	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie
ARSALANE Adil	Chirurgie thoracique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELBACHIR Anass	Anatomie pathologique	NADER Youssef	Traumato-orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie-réanimation	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie réparatrice et plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	RHARRASSI Issam	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	SEDDIKI Rachid	Anesthésie-réanimation

EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie–virologie	SERGHINI Issam	Anesthésie–réanimation
EL MEZOUARI El Mostafa	Parasitologie–mycologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
ESSADI Ismail	Oncologie médicale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie–réanimation
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique
HAMMOUNE Nabil	Radiologie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Psychiatrie	EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	EL–QADIRY Rabiya	Pédiatrie
ABDELFTTAH Youness	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Chirurgie générale
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	FDIL Naima	Chimie de coordination bio–organique
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	FENANE Hicham	Chirurgie thoracique
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	GEBRATI Lhoucine	Chimie physique
AHBALA Tariq	Chirurgie générale	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
AIT ERRAMI Adil	Gastro–entérologie	HAJJI Fouad	Urologie
AKKA Rachid	Gastro–entérologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	IDALENE Malika	Maladies infectieuses
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	KHALLIKANE Said	Anesthésie–réanimation
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LACHHAB Zineb	Pharmacognosie

AZIZI Mounia	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAMRANI HANCHI Asmae	Microbiologie– virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	JALLAL Hamid	Cardiologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	MAOUJOUD Omar	Néphrologie
BELLASRI Salah	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	MILOUDI Mouhcine	Microbiologie–virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENCHAFAI Ilias	Oto– rhino– laryngologie	MOULINE Souhail	Microbiologie–virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BENYASS Youssef	Traumatologie– orthopédie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	RAGGABI Amine	Neurologie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	REBAHI Houssam	Anesthésie–réanimation
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RHEZALI Manal	Anesthésie–réanimation
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie–réanimation
DAMI Abdallah	Médecine légale	SALLAHI Hicham	Traumatologie– orthopédie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	SAYAGH Sanae	Hématologie

DOUIREK Fouzia	Anesthésie réanimation	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
DOULHOUSNE Hassan	Radiologie	SBAI Asma	Informatique
EL-AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL AMIRI Moulay Ahmed	Chimie de coordinationbio-organique	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	WARDA Karima	Microbiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	YANISSE Siham	Pharmacie galénique
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie-mycologie	ZIRAOUI Oualid	Chimie thérapeutique
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie	ZOUITA Btissam	Radiologie
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-vasculaire
ELOUARDI Youssef	Anésthésie-réanimation		

LISTE ARRETEE LE 03/03/2022



DEDICACES



Je dois avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenu durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec grand amour, respect et gratitude que je dédie ce modeste travail comme preuve de respect et de reconnaissance :



À Dieu, Tout puissant, le très miséricordieux, Qui m'a guidé dans le bon chemin, Louanges et remerciements

Je dédie cette thèse à

A MON TRÈS CHER PÈRE HROUCH Mustapha

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as su m'inculquer le sens de l'intégrité, de l'honnêteté et du perfectionnisme dans tout ce que je fais. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Que le Dieu tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal. Je t'aime

A MA TRÈS CHÈRE MÈRE : MAZOUZ Mímouna

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu as su m'apprendre à avoir confiance en moi face aux difficultés de la vie, tu m'as comblé avec ta tendresse et ton affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour. Je t'aime

**A MES TRÈS CHÈRES SŒURS HROUCH Safa, HROUCH
Lamia et HROUCH Nida**

Mes mots ne seraient jamais à la hauteur de l'amour et l'affection que vous m'avez témoignée tout au long de mes études. J'aimerais vous exprimer toute ma gratitude et ma reconnaissance. Cette dédicace serait pour moi, la meilleure façon de vous honorer et vous montrer à quel point vous avez été magnifique. Je vous remercie pour le soutien que vous m'avez apporté. Je vous aime

**A MON TRÈS CHÈR ONCLE HROUCH Haddou (baba
Haddou) ET A SON AIMABLE EPOUSE Martine**

Les mots ne suffiront pas pour décrire le rôle capital que vous avez joué et ce que vous représentez dans ma vie. J'ai le grand plaisir de vous dédier ce travail, je vous remercie pour votre soutien, et pour tout ce que vous avez fait pour moi. Que Dieu vous apporte santé, bonheur et satisfaction. Je vous aime

**A MONSIEUR Baba Mohammed Amine, enseignant et
coordinateur de l'option santé mentale à ISPITS d'Agadir**

Je tiens à vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi, de m'avoir transmis votre savoir, je suis et je vous serais reconnaissante pour toute l'aide que vous m'avait apporté durant cette thèse, pour tous vos précieux conseils, et pour votre bienveillance. Je vous remercie pour tout.

**A tous les résidents du service de Neurologie du CHR
HASSAN II D'AGADIR**

Je vous remercie pour votre soutien, vos encouragements, et pour votre bienveillance.



REMERCIEMENTS



À notre maître et Présidente de thèse

Professeur N. LOUHAB

Je ne vous remercierais jamais assez pour le grand honneur que vous m'avez fait en acceptant aimablement de juger et de présider ce prestigieux jury de thèse, vos compétences et votre sens du devoir m'ont toujours énormément marqués. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance, l'assurance de mes sentiments respectueux et ma considération pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

A notre maître et Rapporteur de thèse

Professeur N. ADALI

Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en me confiant la responsabilité de ce travail. Toute ma gratitude s'adresse à vous, cher professeur, pour tout ce que vous avez fait pour moi. J'ai la chance et l'honneur de travailler sous votre supervision et de profiter de l'étendue de votre savoir, bénéficier de votre encadrement a été et restera pour moi source de fierté. Vous avez su me communiquer le désir de toujours offrir le meilleur de moi-même. Votre honnêteté, vos qualités humaines et professionnelles jointes a votre dévouement pour votre profession ont toujours suscité chez moi une profonde admiration. Je vous prie d'accepter le témoignage cher professeur de mon estime et de mon profond respect. Puisse ce travail être a la hauteur de la confiance que vous m'avez accordée.

À notre maître et Juge de thèse

Professeur M. CHRAA

*C'est pour moi un très grand honneur que vous ayez accepté de
siéger parmi cet honorable jury. Permettez-moi de vous
remercier pour votre disponibilité et votre amabilité et
veuillez trouver ici, l'expression de mon profond respect et mes
considérations les plus distinguées.*



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations

AMPA	:	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
AMO	:	Assurance maladie obligatoire
ANAM	:	Agence nationale de l'assurance maladie
AVCI	:	Années de vie corrigées de l'incapacité
CBZ	:	Carbamazépine
EEG	:	Electroencéphalogramme
EME	:	Etat de mal épileptique
ETCG	:	Epilepsie tonico-clonique généralisée
FMPR	:	Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat
GABA	:	Acide gamma-aminobutyrique
IBE	:	International Bureau for Epilepsy
ILAE	:	International League Against Epilepsy
LTG	:	Lamotrigine
LVT	:	Lévétiracetam
MAE	:	Médicaments antiépileptiques
NMDA	:	N-methyl-D-aspartate
OMS	:	Organisation mondiale de la santé
PB	:	Phénobarbital
PDS	:	Paroxysmal depolarisation shift
PED	:	Pays en voie de développement
PHT	:	Phénytoïne
RAMED	:	Régime d'assistance médicale
SNC	:	Système nerveux central
SUDEP	:	Sudden Unexpected Death in Epilepsy
TG	:	Treatment gap
VPA	:	Acide valproïque



TABLEAUX ET FIGURES



Liste des tableaux

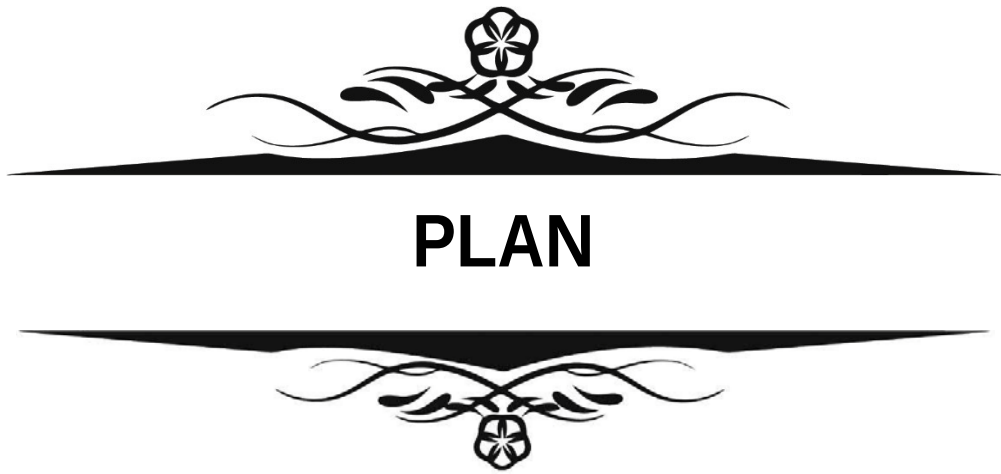
Tableau I	:	Région d'exercice des neurologues
Tableau II	:	Années d'exercices en neurologie
Tableau III	:	Formation spécialisée en épileptologie
Tableau IV	:	Caractéristiques des patients épileptiques suivis
Tableau V	:	Corrélation entre les préférences de prescription et le secteur d'exercice
Tableau VI	:	Corrélation entre les préférences (générique et princeps) et le secteur d'exercice
Tableau VII	:	Corrélation entre la perception du coût des MAE et le secteur d'exercice
Tableau VIII	:	Corrélation entre le secteur d'exercice des neurologues et les formations spécifiques en épileptologie
Tableau IX	:	Corrélation entre les formations spécifiques en épileptologie et la préférence de prescription pour le traitement de l'épilepsie généralisée
Tableau X	:	Principales avancées au sujet de l'épilepsie
Tableau XI	:	Classification des syndromes électrocliniques et autres épilepsies selon l'ILAE, 2010
Tableau XII	:	Mécanismes d'action des MAE de première génération
Tableau XIII	:	Mécanismes d'action des MAE de deuxième génération
Tableau XIV	:	Indications des MAE de première génération
Tableau XV	:	Indications des MAE de deuxième génération
Tableau XVI	:	Synopsis des propriétés pharmacodynamiques des nouveaux MAE
Tableau XVII	:	Principaux effets indésirables des MAE de première génération
Tableau XVIII	:	Principaux effets indésirables des MAE de deuxième génération

- Tableau XIX** : Principales associations déconseillées des MAE de première génération
- Tableau XX** : Principales associations déconseillées des MAE de deuxième génération
- Tableau XXI** : Comparaison entre le nombre d'habitants et le nombre de neurologues par pays, en 2012
- Tableau XXII** : Liste des MAE selon leur disponibilité au Maroc

Liste des figures

- Figure 1** : Répartition des neurologues selon l'âge
- Figure 2** : Répartition des neurologues selon le sexe
- Figure 3** : Secteur d'exercice des neurologues
- Figure 4** : Estimation du remboursement des MAE selon les neurologues
- Figure 5** : Organismes assurant un meilleur remboursement selon les neurologues
- Figure 6** : MAE prescrits en 1ère intention devant une épilepsie généralisée
- Figure 7** : MAE prescrits en 1ère intention devant une épilepsie focale
- Figure 8** : MAE prescrits en 1ère intention devant une épilepsie focale et généralisée combinée
- Figure 9** : Causes de la préférence de prescription des MAE par les neurologues
- Figure 10** : MAE irrégulièrement disponibles au Maroc selon les neurologues
- Figure 11** : Causes de l'approvisionnement irrégulier en MAE selon les neurologues
- Figure 12** : Préférence de prescription entre MAE génériques et princeps
- Figure 13** : Prix actuels des MAE selon les neurologues
- Figure 14** : Indications des MAE en dehors de l'épilepsie
- Figure 15** : MAE à introduire sur le marché Marocain selon les neurologues.
- Figure 16** : Causes de la non disponibilité des nouveaux MAE au Maroc selon les neurologues
- Figure 17** : MAE les plus utilisés par les neurologues pour le traitement de l'EME
- Figure 18** : Ressenti des neurologues par rapport à la prise en charge de l'épilepsie au Maroc.
- Figure 19** : Chronologie de la mise sur le marché des MAE au niveau international
- Figure 20** : Enregistrement intracellulaire sur pièce de résection chirurgicale de cortex épileptique humain

- Figure 21** : Molécule de glutamate
- Figure 22** : Synapse représentant les mécanismes et récepteurs du système excitateur du cerveau
- Figure 23** : Acide gamma-amino butyrique
- Figure 24** : La nouvelle classification de l'ILAE des épilepsies de 2017
- Figure 25** : La nouvelle classification de l'ILAE des types de crises de 2017
- Figure 26** : Nouvel algorithme thérapeutique des EMGTC, 2016
- Figure 27** : Cibles d'action moléculaires des différentes générations d'antiépileptiques sur la voie inhibitrice GABA-ergique et la voie activatrice glutamatergique
- Figure 28** : Carte de la répartition géographique des neurologues au Maroc en 2012
- Figure 29** : Proposition d'un arsenal limité de MAE pour le traitement de l'épilepsie dans les PED



PLAN



INTRODUCTION	01
SUJETS ET METHODES	05
I. Type de l'étude	05
II. Objectifs de l'étude	05
III. Population cible	05
IV. Période et lieu de l'étude	05
V. Méthode d'échantillonnage	05
VI. Collecte des données	05
VII. Variables étudiées	06
VIII. Diffusion du questionnaire:	07
IX. Analyse statistique	07
X. Considérations éthiques	07
RESULTATS	09
I. Caractéristiques sociodémographiques des neurologues	10
II. Caractéristiques des patients épileptiques selon les neurologues	13
III. Prescription, disponibilité et coût des MAE selon les neurologues	15
IV. Corrélation entre les préférences de prescription des MAE et le secteur d'exercice des neurologues	23
V. Corrélation entre les préférences de prescription (générique et princeps) et le secteur d'exercice des neurologues	24
VI. Corrélation entre la perception du coût des MAE et le secteur d'exercice des neurologues	24
VII. Corrélation entre le secteur d'exercice des neurologues et les formations spécifiques en épileptologie	25
VIII. Corrélation entre les formations spécifiques en épileptologie et la préférence de prescription pour le traitement de l'épilepsie généralisée	25
DISCUSSION	26
I. Historique et concepts	27
1. La neurologie au Maroc	27
2. L'épilepsie	27
3. Les MAE	30

II. Physiopathologie de l'épilepsie	33
III. Classification de l'épilepsie	38
IV. Pharmacologie des MAE	48
1. Mode d'action des MAE	48
2. Indications des MAE	41
3. Effets secondaires des MAE	54
4. Interactions médicamenteuses des MAE	57
V. Focus sur les problématiques de prise en charge des épileptiques inhérentes au PED	59
1. Handicap engendré par l'épilepsie	59
2. Prévalence de l'épilepsie dans les PED	59
3. Le déficit thérapeutique : treatment gap	60
4. Les facteurs contribuant au déficit thérapeutique	62
VI. Discussion des résultats	65
1. Caractéristiques des neurologues	66
2. Caractéristiques des patients épileptiques selon les neurologues	69
3. Remboursement des MAE	70
4. Type d'épilepsie fréquemment rencontré dans la pratique des neurologues	72
5. Etat des lieux de la prescription des MAE	73
6. Disponibilité des MAE	75
7. Coût des MAE	78
8. Génériques vs princeps	80
9. Indications des MAE en dehors de l'épilepsie	80
VII. Forces et limites de l'étude	81
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	83
ANNEXES	88

RÉSUMÉS

95

BIBLIOGRAPHIE

102



INTRODUCTION



Les troubles neuropsychiatriques contribuent pour 13,1% à la charge mondiale de morbidité, l'épilepsie représentant à elle seule 0,5% parmi eux [1]. C'est une maladie mondiale dont la répartition est inégale. Tandis que sa prévalence dans les pays occidentaux paraît stable, elle est plus élevée dans les pays à revenu faible. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), il est admis qu'environ 70 millions de personnes en souffrent dans le monde, dont plus de 80% vivraient dans des pays pauvres en ressources, où l'incidence de l'épilepsie est deux à trois fois plus élevée que dans les pays à revenu élevé [2][3]. En Afrique, elle touche plus de 5,4 millions de personnes avec 4,4 millions en Afrique sub-saharienne [4].

Sa prise en charge est basée essentiellement sur l'administration de médicaments antiépileptiques (MAE) qui sont la principale forme de traitement, ils doivent être adaptés au type d'épilepsie, à son étiologie, et au terrain du patient. Avant les années 1970, le pronostic de l'épilepsie demeurait médiocre puisque seulement 20% des patients épileptiques pouvaient espérer une rémission contre 80% aujourd'hui. Mais depuis la découverte des bromures comme premier traitement médical de l'épilepsie par Locock, les MAE n'ont cessé de progresser d'années en années, l'arsenal thérapeutique antiépileptique s'est enrichi de plusieurs MAE qui ont été mis à la disposition des patients, dont 4 molécules classiques qui sont toujours considérées comme des médicaments antiépileptiques (MAE) majeurs, Il s'agit du phénobarbital (PB), de l'acide valproïque (VPA), de la carbamazépine (CBZ) et de la phénytoïne (PHT).

Les nouvelles molécules récemment commercialisées ont changé le champ de la thérapeutique, offrant de meilleures possibilités d'adapter les traitements aux caractéristiques de la maladie épileptiques. Certains de ces nouveaux MAE répondent à un besoin thérapeutique en raison des pharmacorésistances qui existent chez les patients épileptiques et présentent des avantages en termes de tolérabilité liée à de moindres effets secondaires et d'un potentiel d'interaction plus faible [5], Ils sont de plus en plus utilisés dans de nombreux pays, bien qu'ils soient parfois plus coûteux que les MAE anciens. Certains MAE sont également prescrits pour d'autres indications, telles que les troubles psychiatriques, la migraine et la douleur neuropathique [6].

Mais bien qu'elle répond au traitement dans la majorité des cas, l'épilepsie reste le plus souvent non ou mal traitée, en particulier dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Plusieurs études ont rapporté que plus de 90% des personnes atteintes d'épilepsie dans les pays en développement (PED) ne reçoivent pas de traitement approprié [7], un phénomène connu sous le nom de déficit de traitement.

Au Maroc l'épilepsie représente le 2ème motif de consultation en neurologie, sa prévalence est estimée à 1,1% de la population, ce qui doit constituer près de 370 000 épileptiques, et environ 70% de personnes épileptiques n'ont accès à aucun traitement [4]. Cela est dû à de nombreux facteurs notamment le nombre encore réduit des MAE, l'inaccessibilité financière de ceux-ci, leurs approvisionnements inadéquat, la pénurie de personnel de santé qualifié impliqué dans le traitement de l'épilepsie, sans oublier les croyances culturelles et la stigmatisation sociale.

Il n'est pas simple de combler les lacunes en matière de traitement et de réduire le fardeau de l'épilepsie. La disponibilité et le caractère abordable des MAE sont deux facteurs clés qui affectent l'accès des patients au traitement, elles sont également essentiels à la réussite des initiatives de santé publique permettant la prise en charge des personnes épileptiques dans la communauté. Les enquêtes visant à documenter la disponibilité et le coût des MAE sont un élément important dans une telle action.

Les médecins neurologues jouent un rôle primordial, en étant en première ligne de l'offre de soin en matière de prescription des MAE. Nous avons donc mené une enquête auprès des neurologues titulaires en libéral et en public au Maroc, l'objectif étant d'étudier l'état des lieux de la prescription, la disponibilité et le coût des MAE au Maroc, en recueillant leurs attitudes, leurs perceptions et leurs besoins en matières de prise de charge, pour identifier les facteurs limitant une prise en charge optimale de l'épilepsie, et qui pourraient faire l'objet d'éventuelles interventions.

SUJETS ET METHODES

I. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive et analytique, sur un mode déclaratif et anonyme, conduite auprès des médecins neurologues exerçant au Maroc.

II. Objectifs de l'étude :

Le but de cette étude était d'évaluer l'état des lieux de la prescription en général, du coût et de la disponibilité des médicaments antiépileptiques (MAE) au Maroc.

III. Population cible :

Cette étude avait pour cible les médecins neurologues titulaires en libéral et en public exerçant au Maroc.

IV. Période et lieu de l'étude :

Cette étude a été réalisée entre janvier et avril 2022.

V. Méthode d'échantillonnage:

Exhaustif visant tous les neurologues du Maroc, recherchés et contactés via leurs adresses sur les réseaux sociaux et leurs adresses e-mails auprès de la société marocaine de neurologie et par déplacement aux cabinets des neurologues libéraux exerçant sur Agadir.

VI. Collecte des données :

Les informations ont été recueillies à l'aide d'une fiche d'exploitation se basant sur un questionnaire pré-établi et validé.

VII. Variables étudiées :

Nous avons élaboré un questionnaire de 31 questions, soit fermées (question à choix unique ou à choix multiple) soit ouvertes :

- 7 questions visaient à collecter les données personnelles des participants : Sexe, âge, nombre d'années d'exercice, région et secteur d'exercice, ainsi que les éventuelles formations spécifiques en épileptologie.
- 24 questions portaient sur l'évaluation et la perception des neurologues sur les thématiques suivantes :
 - o Le profil des patients épileptiques
 - o Le type d'épilepsie le plus fréquemment rencontré
 - o Le remboursement des MAE par la couverture sociale
 - o Les prix des MAE
 - o Les MAE fréquemment prescrits et les raisons de cette fréquence
 - o L'approvisionnement irrégulier en MAE et ses causes
 - o Les préférences entre MAE génériques et princeps
 - o Les indications des MAE en dehors de l'épilepsie
 - o Les MAE non disponibles au Maroc, dont l'introduction au marché marocain est souhaitable par les neurologues
 - o Leurs propositions pour améliorer la prise en charge de l'épilepsie au Maroc

Le choix de ces questions était basé sur une revue de la littérature.

VIII. Diffusion du questionnaire:

- o Distribution indirecte : le formulaire électronique a été créé via le logiciel Google Forms et distribué en ligne via des adresses e-mails et dans des groupes dédiés aux médecins neurologues sur WhatsApp et Facebook.
- o Distribution directe : les questionnaires ont été distribués directement à certains neurologues exerçant à Agadir en libéral en format papier, vu qu'ils n'ont pas fait de retour par e-mail.

IX. Analyse statistique

Les données collectées ont été saisies sur le logiciel Microsoft office Excel 2019, et analysées en utilisant le logiciel statistique SPSS version 13.

Les variables quantitatives sont présentées en moyenne.

Les variables qualitatives sont présentées en fréquence (pourcentage).

La relation entre les variables qualitatives est présentée à l'aide de test de Ki 2 avec intervalle de confiance (IC) de 95%, et un niveau significatif a été fixé à 0,05.

X. Considérations éthiques :

Nous avons veillé au respect de la confidentialité et à l'anonymat et à l'information claire et éclairée des participants

Il n'y a pas de conflits d'intérêts liés à ce travail.



RESULTATS



I. Caractéristiques sociodémographiques des neurologues :

Le taux de réponse à notre questionnaire était de 34,1 %.

1. Age :

Dans notre étude, la moyenne d'âge des neurologues était de 42.5 ans avec des extrêmes allant 30 à 70 ans (figure 1).

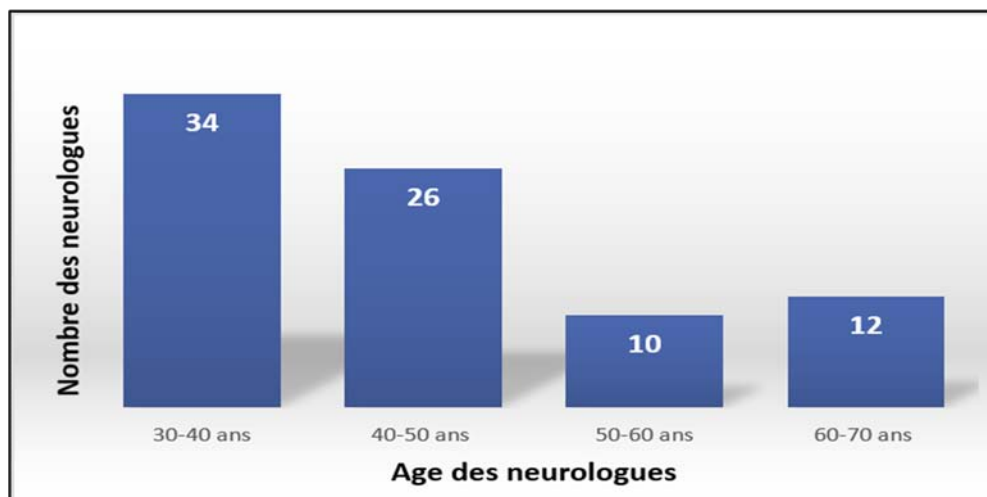


Figure 1 : Répartition des neurologues selon l'âge.

2. Sexe :

On note une prédominance féminine (56,8%), avec un ratio H/F était de 0.7 (figure 2).

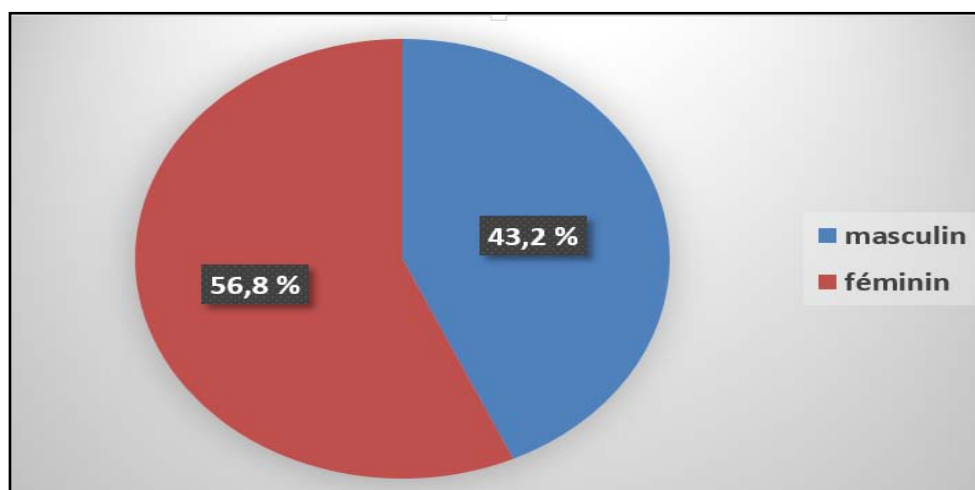


Figure 2 : Répartition des neurologues selon le sexe.

3. Région d'exercice :

La majorité des neurologues exerçaient dans les grandes régions notamment, Rabat-Salé-Kénitra, Fès-Meknès, Casablanca-Settat et Marrakech-Safi. La région de Souss-Massa ne représentait que 8.5% des participants (tableau I).

Tableau I : Région d'exercice des neurologues

Caractéristiques	Nombre	%
Rabat-Salé-Kénitra	17	20,7
Fès-Meknès	15	18,3
Casablanca-Settat	12	14,6
Marrakech-Safi	10	12,2
L'Oriental	8	9,8
Souss-Massa	7	8,5
Tanger-Tétouan-Al Hoceïma	5	6,1
Béni Mellal-Khénifra	3	3,7
Guelmim-Oued Noun	3	3,7
Drâa-Tafilalet	2	2,4
Total	82	100

4. Secteur d'exercice :

Les neurologues du secteur public (56,1%) représentaient la majorité des répondants (figure 3).

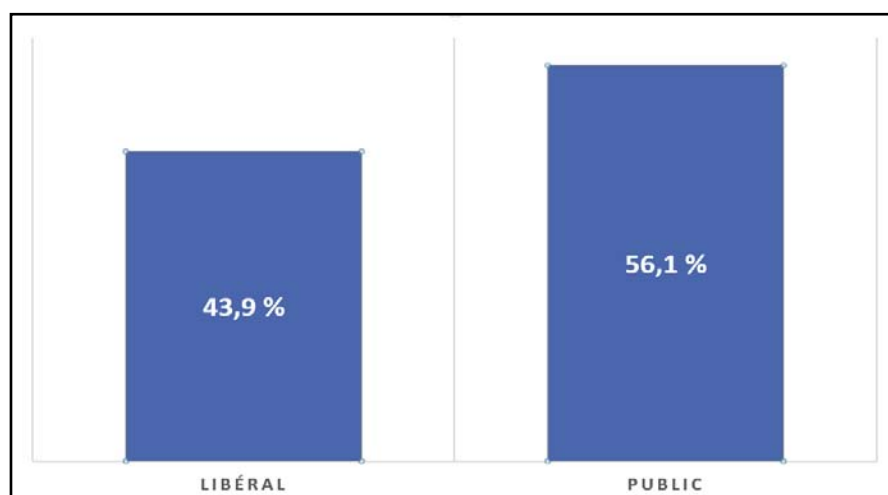


Figure 3 : Secteur d'exercice des neurologues.

5. Années d'exercices en neurologie :

Presque la moitié (48.8%) des répondants avaient exercé la neurologie pendant plus de 10 ans (tableau II).

Tableau II : Années d'exercices en neurologie

Caractéristiques	Nombre	%
Moins de 5 ans	20	24,4
Entre 5 et 10 ans	22	26,8
Plus de 10 ans	40	48,8
Total	82	100

6. Formation spécifique en épileptologie :

La majorité des neurologues (76.8%) avaient bénéficié de formations spécifiques en épileptologie (tableau III).

Tableau III : Formation spécialisée en épileptologie

Caractéristiques	Nombre	%
Oui	63	76,8
Non	19	23,2
Total	82	100

II. Caractéristiques des patients épileptiques suivis selon les neurologues :

- La majorité des patients épileptiques étaient issus d'un milieu urbain, et avaient un niveau d'études primaire à secondaire.
- Presque la moitié des neurologues (45,1%) avaient estimé que leurs patients épileptiques avaient un revenu faible.
- 62,2% des neurologues avaient estimé que les connaissances de leurs patients épileptiques sur la maladie étaient faibles.
- La majorité des neurologues (78%) avaient estimé que moins de la moitié de leurs patients épileptiques seulement auraient eu recours au traitement traditionnel, et que moins de la moitié bénéficiait d'une couverture sanitaire.
- 57,3% des neurologues avaient considéré que le type d'épilepsie le plus fréquemment retrouvé chez leurs patients était l'épilepsie généralisée.

- Le tableau ci-dessous résume les différents résultats :

Tableau IV : Caractéristiques des patients épileptiques suivis

Caractéristiques	Nombre	%
Origine géographique :		
Urbain	61	74,4
Rural	21	25,6
Niveau d'instruction :		
Analphabète	14	17,1
École coranique/enseignement traditionnel	4	4,9
Primaire/secondaire	62	75,6
Revenus des patients :		
Faibles	37	45,1
Moyens	45	54,9
Elevés	0	0
Connaissances sur la maladie :		
Faible	51	62,2
Moyen	29	35,4
Elevée	1	1,2
Recours aux pratiques traditionnelles :		
< 50% des patients	64	78,0
≥ 50% des patients	18	22,0
Existence d'une mutuelle ou assurance maladie :		
< 50% des patients	58	70,7
≥ 50% des patients	24	29,3
Type le plus fréquent d'épilepsie :		
Epilepsie généralisée	47	57,3
Epilepsie focale et généralisée combinée	18	22,0
Epilepsie focale	14	17,1
Non déterminée	2	2,4

III. Prescription, disponibilité et coût des MAE selon les neurologues :

1. Remboursement des MAE :

La majorité des neurologues (64.6%) ont estimé que le remboursement des MAE par les organismes de couverture médicale était insuffisant (figure 4).

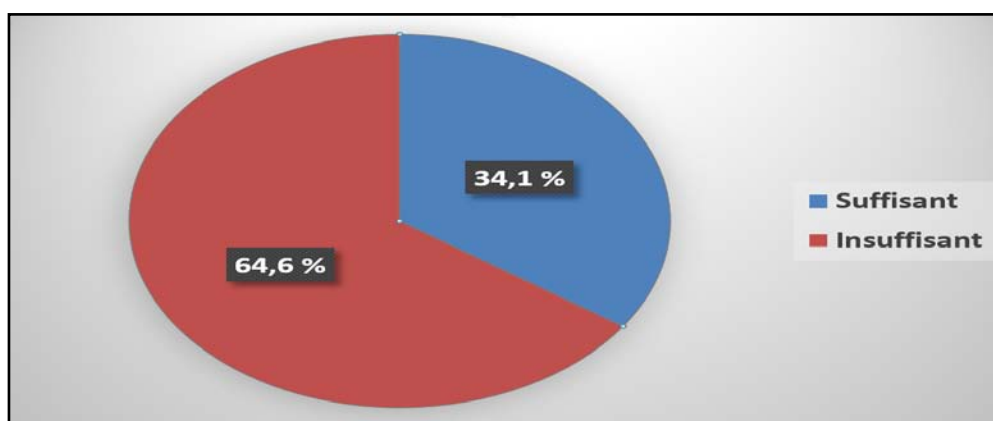


Figure 4 : Estimation du remboursement des MAE selon les neurologues.

2. Organismes assurant le meilleur remboursement :

Plus de la moitié des neurologues (52,4%) a estimé que ce remboursement était optimalement assuré par les organismes privés (figure 5).

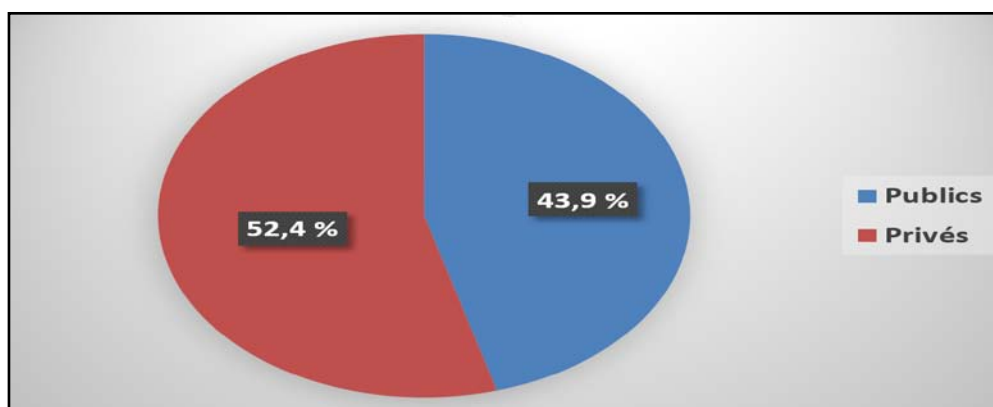


Figure 5 : Organismes assurant un meilleur remboursement selon les neurologues.

3. MAE prescrits en 1ère intention devant :

o Une épilepsie généralisée :

L'acide valproïque et la lamotrigine étaient les 2 MAE prescrits en première intention devant une épilepsie généralisée selon 50% des neurologues interrogés (figure 6).

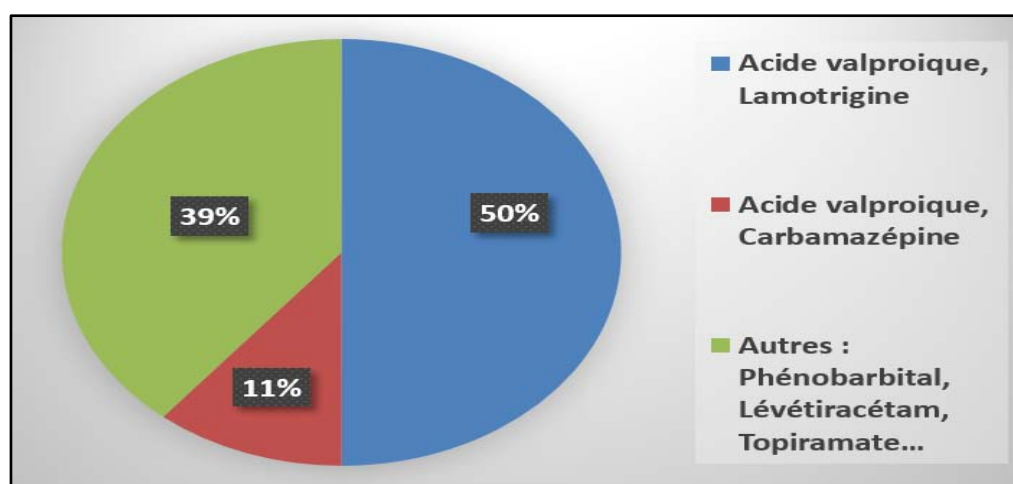


Figure 6 : MAE prescrits en 1ère intention devant une épilepsie généralisée.

o Une épilepsie focale :

La Carbamazépine et le Lévétiracétam étaient les plus prescrits selon 43.3% des neurologues (figure 7).

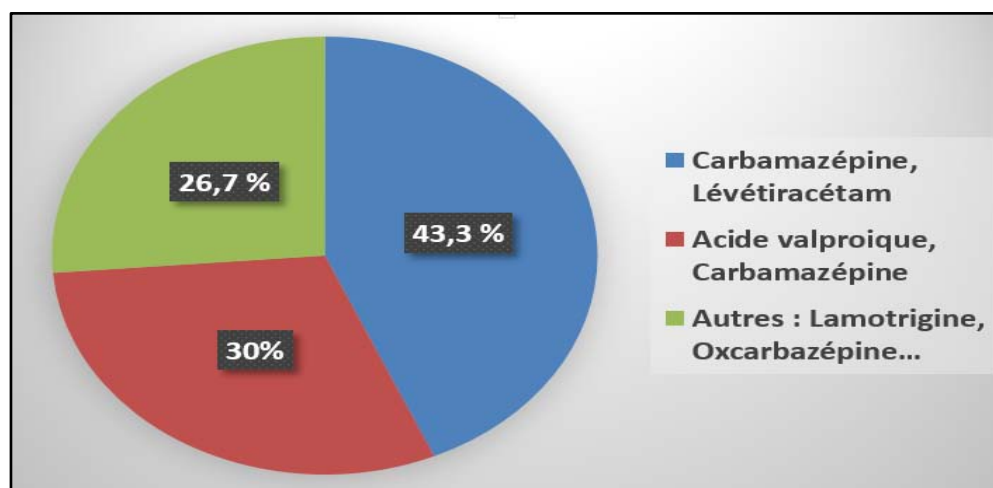


Figure 7 : MAE prescrits en 1ère intention devant une épilepsie focale.

o Une épilepsie focale et généralisée combinée :

L'Acide valproïque et la Carbamazépine étaient les plus prescrits selon 34.1% des neurologues (figure 8).

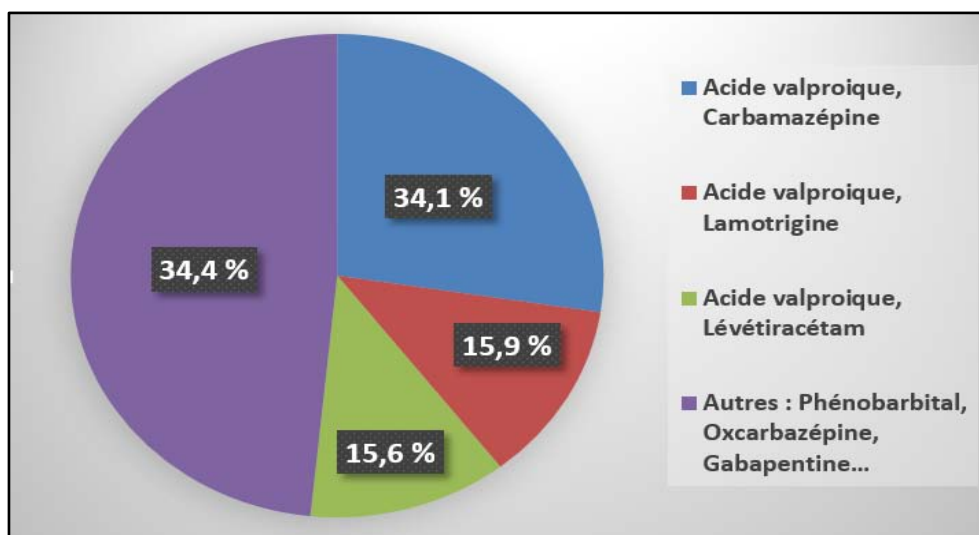


Figure 8 : MAE prescrits en 1ère intention devant une épilepsie focale et généralisée combinée.

4. Causes de la préférence de prescription des MAE :

Cette préférence de prescription serait due essentiellement (60,9%) aux coûts des MAE selon les neurologues (figure 9).

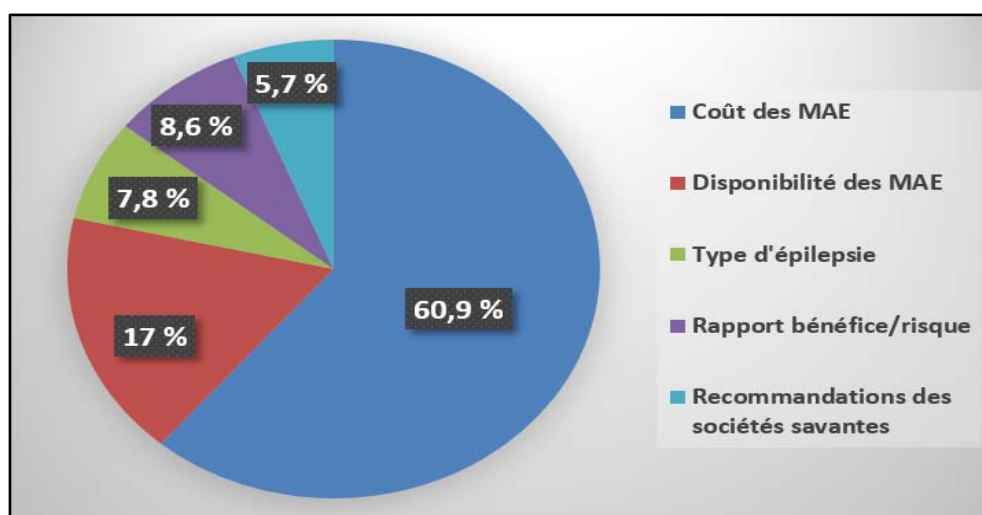


Figure 9 : Causes de la préférence de prescription des MAE par les neurologues.

5. MAE irrégulièrement disponibles au Maroc :

Les MAE irrégulièrement disponibles au Maroc selon les participants étaient la lamotrigine (46,35%), suivie du topiramate (42,60%) (figure 10).

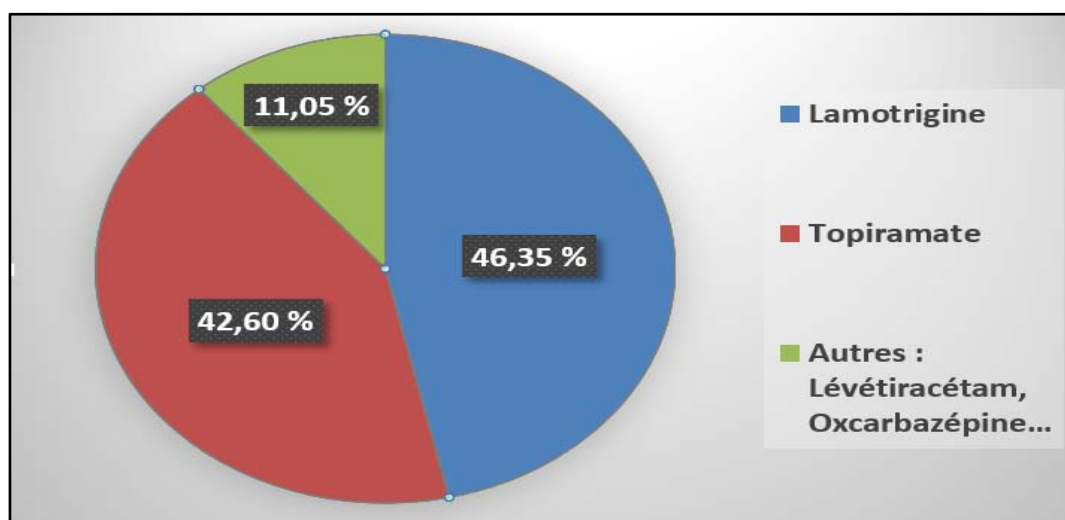


Figure 10 : MAE irrégulièrement disponibles au Maroc selon les neurologues.

6. Causes de l'approvisionnement irrégulier en MAE:

La mauvaise gestion des stocks était la cause principalement rapportée par la majorité des neurologues (63,5%) (figure 11).

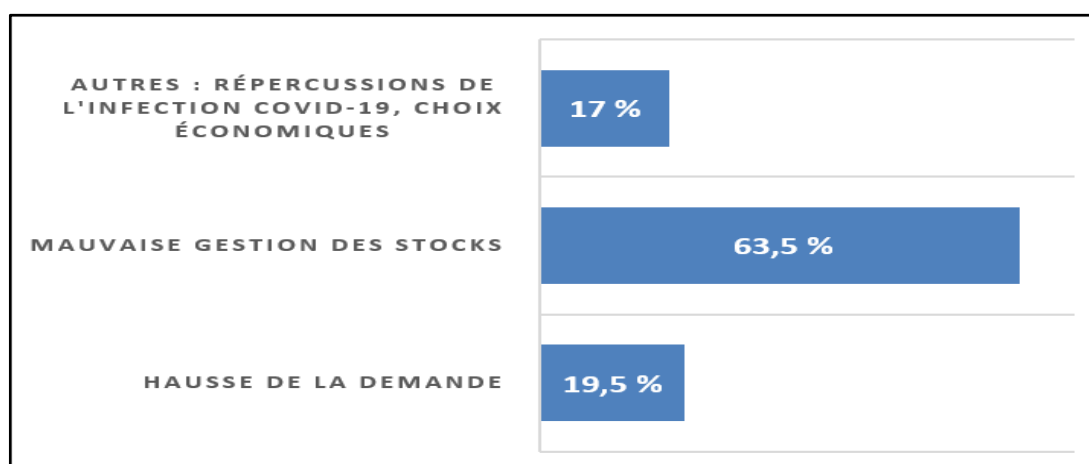


Figure 11 : Causes de l'approvisionnement irrégulier en MAE selon les neurologues.

7. Préférence de prescription entre MAE génériques et princeps :

Presque 54% des neurologues n'avaient aucune préférence entre les génériques et les princeps, et selon eux les deux formes étaient d'une efficacité similaire (figure 12).

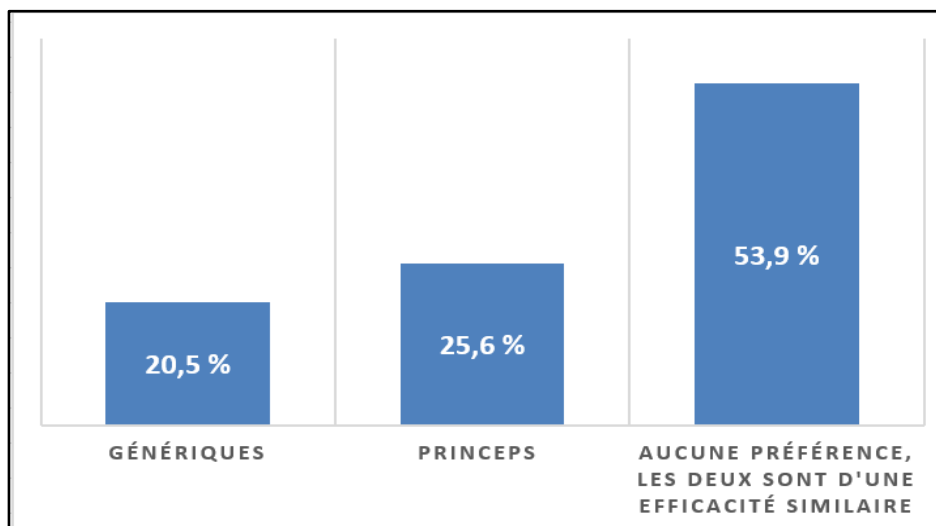


Figure 12 : Préférence de prescription entre MAE génériques et princeps.

8. Prix actuels des MAE :

62.2% des neurologues ont considéré que les MAE étaient très coûteux au Maroc par rapport à d'autres pays (figure 13).

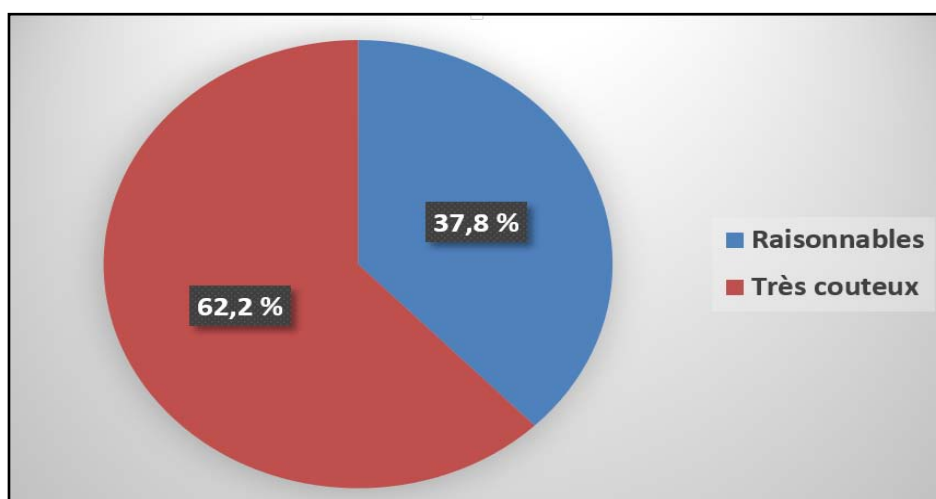


Figure 13 : Prix actuels des MAE selon les neurologues.

9. Indications des MAE en dehors de l'épilepsie :

En dehors de l'épilepsie, les indications les plus courantes de prescription des MAE, étaient la migraine et les céphalées (48,7%), suivies des douleurs neuropathiques (26,9%) (figure 14).

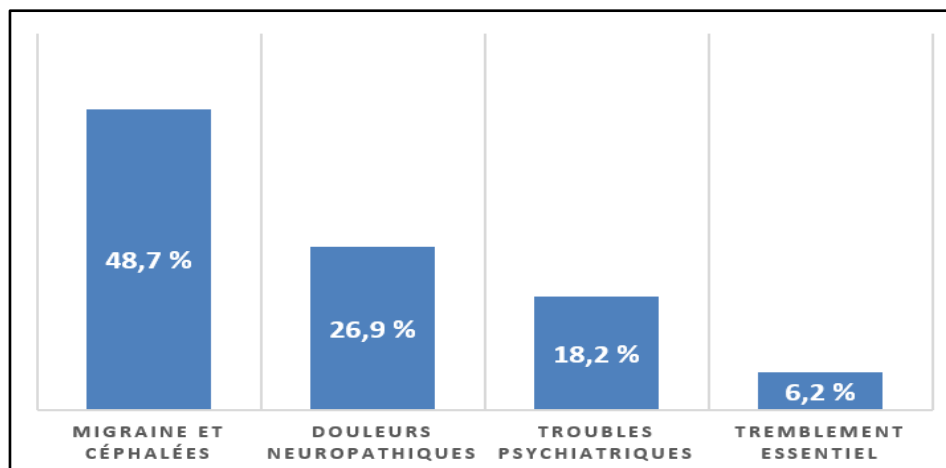


Figure 14 : Indications des MAE en dehors de l'épilepsie.

10. MAE à introduire sur le marché Marocain :

La moitié des neurologues avaient recommandé l'introduction prioritaire de l'Ethosuximide sur le marché marocain, suivi du Vigabatrin (figure 15).

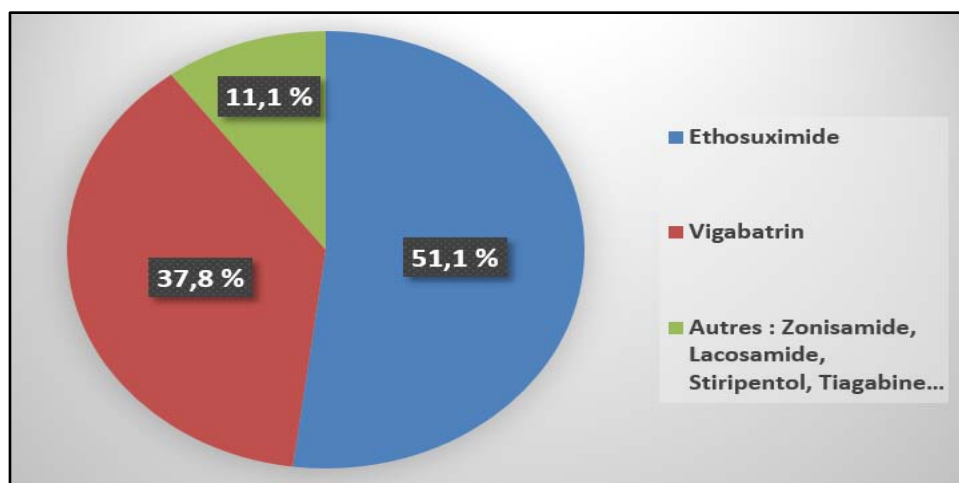


Figure 15 : MAE à introduire sur le marché Marocain selon les neurologues.

11. Causes de la non disponibilité des nouveaux MAE au Maroc :

La sous-estimation des indications de ces molécules en épiléptologie étaient la cause qui expliquerait le plus la non disponibilité de ces nouveaux MAE au Maroc (figure 16).

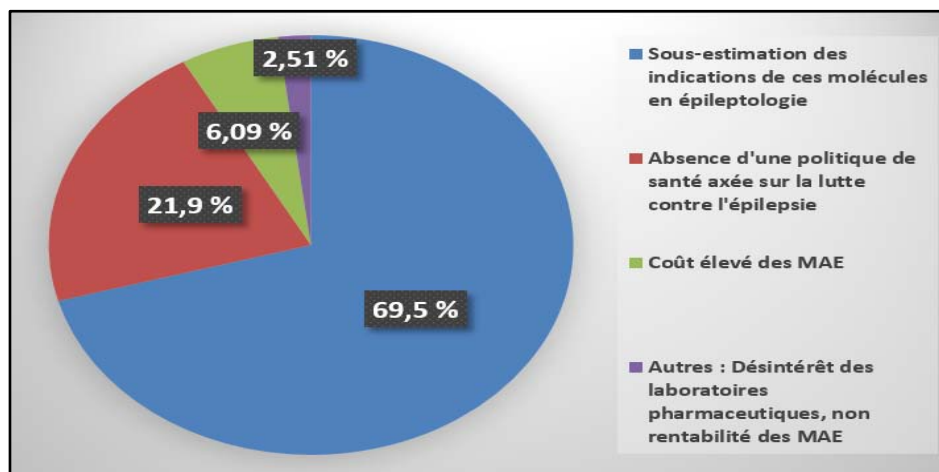


Figure 16 : Causes de la non disponibilité des nouveaux MAE au Maroc selon les neurologues.

12. MAE les plus utilisés pour le traitement de l'EME :

Le phénobarbital restait le MAE le plus prescrit pour l'EME par les neurologues interrogés, suivi du diazépam (figure 17).

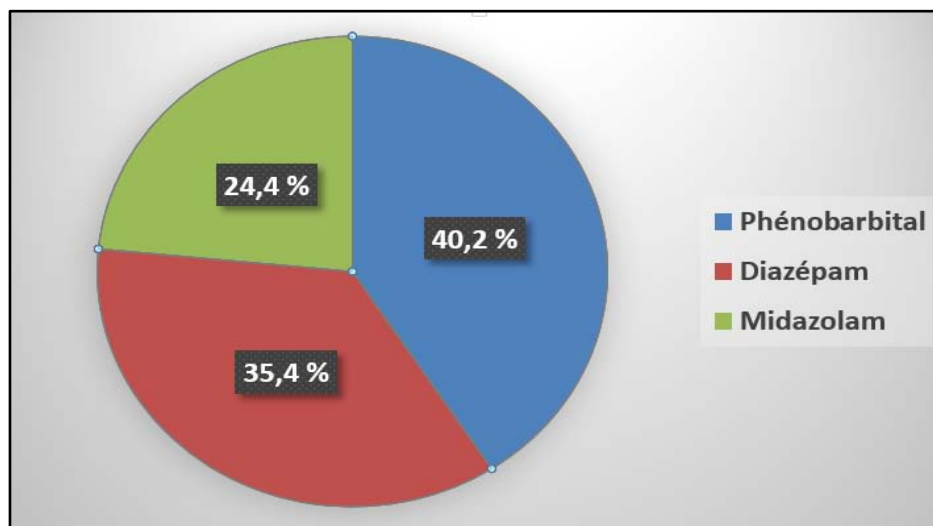


Figure 17 : MAE les plus utilisés par les neurologues pour le traitement de l'EME.

13. Ressenti des neurologues par rapport à la prise en charge de l'épilepsie au Maroc :

66,7% des neurologues étaient insatisfaits de la prise en charge de l'épilepsie au Maroc (figure 18).

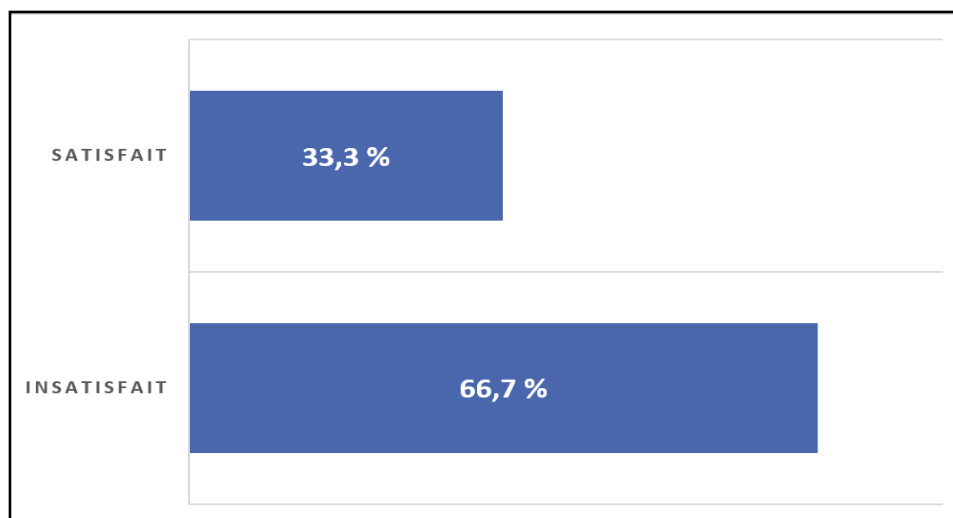


Figure 18 : Ressenti des neurologues par rapport à la prise en charge de l'épilepsie au Maroc.

IV. Corrélation entre les préférences de prescription des MAE et le secteur d'exercice des neurologues :

Le secteur d'exercice des neurologues ne semble pas influencer les préférences de prescription des MAE (tableau V).

Tableau V: Corrélation entre les préférences de prescription et le secteur d'exercice des neurologues

	Secteur public	Secteur public	P value
La préférence de prescription des MAE serait dû :			0,158
Au coût des MAE	23	27	
A la disponibilité des MAE	6	8	
Au type d'épilepsie	4	2	
Au rapport Bénéfice/risque	2	5	
Aux recommandations des sociétés savantes	4	1	

V. Corrélation entre les préférences de prescription (générique et princeps) et le secteur d'exercice des neurologues :

Le secteur d'exercice des neurologues ne semble pas influencer les préférences de prescription (tableau VI).

Tableau VI : Corrélation entre les préférences (générique et princeps) et le secteur d'exercice des neurologues

	Secteur public	Secteur Privé	P value
La préférence de prescription des MAE va plutôt vers :			0,657
Les génériques	9	7	
Les princeps	13	8	
Aucune préférence, les deux sont d'une efficacité similaire	24	21	

VI. Corrélation entre la perception du coût des MAE et le secteur d'exercice des neurologues

Le secteur d'exercice des neurologues n'a pas influencé la perception du coût des MAE (tableau VII).

Tableau VII: Corrélation entre la perception du coût des MAE et le secteur d'exercice des neurologues

	Secteur public	Secteur Privé	P value
Les prix actuels des MAE sont :			0,523
Raisonnables	16	16	
Très coûteux	30	21	

VII. Corrélation entre le secteur d'exercice des neurologues et les formations spécifiques en épileptologie :

Le secteur d'exercice des neurologues semble influencer leurs formations en épileptologie (tableau VIII).

Tableau VIII : Corrélation entre le secteur d'exercice des neurologues et les formations spécifiques en épileptologie

	Secteur public	Secteur Privé	P value
Formations spécifiques en épileptologie :			0,03
Oui	30	33	
Non	16	03	

VIII. Corrélation entre les formations spécifiques en épileptologie et la préférence de prescription pour le traitement de l'épilepsie généralisée

Les formations spécifiques en épileptologie semble influencer les préférences de prescription des neurologues (tableau IX).

Tableau IX : Corrélation entre les formations spécifiques en épileptologie et la préférence de prescription pour le traitement de l'épilepsie généralisée

	Acide valproïque, Lamotrigine	Acide valproïque, Phénobarbital	P value
Formations spécifiques en épileptologie :			0,04
Oui	35	10	
Non	06	5	



DISCUSSION



I. Historique et concepts :

1. La neurologie au Maroc :

La neurologie au Maroc a démarré à la FMPR au cours des années 70, où le Maroc ne comptait qu'un seul service de neurologie. Il a fallu attendre plus de 10 ans, pour voir un 2ème service naître à Casablanca, puis quelques années plus tard à l'hôpital militaire de Rabat, qui avait la charge de tous les cas militaires de neurologie. L'année 2000 a marqué la naissance du seul service spécialisé au sud marocain, situé au CHU de Marrakech. Enfin, en 2002 le service de neurologie de Fès vit le jour. A côté de ces quatre centres piliers de la neurologie au Maroc, ont été progressivement construits plusieurs services neurologiques régionaux dans la majorité des grandes villes du Royaume telles, qu'Oujda, Tanger, Tétouan, Meknès, Nador, Settat, El Jadida, Agadir... L'arrivée des nouveaux services universitaires de neurologie au niveau des CHU d'Oujda, de Tanger et d'Agadir a renforcé la prise en charge des patients épileptiques [8].

2. L'épilepsie :

Selon l'IBE l'épilepsie est une famille diversifiée de troubles, ayant en commun une prédisposition durable à générer des crises épileptiques avec des conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales de cette condition [9].

La crise d'épilepsie est définie comme étant l'apparition transitoire de manifestations cliniques dues à une activité électrique anormale, excessive et hypersynchrone d'une population neuronale cérébrale [9].

Historiquement, le mot épilepsie est apparu dans la langue française en 1503, tirant son nom du Grec "epilêpsis" qui signifiait "saisir", "attaquer par surprise" ou encore "possession" [10] [48] . C'est justement cette caractéristique particulière et imprévisible voulant qu'un épileptique puisse tomber, convulser et se remettre peu à peu de ses accès qui a fait tant craindre la maladie.

Les premières descriptions de la pathologie remontent à l'antiquité au cours de la période védique entre 4 500 et 1 500 avant Jésus-Christ. Dans le Charaka Samhita, la symptomatologie, l'étiologie, le diagnostic et le traitement de l'épilepsie ont été détaillées avec une approche rationnelle et des méthodes objectives d'examen clinique [11][48].

Une tablette babylonienne qui se trouve au "British Museum" à Londres, et qui date de 2000 ans avant J.-C., met en avant le caractère mystique et surnaturel de l'épilepsie [11][13].

La médecine a commencé à se libérer des théories médico-religieuses avec Hippocrate (460–370 av. J.-C.), qui dans son traité intitulé « la maladie sacrée », nom donnée à l'épilepsie à cette époque, propose le premier témoignage de la médecine rationnelle en écrivant : « Le Mal sacré n'a rien de plus ou de moins sacré que les autres maladies ni dans sa nature ni dans sa source » et en annonçant que l'épilepsie est causée par un dérèglement du cerveau [13] [48].

S'en suivaient plusieurs étapes de développement et d'avancées scientifiques concernant le diagnostic et le traitement de l'épilepsie qui sont résumées dans le tableau X.

Tableau X : Principales avancées au sujet de l'épilepsie [14][48][49]

Date	Auteur	Découverte
1452-1519	Leonard de Vinci	Reproduction du système nerveux ventriculaire
1596-1650	Descartes	Existence de relations mécaniques entre le cerveau, les nerfs et les muscles
1628-1678	Willis	Compréhension de la physiologie cérébrale
1706-1790 1737-1798	Franklin Galvani	Découverte de « l'électricité animale »
1746	Van Muschenbroek de Leyde	Invention du procédé de stockage de l'électricité statique
1770	Tissot	Tout cerveau peut être atteint d'épilepsie à n'importe quel moment et que l'épilepsie ne se transmet pas nécessairement
1849	Du Bois-Reymond	Confirmation de la découverte de Galvani sur « l'électricité animale »
1791-1867 1809-1860	Faraday Todd	Lien entre épilepsie et électricité cérébrale
1758-1828	Gall	Supposition que le cerveau soit divisé en plusieurs aires délimitant chacune des fonctions cérébrales différentes
1848	Du Bois-Reymond	Description du potentiel d'action
1857		Les bromures sont le premier traitement de l'épilepsie
1787-1869	Purkinje	Développement de l'histologie
1810-1882	Schwan	Identification de la gaine de myéline
1865	Deiters	Description du neurone
1863-1873	Le Littré	Le mot « <i>névrologie</i> » est remplacé par « <i>neurologie</i> »
1873	Jackson	Description de l'épilepsie comme « <i>des décharges occasionnelles, soudaines, rapides et locales de matières grises</i> »
1889	Ramon y Cajals	Définition du neurone
1897	Sherrington	Concept de synapse
1909	Brodmann et Vogt	Cartographie du cerveau et délimitation de 47 aires
1912	Hauptman	Découverte de l'action anti-épileptique du phénobarbital
1920	Hans Berger	Mise au point de l'EEG
1932		On ne parle plus d'épilepsie mais des épilepsies
1938	Penfield et Jasper	Fondation de la chirurgie de l'épilepsie
1970	Gastaut	Première classification internationale des crises épileptiques
1981	Gastaut	Deuxième classification internationale des crises épileptiques
1989		Première classification syndromique des épilepsies
2010		Dernière classification syndromique des épilepsies

3. Les MAE :

Les MAE sont des molécules capables de supprimer ou de diminuer la fréquence ou la sévérité des crises d'épilepsie [15][50].

L'histoire des MAE a commencé en 1857 lorsque Charles Locock a commenté dans The Lancet son utilisation du bromure de potassium dans 15 cas d'épilepsie « hystérique » liée à la période menstruelle chez les jeunes femmes. Depuis le bromure a été considéré comme le premier MAE efficace [16][17].

Par la suite, les propriétés anticonvulsivantes du phénobarbital (PB) ont été découvertes fortuitement par Alfred Hauptmann en 1912, en effet le PB avait été commercialisé l'année précédente en tant qu'hypnotique (Luminal) par F. Bayer and Company. Hauptmann a constaté que quand il avait mis ses patients qui présentaient des crises tonico-cloniques sous Luminal, ceux-là avaient eu moins de crises pendant la nuit, et aucune crise le lendemain. Le PB reste le MAE le plus largement prescrit dans les PED, principalement en raison de son coût modeste [16][18].

Houston Merritt et Tracy Putnam avaient entrepris de découvrir un MAE moins sédatif que le PB. Le résultat a été le lancement de la phénytoïne (PHT) en 1938, qui n'était pas trop toxique pour une administration de routine. La PHT reste encore le MAE le plus utilisé aux États-Unis [16].

Dans les années 40, la trazodone a été utilisée comme traitement du petit mal, puis développée en mieux jusqu'à l'homologation de l'éthosuximide en 1958. Son efficacité dans les crises d'absence a été confirmée dans des essais comparatifs randomisés en double aveugle face au valproate de sodium (VPA) et à la lamotrigine (LTG) [16][19].

Les benzodiazépines ont été rapidement reconnues comme ayant une activité anticonvulsivante après leur développement par Leo Sternbach, pour le compte de la société

pharmaceutique suisse Roche dans les années 1960 [16]. Depuis, leur utilisation fût limitée vu le risque de dépendance.

La carbamazépine (CBZ) a été synthétisée par Schindler en 1953 comme un concurrent possible pour la chlorpromazine antipsychotique. La première étude sur l'indication de la CBZ n'a été réalisée qu'en 1963, après quoi elle a été autorisée comme MAE au Royaume-Uni en 1965 [16][20].

En 1965, Henry Gastaut a publié un rapport concernant l'efficacité du diazépam dans le traitement de l'état de mal épileptique, suivi par le clonazépam 6 ans plus tard. Le clobazam est probablement la benzodiazépine orale la plus largement utilisée pour une gamme d'épilepsies réfractaires. Le diazépam rectal et intraveineux, le midazolam buccal et intranasal et le lorazépam intraveineux sont devenus les médicaments de choix pour les crises répétitives et l'état de mal épileptique (EME) [16].

L'activité antiépileptique du VPA a été constatée par hasard par Pierre Eymard en 1963, puis son sel de sodium a été commercialisé pour la première fois en tant que MAE en France en 1967 [16][21].

L'ère moderne du développement des MAE a commencé en 1975, lorsque l'Institut national des troubles neurologiques et des accidents vasculaires cérébraux aux États-Unis a créé le programme de dépistage de médicaments anticonvulsivants, pour faciliter le développement de nouvelles entités chimiques pour le traitement symptomatique de l'épilepsie. Plus de 28 000 nouvelles molécules chimiques ont depuis été examinées. La découverte de nouveaux MAE repose sur l'emploi de modèles expérimentaux efficaces d'animaux épileptiques, ce qui a retardé la mise sur la marché de beaucoup d'entre eux [16].

Les MAE ont été classés par la suite selon l'année de commercialisation. Ainsi on distingue, les MAE de première génération issus de l'empirisme, les MAE de deuxième génération synthétisés à partir des années 1960, et les MAE de nouvelle génération mis en place à partir des années 1990 (vigabatrine, zonisamide, oxcarbazépine, lamotrigine, felbamate,

gabapentine, topiramate, tiagabine, lévétiracétam, prégabaline et lacosamide) et dont le mécanisme d'action n'est pas toujours très bien connu (figure 19).

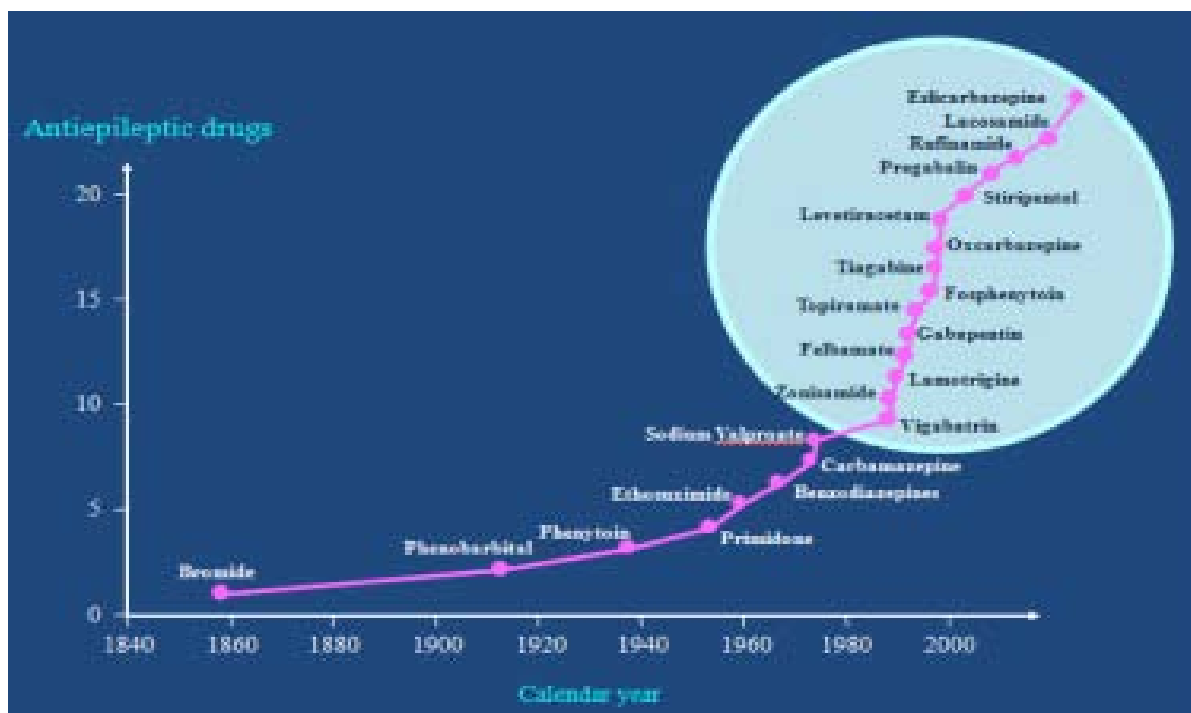


Figure 19 : Chronologie de la mise sur le marché des MAE au niveau international [16]

La Zonisamide, a été retirée du marché aux Etats-Unis et en Europe en raison d'une incidence élevée de lithiases rénales. Le rufinamide est utilisé aux États-Unis et en Europe dans le syndrome de Lennox-Gastaut, et le stiripentol est utilisé dans le syndrome de Dravet. Quant à L'eslicarbazépine, elle est prescrite en Europe pour les crises focales [16].

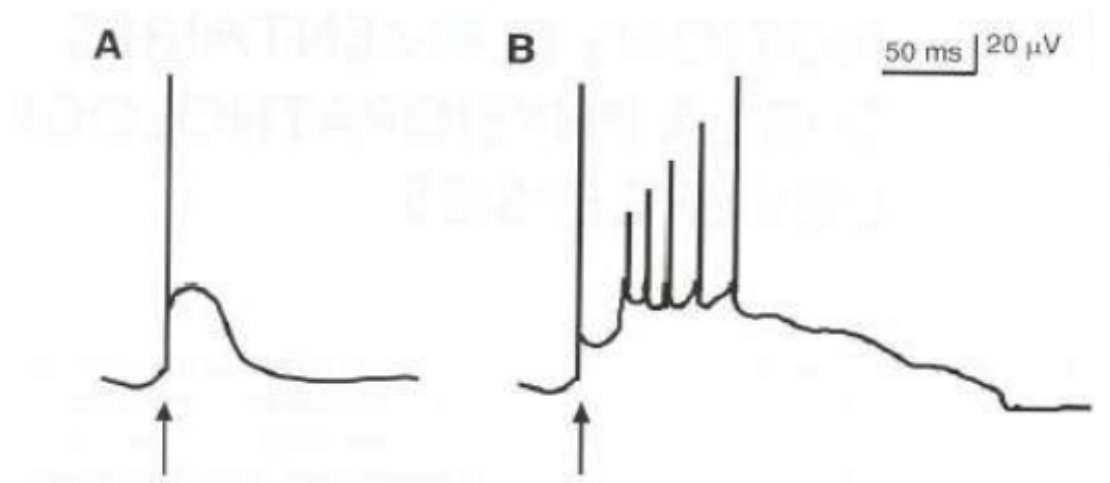
II. Physiopathologie de l'épilepsie

Les mécanismes neurobiologiques de l'épileptogénèse sont nombreux et encore mal connus en totalité, notamment en raison de la rareté des modèles expérimentaux in vivo et in vitro et de leur manque de reproductibilité.

Quels que soient le type et l'étiologie de l'épilepsie, les mécanismes fondamentaux de l'épileptogénèse primaire correspondent à une rupture d'équilibre à plusieurs niveaux [24].

1. Initiation de la décharge épileptique :

L'activité épileptique découle d'une dépolarisation paroxystique massive (Paroxysmal depolarisation shift = PDS) d'une population de neurones. Ces PDS génèrent des rafales de potentiels d'action de manière répétée et synchrone en réponse à un stimulus (=burst), alors qu'ils devraient en émettre qu'un seul, ce qui s'exprime sous forme de « pointe » sur EEG d'un patient épileptique. Ces manifestations électriques peuvent se voir entre les crises (=anomalies intercritiques), sans qu'il y ait des symptômes cliniques [12][25][26].



En A : neurone avec potentiel d'action unique. En B : neurone hyperexcitable épileptique : la stimulation électrique entraîne une bouffée de potentiels d'action répétés.

Figure 20 : Enregistrement intracellulaire sur pièce de résection chirurgicale de cortex épileptique humain [12]

Les neurones hyperexcitables qui produisent beaucoup de PDS, seraient au centre de ce que l'on appelle le « foyer épileptique » [12][25][26].

Il existe deux hypothèses principales pour expliquer les origines des PDS :

- **L'hypothèse « neuronale »** : Qui stipule qu'un dysfonctionnement des canaux ioniques voltage-dépendants (Na^+ , Ca^{2+}) serait la cause d'un défaut de perméabilité membranaire neuronale [24][25][26][27].

Les récepteurs présents sur la membrane du neurone post-synaptique possèdent un canal ionique qui sera activé ou inhibé par différents neurotransmetteurs excitateurs et inhibiteurs. Ils sont appelés « récepteurs canaux ionotropes ».

Ces canaux peuvent être de différents types : [11]

- Canaux sodiques : Les plus nombreux. Leur ouverture permet l'entrée d'ion sodium Na^+ dans la cellule, ce qui conduit à une dépolarisation membranaire qui active le neurone post-synaptique.
 - Canaux potassiques : Leur ouverture permet la sortie d'ions potassium K^+ de la cellule, ce qui conduit à une hyperpolarisation membranaire qui inhibe le neurone post-synaptique.
 - Canaux chlores : Leur ouverture permet l'entrée d'ions chlore Cl^- qui vont également inhiber le neurone post-synaptique.
- **L'hypothèse « synaptique »** : Selon laquelle ce sont des potentiels post-synaptiques excitateurs géants qui seraient en cause, par un déséquilibre complexe entre les systèmes excitateurs glutamatergiques et les systèmes inhibiteurs gabaergiques [24][25][26]:

- Système excitateur :

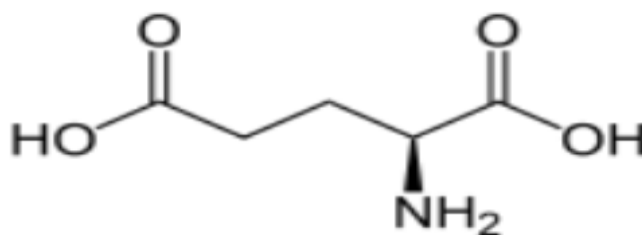


Figure 21: Molécule de glutamate [28]

Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur dans le cerveau humain. Il exerce ses fonctions pharmacologiques en se fixant sur plusieurs récepteurs, classés en familles ionotropique (qui agissent par ouverture des canaux ioniques) et métabotropique (qui agissent en changeant leur conformation et en activant une cascade d'événements intracellulaires) [27].

- ❖ Les récepteurs ionotropiques du glutamate sont représentés par : [11]
 - Le récepteur NMDA (acide N-méthyl-D-aspartique) : Qui est post-synaptique, et lié à un canal calcique lent.
 - Le récepteur AMPA (acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique) : Qui est post-synaptique, et lié à un canal sodique rapide.
 - Le récepteur kaïnique : Qui peut être pré et post-synaptique, et est lié à un récepteur calcique rapide.
- ❖ Les récepteurs métabotropiques : Ils activent indirectement les canaux ioniques par l'intermédiaire d'une cascade de réactions impliquant les protéines G excitatrice. Ces récepteurs sont pré-synaptiques et post-synaptiques.

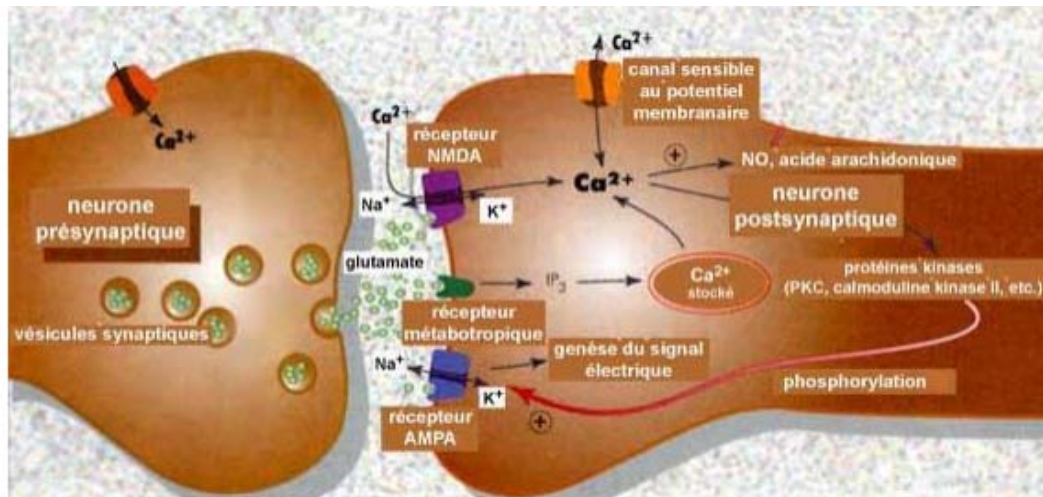


Figure 22 : Synapse représentant les mécanismes et récepteurs du système excitateur du cerveau[11].

- Système inhibiteur :

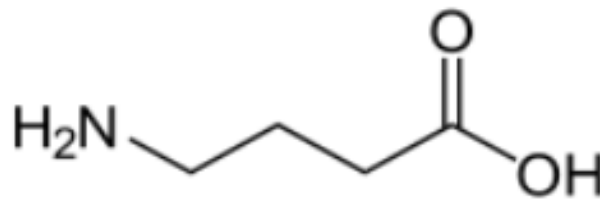


Figure 23: Acide gamma-amino butyrique [28]

Le GABA est le neurotransmetteur inhibiteur prédominant dans le système nerveux central, il est libéré dans 40% de l'ensemble des synapses. Le GABA agit sur 2 récepteurs spécifiques : GABA_A et GABA_B [27] :

- ❖ **Les récepteurs GABA-A:** Sont des récepteurs ionotropes liés à un canal ionique perméable aux ions chlore, entraînant l'entrée de ces ions dans la cellule et ainsi, à une hyperpolarisation de la membrane neuronale, qui va rendre le passage du potentiel d'action plus difficile, ces récepteurs sont post-synaptiques et ont une action inhibitrice dite rapide [11].

- ❖ **Les récepteurs GABA-B** : Sont des récepteurs métabotropes couplés à une protéine G inhibitrice, ils peuvent avoir plusieurs effets [11] :
 - o Au niveau pré-synaptique : inhibition de l'ouverture calcique voltage dépendant, entraînant la diminution de la libération des médiateurs par le neurone efférent.
 - o Au niveau post-synaptique : ouverture des canaux potassiques, entraînant une hyperpolarisation des membranes avec diminution de l'excitabilité du neurone efférent.

2. Propagation de la décharge épileptique :

Au cours d'une activation suffisante, un phénomène de recrutement des neurones environnants se produit. S'il y a une mobilisation d'un nombre suffisant de neurones, le système inhibiteur entourant le foyer épileptique va s'épuiser, entraînant ainsi la synchronisation et la propagation de la décharge épileptique aux structures avoisinantes à travers des connexions corticales locales ou à des zones plus éloignées, par le biais des fibres commissurales [12][26].

La distribution spatiale de la décharge paroxystique et hypersynchrone permet de distinguer 2 grands types de décharges épileptiques :

- Les décharges d'emblée bilatérales, synchrones et symétriques à la surface des deux hémisphères qui déterminent les crises généralisées.
- Les décharges affectant une zone précise et limitée du cortex cérébral qui provoquent une crise d'épilepsie focale, de sémiologie différente selon la localisation de la décharge.
- Une crise focale peut secondairement se généraliser par les voies d'association inter-hémisphériques.

3. Fin de la décharge épileptique :

Il y a plusieurs mécanismes qui peuvent arrêter la décharge, probablement liés à la conjonction de plusieurs phénomènes comme l'épuisement des réserves énergétiques,

l'accumulation des déchets cellulaires secondaires à la crise, la recapture du potassium par les astrocytes et enfin l'action des systèmes inhibiteurs [12].

III. Classification de l'épilepsie :

La classification des épilepsies permet de guider le choix des thérapies antiépileptiques. L'ILAE a proposé initialement deux classifications de l'épilepsie : La première a porté sur la classification des crises en 1970 puis modifiée en 1981. La deuxième a concerné les épilepsies et les syndromes épileptiques en 1985 puis modifiées en 1989 [25].

La nouvelle classification des épilepsies de 2017 (figure 24) est une classification à plusieurs niveaux, recherchant également l'étiologie, ainsi que les comorbidités [29].

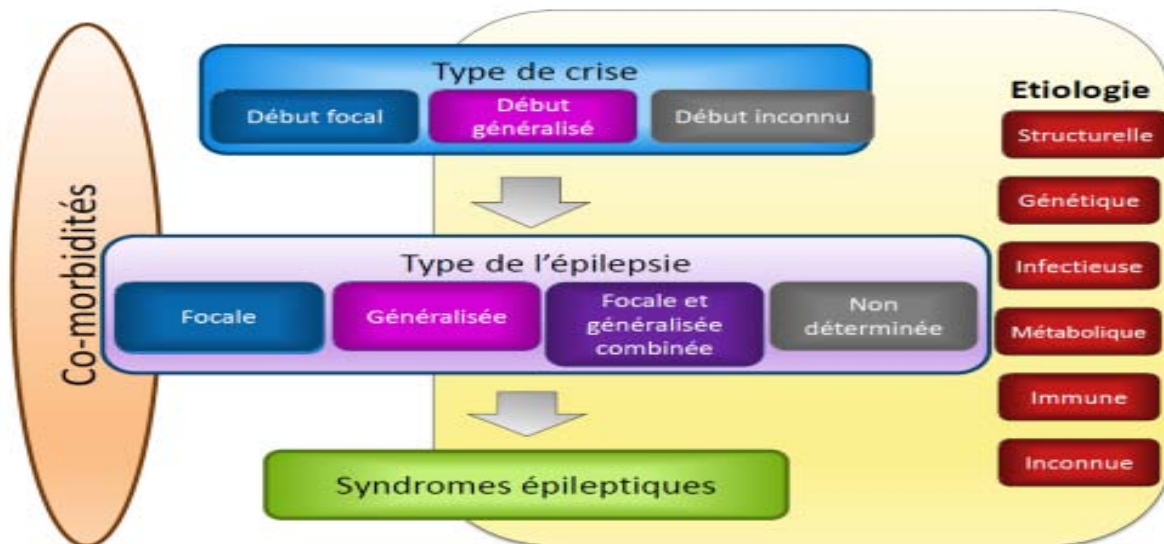


Figure 24: La nouvelle classification de l'ILAE des épilepsies de 2017 [29]

1. Le premier niveau : la caractérisation du type de crise : [30]

- Distinguer d'abord les crises d'épilepsie d'événements non épileptiques.
- Ensuite les crises épileptiques sont classées en crises focales, crises généralisées et en crises à point de départ inconnu (figure 25).

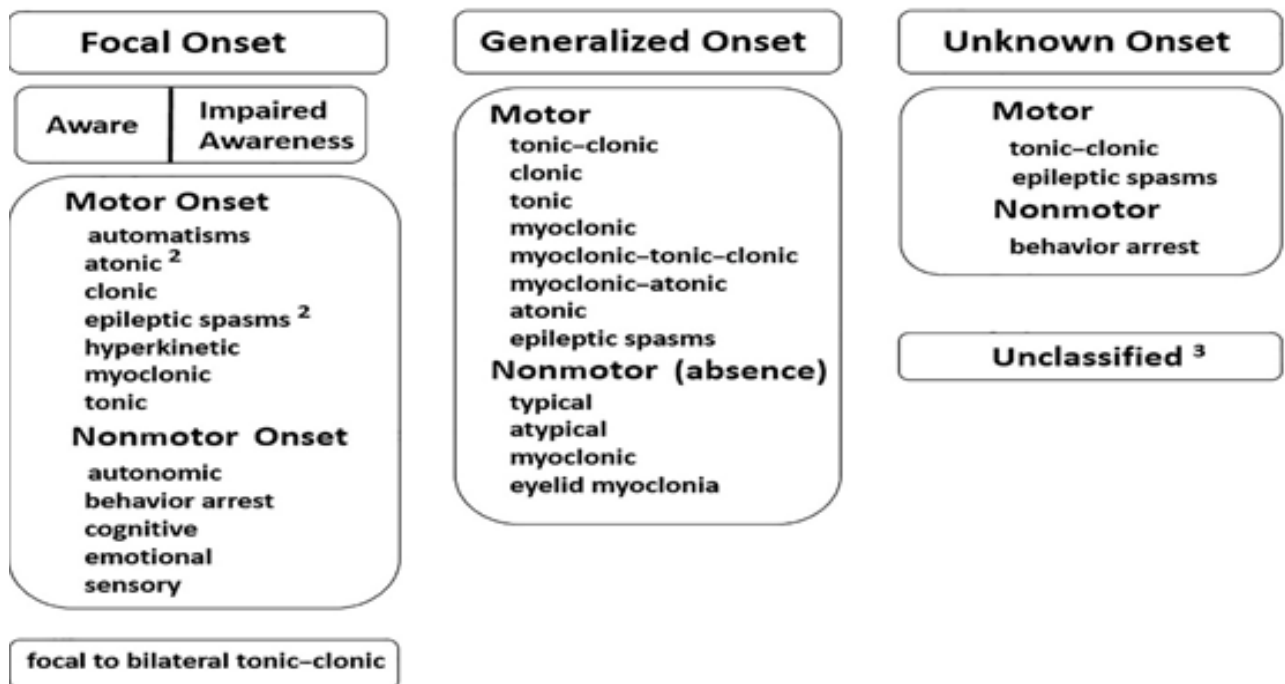


Figure 25 : La nouvelle classification de l'ILAE des types de crises de 2017 [13] [30]

L'identification du type de crise a une influence évidente sur le traitement prescrit. Dans les crises mal classées, les MAE prescrits peuvent parfois non seulement ne pas être utiles, mais aussi aggraver la maladie [31].

Toutes les crises d'épilepsies se caractérisent par leur caractère paroxystique, leur brièveté, et la stéréotypie des manifestations. On distingue : [12][28][26]

1.1. La crise épileptique focale:

Prend naissance dans une région anatomiquement ou fonctionnellement bien délimitée. Elle peut survenir sans ou avec altération de la conscience, être d'ordre moteur ou non moteur, et évoluer ou non vers des crises bilatérales toniques-cloniques. On distingue :

- Les crises motrices : Crise somato-motrice jacksonienne, crise versive, ou crise phonatoire...
- Les crises sensitives: D'origine pariétale, comportant diverses sensations : Fourmillement, engourdissement...

- Les crises sensorielles :
 - o Crises visuelles : Hallucinations visuelles, points brillants, impression de grossissement... (Occipitales)
 - o Crises auditives : acouphènes, déformation des voix... (Temporales)
 - o Crises olfactives : odeur désagréable (Temporales)
 - o Crises gustatives : hallucination gustative acide ou amère (Pariétale ou insulaire)
 - o Crises vertigineuses : (Pariétales)
- Les crises végétatives : Hypersalivation (opercule rolandique), douleurs épigastriques (temporal), douleurs abdominales (temporal), pâleur, mydriase, gêne respiratoire ou troubles du rythme cardiaque.
- Les crises cognitives et psychiques:
 - o Dysphasiques : (frontale ou temporo-pariétale de l'hémisphère dominant)
 - o Dysmnésiques: Impressions du déjà-vu ou du déjà vécu (temporal)
 - o Affectives : Peur, panique, colère, rire forcé (temporal)
 - o Allusionnelles : Surtout visuelles, métamorphopsie, micropsie ou macropsie (pariétal, temporal ou occipital)
 - o Hallucinatoires : Visuelles, auditives, somatognosiques (sensation de membre fantôme)
- Les crises avec automatismes : Soit Oro-alimenteux : Mâchonnement, déglutition, pourléchage, soit gestuels : grattage, déplacements ou fugue, ou encore verbaux : Onomatopées... (Frontal ou temporal).

En fonction du signal symptôme (ou « aura » épileptique), qui prévient le patient de la crise, de grande valeur localisatrice, on pourra déduire la région corticale initialement concernée.

La décharge peut s'étendre sur plusieurs territoires corticaux différents, donnant ainsi naissance à plusieurs symptômes. Les anomalies électroencéphalographiques sont restreintes aux zones de décharges épileptiques.

1.2. La crise épileptique d'emblée généralisée :

Implique l'ensemble du cerveau, la décharge paroxystique est d'emblée propagée aux deux hémisphères. Contrairement aux crises focales, toutes les crises généralisées (sauf les crises myocloniques) sont associées à une perte de connaissance. Sur le tracé de l'EEG, des anomalies homogènes et synchrones comme des décharges de pointes, poly-pointes, pointes-ondes, ou polypointes-ondes bilatérales. Elles se divisent en sous-catégories, en fonction de leurs symptômes moteurs ou non moteurs (absence).

- **Les crises tonico-clonique généralisées (CTCG) ou « Grand Mal » :** se déroulent en 3 phases :
 - o Phase tonique : A début brutal, elle se manifeste par une perte de connaissance et une contracture de l'ensemble de la musculature avec révulsion des yeux, il y a une apnée avec cyanose, parfois une morsure latérale de la langue.
 - o Phase clonique : Secousses musculaires rythmiques, intenses synchrones et bilatérales, des quatre membres ainsi que de la face et des mandibules.
 - o Phase résolutive ou post-critique : Coma hypotonique avec relâchement musculaire complet. Le patient peut garder une confusion mentale pendant plusieurs heures, et souffre d'amnésie post-critique rétrograde.
- **Les crises myocloniques :** Se caractérisent par des secousses musculaires soudaines, violentes et toujours très brèves, bilatérales et symétriques. Ce sont les seules crises d'emblée généralisées qui ne s'accompagnent pas d'altération de la conscience.
- **Les crises cloniques :** Se caractérise par des secousses musculaires rythmées d'abord rapprochées, puis plus espacées, elles touchent les membres ou le corps entier avec une possible altération de la conscience.

- **Les crises toniques** : Se traduisent par une contracture musculaire soutenue. Les muscles bronchiques sont également touchés, provoquant une apnée et parfois des troubles végétatifs. Elles sont souvent responsables de chutes.
- **Les crises atoniques** : Elles sont plus rares, correspondent à une diminution ou une abolition soudaine du tonus musculaire, elles peuvent se limiter à la tête qui chute brusquement en avant. Si elles touchent les muscles posturaux, elles entraînent une chute brutale de façon « molle » (contrairement aux crises toniques).
- **Absences appelées aussi « Petit Mal »** : Se caractérisent par une suspension brève de quelques secondes (10s en moyenne) de la conscience, entraînant une rupture de contact, souvent diagnostiquées pendant l'enfance, le sujet a le regard vide et ne répond plus. Il peut y avoir une révulsion oculaire, quelques secousses palpébrales ou buccales puis il y a reprise de l'activité là où elle a été interrompue. Le patient ne garde pas de souvenir de l'épisode. On distingue les absences typiques de celles atypiques qui diffèrent par leurs caractéristiques cliniques, pronostiques et EEG.

1.3. Les crises d'origine inconnue :

Sont des crises dont l'origine ne peut être clairement établie, soit par insuffisance des renseignements cliniques, soit en raison d'une sémiologie déroutante.

1.4. Les crises inclassables :

Regroupent les crises qui ne rentrent pas dans les catégories précédentes : signes cliniques insuffisants, origine inconnue, ou encore sémiologie non typique.

2. Le deuxième niveau est la caractérisation du type d'épilepsie :[30]

La nouvelle classification comprend en plus des types connus (épilepsies focales et généralisées), une nouvelle catégorie d'épilepsie appelée : « épilepsie généralisée et focale combinée ».

Le diagnostic du type de l'épilepsie est basé sur la description clinique, et/ou la présence de décharges épileptiques intercritiques à l'EEG.

Le nouveau groupe d'épilepsie généralisée et focale combinée montre à l'EEG interictal des décharges épileptiques généralisées et des décharges focales. Ces anomalies à l'EEG ne sont pas obligatoires néanmoins pour le diagnostic. Cette épilepsie comprend le syndrome de Dravet et le syndrome de Lennox–Gastaut.

3. Le troisième niveau est la détermination du syndrome épileptique :[30]

Un syndrome épileptique est défini par l'association constante de caractéristiques cliniques, EEG et imagerie. Il comprend souvent des caractéristiques dépendantes de l'âge (telles que l'âge de début et de rémission), les facteurs favorisant les crises, leur survenue variable en fonction du cycle veille–sommeil et parfois le pronostic. Il peut également avoir des comorbidités qui le caractérise (déficience intellectuelle ou comorbidité psychiatrique). La détermination du syndrome peut avoir des implications étiologiques, pronostiques et thérapeutiques.

Les différentes épilepsies et syndromes épileptiques ont été reclassés en 2010 selon une orientation tournée vers la prise en charge thérapeutique et organisée selon les âges d'apparition (tableau XI) [10].

Tableau XI : Classification des syndromes électrocliniques et autres épilepsies selon l'ILAE, 2010

[10]

Syndromes électrocliniques organisés par âge de début	
Période Néonatale	Epilepsie néonatale familiale bénigne, encéphalopathie myoclonique précoce, syndrome d'Ohtahara.
Nourrisson	Epilepsie du nourrisson à crises focales migrantes, syndrome de West, épilepsie myoclonique du nourrisson, épilepsie bénigne du nourrisson, épilepsie familiale bénigne du nourrisson, syndrome de Dravet, encéphalopathie myoclonique des affections non progressives.
Enfant	Crises fébriles, syndrome de Panayiotopoulos, épilepsie à crises myoclonotoniques, épilepsie bénigne avec pointes centro-temporales, épilepsie autosomique dominante à crises frontales nocturnes, épilepsie à crises occipitales de début tardif, épilepsie avec absences myocloniques, syndrome de Lennox-Gastaut, encéphalopathie épileptique avec pointes-ondes continues au cours du sommeil ou Etat de mal électrique au cours du sommeil lent, syndrome de Landau-Kleffner, épilepsie-absence de l'enfant
Adolescence – Adulte	Epilepsie-absence de l'adolescent, épilepsie myoclonique juvénile, épilepsie à crises généralisées tonico-cloniques prédominantes, épilepsie autosomique dominante avec crises à symptomatologie auditive, autres formes d'épilepsie temporale familiale.
Epilepsies dont l'âge de début est moins spécifique	Epilepsie focale familiale à foyer variable, épilepsie réflexe.
Constellations	
Epilepsie temporale mésiale avec sclérose hippocampique, syndrome de Rasmussen, épilepsie à crises gélastiques et hamartome hypothalamique, hémiconvulsion-hémiplégie-épilepsie, épilepsies qui ne peuvent pas être classées dans une des catégories suscitées et qui peuvent être reconnues par la présence ou l'absence d'une anomalie structurale ou métabolique (présumée causale) et sur la base du mode de début de la crise (généralisées vs. focales)	
Epilepsies en relation avec une anomalie structurale-métabolique	
Malformations du développement cortical (hémimegalencephalie, hétérotopies...), syndrome neurocutané (Sclérose tubéreuse, Sturge-Weber...), tumeur, infection, traumatisme.	
Angiome	
Souffrance périnatale, accident vasculaire...	
Epilepsies de causes inconnues	
Conditions associées à des crises épileptiques et qui ne sont pas diagnostiquées comme une forme d'épilepsie	
Crises néonatales bénignes, crises fébriles.	
Les syndromes électrocliniques sont définis indépendamment de l'étiologie	

4. Etiologie:[29]

Différents groupes étiologiques ont été incriminés dans les épilepsies avec nécessité d'une polythérapie.

- Etiologie structurelle :

Elle est évoquée quand des anomalies structurelles sont visibles sur l'imagerie notamment l'IRM morphologique et corrélées au tableau électro-clinique. Parmi les étiologies structurelles on cite : Les accidents vasculaires cérébraux, les traumatismes crâniens, les infections du SNC, ou les malformations du développement cortical...

- Etiologie génétique :

La génétique moléculaire a permis l'identification de mutations causales dans un grand nombre de types d'épilepsie. Le plus souvent survenant de novo.

- Etiologie infectieuse :

C'est l'étiologie la plus fréquente des épilepsies dans le monde. On cite : La neurocysticercose, la tuberculose, le VIH, le paludisme cérébral, la panencéphalite subaiguë sclérosante, la toxoplasmose cérébrale et les infections materno-foetales telles que le virus Zika ou le cytomégalovirus.

- Etiologie métabolique :

Fait référence à un trouble métabolique bien défini avec des altérations biochimiques comme la porphyrie, l'urémie, les amino-acidopathies ou les crises pyridoxino-dépendantes. L'identification de ces causes métaboliques spécifiques de l'épilepsie est extrêmement importante vu les implications thérapeutiques spécifiques et la prévention potentielle de la déficience intellectuelle associée.

- **Etiologie immune :**

Plusieurs épilepsies d'origine immunes ont été récemment identifiées. Une étiologie immune peut être évoquée quand il y a des preuves de l'inflammation auto-immune du SNC. Le diagnostic de ces encéphalites auto-immunes est en constante augmentation, dû en particulier à un meilleur accès aux dosages des anticorps caractéristiques.

- **Etiologie Inconnue :**

Est évoquée lorsque la cause de l'épilepsie n'est pas encore connue. Dans cette catégorie, il est impossible de faire un diagnostic spécifique en dehors de la sémiologie électroclinique.

5. Comorbidités :[29]

Vont des difficultés subtiles d'apprentissage à la déficience intellectuelle, en passant par les comorbidités psychiatriques comme les troubles du spectre autistique et la dépression.

CAS PARTICULIER : Etat de mal épileptique [32]

L'état de mal est l'expression la plus sévère de la maladie épileptique.

- o Classiquement défini comme : « une crise épileptique qui persiste suffisamment longtemps ou qui se répète à des intervalles suffisamment brefs pour créer une condition épileptique stable et durable ».
- o Une nouvelle définition opérationnelle a été proposée par l'ILAE, facilitant l'évaluation pronostique et la prise de décision thérapeutique :
 - La plupart des crises TCG durent moins de 5 minutes.
 - Au-delà de 5 minutes (T1) : le patient présente un syndrome de menace d'EME et un MAE doit être initié au plus vite, après 30 minutes (T2) : risque de séquelles très élevé.
 - L'évaluation de T1 /T2 dans les EM focal et absence est plus incertaine.

C'est une urgence médicale qui met en jeu le pronostic vital et fonctionnel du patient, la prise en charge doit se faire le plus rapidement possible.

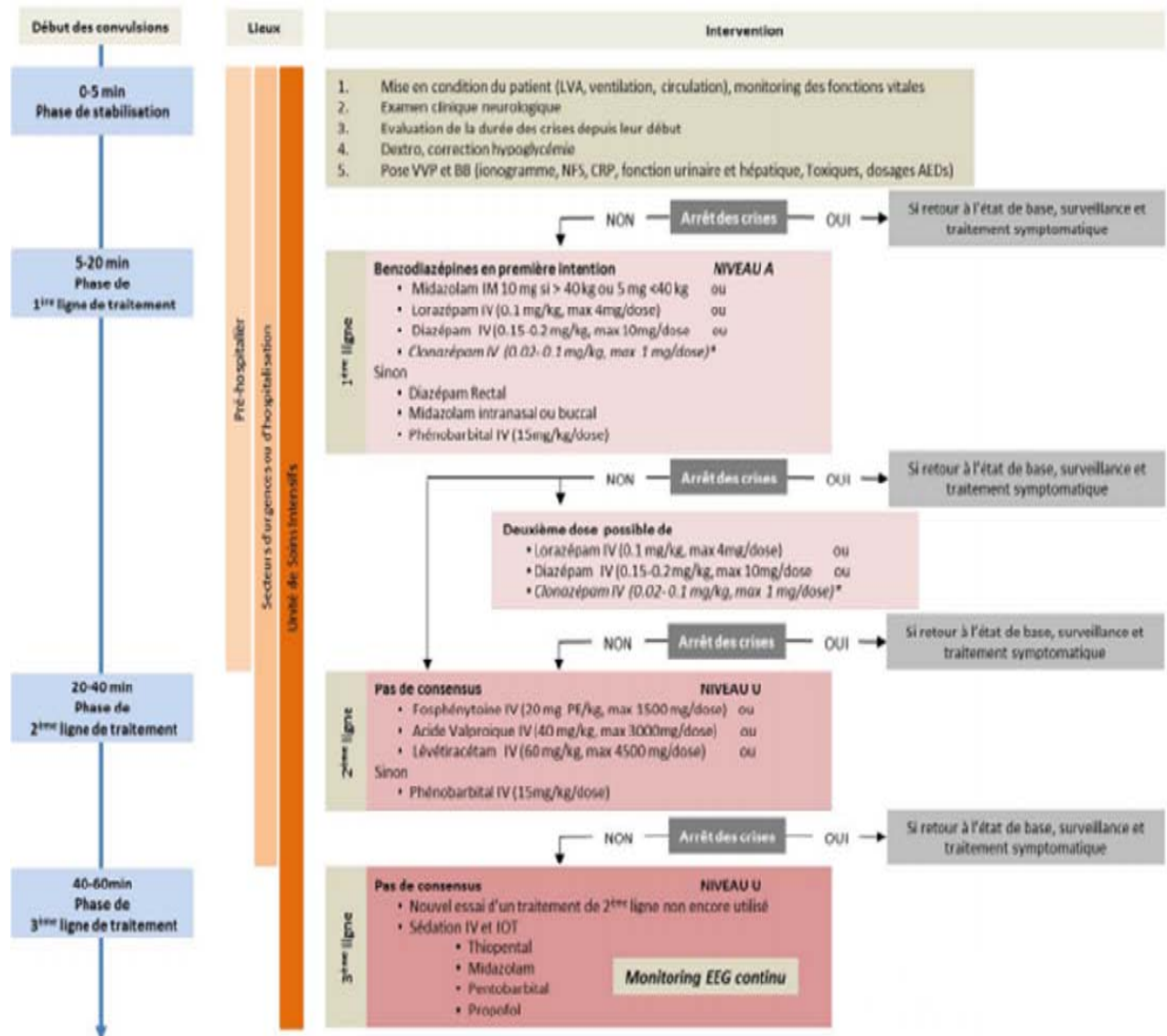


Figure 26: Nouvel algorithme thérapeutique des EMGTC, 2016 [32].

IV. Pharmacologie des MAE :

1. Mode d'action des MAE :

L'étude de la médiation chimique de la transmission de l'influx nerveux et les découvertes récentes des mécanismes responsables de l'hyperexcitabilité neuronale ont permis de comprendre en grande majorité les mécanismes d'action de nombreux MAE.

Ainsi, on distingue grossièrement 3 mécanismes d'action : [27] [33]

- **Stabilisation de la membrane par modulation des canaux ioniques :**
 - o **Les canaux sodiques voltages dépendants:** Sont responsables de la propagation rapide des potentiels d'action neuronaux. Ainsi lors de la dépolarisation, les canaux sodiques s'ouvrent facilitant ainsi le flux d'ion Na^+ à travers la cellule. Par la suite le canal devient inactif avant de revenir à un état de repos suite à une repolarisation. Cette caractéristique est impliquée dans la production de décharges épileptiques. C'est pourquoi les canaux sodiques voltages dépendant sont la cible de nombreux MAE.
 - o **Les canaux calciques voltages dépendants:** Sont classés selon leur seuil d'activité. Les canaux calciques à bas seuil d'activation, situés principalement dans les neurones thalamocorticaux jouent un rôle dans la libération des neurotransmetteurs et la génération de décharges de pointes-ondes caractéristiques des crises d'épilepsie absence. Alors que les canaux calciques à seuil d'activation élevé sont subdivisés en sous types (L, N, P, Q ou R), et agissent au niveau des dendrites, des corps cellulaires et des terminaisons nerveuses. Ainsi plusieurs MAE ont une action bloquante de ces canaux calciques.
 - o **Les canaux potassiques voltages dépendants:** Sont responsables de la repolarisation de la membrane et donc de la restitution de potentiel de repos. En conséquence les activateurs des canaux K^+ ont des effets anticonvulsants tandis que les inhibiteurs de ces canaux provoquent l'apparition de crises épileptiques. De ce fait la

potentialisation des canaux potassiques voltages-dépendants est une cible de certains MAE.

- **Augmentation de l'activité du neurotransmetteur inhibiteur (GABA) :**

Plusieurs MAE exercent leur action sur le système GABAergique qui représente une cible importante pour les nouveaux MAE.

- **Diminution de l'activité du neurotransmetteur excitateur (Glutamate) :**

Via l'action sur les récepteurs kainates et AMPA qui sont impliqués dans la neurotransmission excitatrice rapide, ainsi que d'autres mécanismes.

Les tableaux XII et XIII résument les principaux mécanismes d'action des différents MAE :

Tableau XII : Mécanismes d'action des MAE de première génération : [11]

Mécanismes AE	Blocage des canaux sodiques voltage-dépendants	Potentialisation du GABA	Blocage du glutamate	Blocage des canaux calciques de type T
Phénobarbital	+	+ Stimule les récepteurs GABA A	+/-	0
Phénytoïne	++	0	+/-	0
Primidone	0	+ Facilite l'activation des récepteurs GABA A	0	0
Ethosuximide	0	0	0	+ Supprime l'activité paroxystique pointe-onde à 3cycles/s
Carbamazépine	++	0	+/- Diminue sa libération	?
Valproate de sodium	++	+ Inhibe sa dégradation	+/-	+/-

Tableau XIII : Mécanismes d'action des MAE de deuxième génération :[11]

Mécanismes AE	Blocage des canaux sodiques voltage- dépendants	Blocage des canaux calciques voltage- dépendants	Potentialisation du GABA	Inhibition du Glutamate
Vigabatrin	0	0	++ Inhibe la GABA transaminase	0
Felbamate	++	+	0	++ Antagoniste des récepteurs NMDA
Gabapentine	0	++	0	0
Lamotrigine	++	+		++
Tiagabine	0	0	++ Inhibe son captage	0
Topiramate	++	+/-	+ Augmente l'activation du récepteur GABA A	0
Oxcarbazépine	++	+/-	0	0
Lévétiracétam	+	++	0	0
Prégabaline	+/-	++	0	0

La figure 27 résume les corrélations entre les MAE, leur site d'action, les neurotransmetteurs impliqués et les récepteurs cibles.

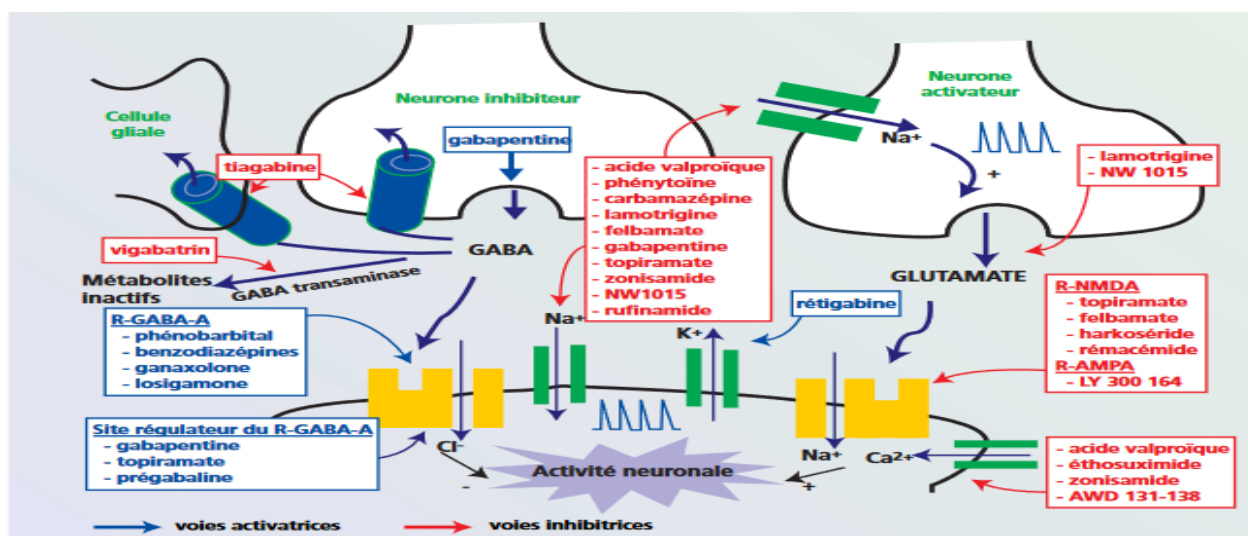


Figure 27: Cibles d'action moléculaires des différentes générations d'antiépileptiques sur la voie inhibitrice GABA-ergique et la voie activatrice glutamatergique [27].

2. Indications des MAE :

Les MAE ont des indications différentes selon le type d'épilepsie. On distingue :

Les MAE polyvalents, qui sont: les Benzodiazépine, la LTG, le Topiramate, le LVT, les Barbituriques, ils sont indiqués dans les crises focales et généralisées (en dehors de l'absence). Les molécules de 2ème Génération (la Gabapentine, le Vigabatrine, la Tiagabine ,la Prégabaline, la Zonisamide) sont indiquées plus dans le traitement des crises focales. D'autre molécules sont indiquées dans certains syndromes (tels que : le Stiripentol, Rufinamide, Felbamate) [15].

Les benzodiazépines restent principalement utilisées dans le traitement d'urgence, et sont très peu indiquées dans le traitement de fond en raison des risques de pharmacotolérance et de pharmacodépendance à long terme [28].

Certains MAE ont des indications autres que l'épilepsie, comme le traitement de certaines névralgies et certains troubles psychiatriques [4].

Les tableaux XIV et XV résument ces indications :

Tableau XIV: Indications des MAE de première génération [11] [51] [52]

AE	Indications
Phénobarbital	Comprimés : seul ou en association dans les épilepsies généralisées (crises cloniques, toniques, tonico-cloniques), et les épilepsies partielles (avec ou sans généralisation) Injectables : état de mal épileptique, épilepsies généralisées et partielles si voie orale impossible
Phénytoïne	Seul ou en association dans les épilepsies généralisées (crises tonico-cloniques) et les épilepsies partielles (avec ou sans généralisation) <i>Traitement de la névralgie du trijumeau</i>
Primidone	Seul ou en association dans les épilepsies généralisées (crises cloniques, toniques, tonico-cloniques) et les épilepsies partielles (avec ou sans généralisation)
Ethosuximide	Seul ou en association dans les épilepsies généralisées (absences, crises myocloniques et atoniques)
Carbamazépine	Seul ou en association dans les épilepsies généralisées (crises tonico-cloniques) et les épilepsies partielles (avec ou sans généralisation) <i>Traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque, prévention des rechutes des troubles bipolaires</i> <i>Traitement des névralgies du trijumeau et du glossopharyngien, des douleurs neuropathiques</i>
Valproate de sodium	Seul ou en association dans les épilepsies généralisées (crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, myocloniques, atoniques, absences et syndrome de Lennox-Gastaut) et les épilepsies partielles (avec ou sans généralisation)

Tableau XV: Indications des MAE de deuxième génération [11] [51] [52]

AE	Indications
Vigabatrin	Seul ou en association dans les épilepsies partielles résistantes (avec ou sans généralisation) quand échec des autres associations <i>Traitement en monothérapie des spasmes infantiles (syndrome de West)</i>
Felbamate	En complément du traitement du syndrome de Lennox-Gastaut quand échec des autres associations
Gabapentine	Seul (chez adulte et enfant > 12 ans) ou en association (chez adulte et enfant > 6 ans) dans les épilepsies partielles (avec ou sans généralisation) <i>Traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez l'adulte (neuropathie diabétique, névralgie post-zostérienne)</i>
Lamotrigine	<u>Adultes et enfant > 13 ans</u> : seul ou en association dans les épilepsies partielles et généralisées (incluant les crises tonico-cloniques) et dans le syndrome de Lennox-Gastaut <u>De 2 à 12 ans</u> : en association dans les épilepsies partielles et généralisées (incluant les crises tonico-cloniques et celles associées au syndrome de Lennox-Gastaut). En monothérapie dans les absences typiques. <i>Prévention des épisodes dépressifs chez les patients bipolaires de type I</i>
Tiagabine	<u>Chez l'adulte et enfant > 12 ans</u> : en association dans les épilepsies partielles (avec ou sans généralisation) quand échec des autres associations
Topiramate	<u>Adultes et enfant > 6 ans</u> : seul dans les épilepsies partielles (avec ou sans généralisation) et dans les crises tonico-cloniques généralisées <u>Adulte et enfant > 2 ans</u> : en association dans les épilepsies partielles (avec ou sans généralisation), dans les crises tonico-cloniques généralisées, et le syndrome de Lennox-Gastaut <i>Traitement prophylactique de la migraine</i>
Oxcarbazépine	<u>Adulte et enfant > 6 ans</u> : seul ou en association dans les épilepsies partielles avec ou sans généralisation
Lévétiracétam	<u>Adulte et enfant > 16 ans nouvellement diagnostiqués</u> : seul dans les épilepsies partielles (avec ou sans généralisation) En association dans les épilepsies partielles (avec ou sans généralisation) à partir de 1 mois, dans les crises myocloniques à partir de 12 ans, et dans les épilepsies généralisées tonico-cloniques à partir de 12 ans
Prégabaline	En association dans les épilepsies partielles (avec ou sans généralisation) chez l'adulte <i>Traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte</i> <i>Traitement du trouble anxieux généralisé chez l'adulte</i>

Les nouveaux MAE ont des profils d'efficacité différents selon la molécule. Le tableau XVI en résume les principales indications :

Tableau XVI : Synopsis des propriétés pharmacodynamiques des nouveaux MAE [5]

Molécule	Crise partielle		Crise généralisée		
	Sans généralisation secondaire	Avec généralisation secondaire	Tonico-clonique	Absence	Myoclonie
Vigabatrin	+	+	+(?)	-	-
Gabapentine	+	+	+(?)	0	-(?)
Lamotrigine	+	+	+	+	+
Felbamate	+	+	+(?)	+(?)	?
Tiagabine	+	+	?	?	?
Topiramate	+	+	+	?	+
Oxcarbazépine	+	+	+	-	-
Zonisamide	+	+	+(?)	?	+(?)
Lévétiracétam	+	+	?	?	?

+ : efficacité prouvée ; + (?) : efficacité probable ; 0 : inefficacité ; - : aggravation des crises ; ? : effet inconnu.

Trois molécules, le felbamate qui, du fait de sa toxicité, le rufinamide et le stiripentol ne s'utilisent que pour des syndromes épileptiques particuliers de l'enfant résistant à tous les autres traitements, tels le syndrome de Lennox–Gastaut et le syndrome de Dravet [28]. Le vigabatrin, quant à lui, a obtenu son indication en monothérapie dans le syndrome des spasmes infantiles (ou syndrome de West) [5].

Les critères de choix d'un MAE en première intention reposent ainsi sur son efficacité, sa pharmacocinétique adaptée, sa bonne tolérance, un minimum d'interactions médicamenteuses, et son coût raisonnable pour les patients ne possédant pas de couverture sanitaire [5].

3. Effets secondaires des MAE:

Les effets indésirables sont une des causes importantes de non ou mal observance chez les patients.

D'une façon générale, les molécules de nouvelles générations sont réputées avoir moins d'effets indésirables par rapport à celles de l'ancienne génération qui sont aussi efficaces mais ont une mauvaise tolérabilité et pharmacocinétique. Toutefois, la sécurité des nouveaux MAE à long terme a été peu évaluée [15].

Le patient devra donc être prévenu et informé des effets indésirables lors de la prescription du MAE. Des traitements symptomatiques correcteurs, voire même un changement de molécule doivent être mis en place en cas de nécessité [11].

Les tableaux XVII et XVIII détaillent les effets indésirables des MAE :

Tableau XVII: Principaux effets indésirables des MAE de première génération [11]

AE	Principaux effets indésirables
Phénobarbital	Somnolence, vertiges, agitation, nausées, anomalie du comportement, augmentation des gamma-GT et/ou des transaminases et phosphatases alcalines, dermatite allergique, tératogène...
Phénytoïne	Nausées, vertiges, confusion mentale, tremblements troubles visuels, rash cutané, hypertrophie gingivale, hirsutisme, tératogène...
Primidone	Somnolence, vertiges, fatigue, anémie mégaloblastique, nausées, dépendance, augmentation des gamma-GT...
Ethosuximide	Diminution de l'appétit, céphalée, ataxie, vertiges, somnolence, nausées, douleurs gastriques, urticaire...
Carbamazépine	Leucopénie, prise de poids, œdème, hyponatrémie, ataxie, vertiges, somnolence, fatigue, troubles de l'accommodation, nausées, sécheresse buccale, rétention urinaire, urticaire, augmentation des gamma-GT, tératogène...
Valproate de sodium	Tératogène, anémies, thrombopénie, prise de poids, tremblements, sédation, état confusionnel, perte d'audition, nausées, alopecie, hyponatrémie, irrégularités menstruelles...

Tableau XVIII: Principaux effets indésirables des MAE de deuxième génération[11]

AE	Principaux effets indésirables
Vigabatrin	Anémie, agitation, agressivité, dépression, réaction paranoïde, somnolence, céphalées, tremblements, anomalies du champ visuel, nausées, douleurs abdominales, paresthésies, troubles de l'élocution, arthralgie, prise de poids, œdème, fatigue...
Felbamate	Perte de poids, anorexie, nausées, diarrhée, dyspepsie, démarche anormale, insomnie, somnolence, vertiges, céphalées, vision anormale, troubles hématologiques et hépatiques très sévères mais rares...
Gabapentine	Infection virale (respiratoire, urinaire...), leucopénie, anorexie, augmentation de l'appétit, agressivité, confusion, dépression, nervosité, anxiété, somnolence, ataxie, tremblement, modification des réflexes, amnésie, diplopie, vertige, HTA, toux, nausées, diarrhée, constipation, flatulences, arthralgie, myalgie, fatigue, fièvre,
Lamotrigine	Agressivité, irritabilité, céphalées, somnolence, tremblement, insomnie, agitation, nausée, diarrhée, sécheresse buccale, éruptions cutanées, arthralgie, fatigue, douleurs...
Tiagabine	Dépression, nervosité, vertiges, tremblement, somnolence, nausées, diarrhée, ecchymoses, fatigue...
Topiramate	Tératogène, anémie, rhinopharyngite, dépression, insomnie, troubles du comportement, somnolence, vertiges, troubles de l'attention et de la mémoire, vision trouble, dyspnée, toux, constipation, diarrhée, alopécie, arthralgie, acidose métabolique...
Oxcarbazépine	Hyponatrémie, agitation, dépression, apathie, somnolence, céphalée, vertiges, ataxie, troubles de l'attention, diplopie, nausées, diarrhée, constipation, éruptions cutanées, fatigue, asthénie...
Lévétiracétam	Rhinopharyngite, leucopénie, anorexie, dépression, anxiété, nervosité, somnolence, céphalée, vertiges, tremblement, toux, dyspepsie, douleur abdominale, asthénie, myalgie...
Prégabaline	Nasopharyngite, augmentation de l'appétit, confusion, euphorie, irritabilité, dépression, somnolence, céphalée, troubles de la mémoire, nystagmus, vision trouble, vertiges, dyspnée, RGO, augmentation des enzymes hépatiques et de la glycémie, crampes musculaires, troubles de l'érection, œdème...

4. Interactions médicamenteuses des MAE:

L'association de 2 MAE ou plus doit répondre au principe du « maximum d'efficacité avec le minimum d'effets indésirables ». Ainsi on conseille d'associer un MAE à mécanisme d'action unique plus un autre à mécanisme d'action multiple [34].

Les nombreuses interactions médicamenteuses observées avec les MAE, peuvent être d'ordre pharmacocinétique (lors de l'absorption, distribution, métabolisme, élimination) ou pharmacodynamique (au niveau des sites d'action).

Ainsi, il est important de tenir compte : [11][15][34]

- Des effets inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques : Certains MAE tels que le PB, la PHT, la CBZ, la Primidone, le Rufinamide sont des puissants inducteurs iso-enzymatique de CYP450, ils augmentent la clairance des principes actifs, diminuant ainsi leur efficacité. Inversement le VPA, le Stripentol, réduisent l'élimination hépatique des principes actifs associés, augmentent ainsi les concentrations sériques avec risque de surdosage.
- Effets inducteurs ou inhibiteurs des médicaments antirétroviraux, contraceptifs oraux, corticoïdes de synthèse, et AVK...
- De la cinétique des MAE : Surtout de la PHT qui n'a pas une cinétique linéaire, rendant ainsi une légère augmentation de la dose responsable d'une importante hausse des concentrations sériques.
- La CBZ ne doit jamais être associé au lithium par exemple, en raison des troubles cérébelleux, confusion, somnolence, ataxie... toutefois réversibles à l'arrêt de traitement.

Les tableaux XIX et XX détaillent les associations à éviter ou à prendre en considérations :

Tableau XIX : Principales associations déconseillées des MAE de première génération[11]

AE	Molécules	Conséquences
Phénobarbital	-Contraceptifs oraux	->Baisse de l'efficacité contraceptive
Phénytoïne	-Contraceptifs oraux, clozapine, bocéprevir, aprepitant, apixaban... -Cimetidine > 800mg/j, cytotoxiques...	->Baisse de l'efficacité de ces molécules par augmentation de leur métabolisme hépatique ->Baisse des concentrations en phénytoïne donc risque convulsif
Primidone	Contraceptifs oraux, bosentan, praziquantel, télithromycine...	->Baisse de l'efficacité de ces molécules par augmentation de leur métabolisme hépatique
Carbamazépine	-Contraceptifs oraux, fentanyl, miansérine, simvastatine... -Jus de pamplemousse, érythromycine	->Baisse de l'efficacité de ces molécules par augmentation de leur métabolisme hépatique ->Augmentation des concentrations en carbamazépine avec risque de surdosage
Valproate de sodium	-Lamotrigine -Pénems	->Risque de réactions cutanées graves par augmentation des concentrations en lamotrigine ->Baisse rapide des concentrations en valproate

Tableau XX :Principales associations déconseillées des MAE de deuxième génération[11]

AE	Molécules	Conséquences
Felbamate	Contraceptifs oraux	Baisse des concentrations en contraceptifs
Lamotrigine	Contraceptifs oraux (EE/levonorgestrel) Phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, primidone, rifampicine, lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir	Baisse des concentrations en lamotrigine Baisse des concentrations en lamotrigine par augmentation de la glucuronisation de la lamotrigine
Topiramate	Contraceptifs oraux	Baisse des concentrations en contraceptifs si topiramate $\geq$ 200 mg/j

V. Focus sur les problématiques de prise en charge des épileptiques inhérentes au PED :

1. Handicap engendré par l'épilepsie :

L'épilepsie est l'une des causes importantes d'incapacité et de charge de morbidité dans le monde, contribuant à hauteur de 7 millions d'années de vie corrigées de l'incapacité (AVCI) et de 0,5% de la charge mondiale de morbidité en 2000 [35][36]. Une AVCI étant considérée comme une année de vie en bonne santé perdue, et la charge de morbidité comme une mesure de l'écart entre l'état de santé actuel et une situation idéale dans laquelle chacun vivrait jusqu'à un âge avancé sans maladie ni handicap [35]. Elle est souvent considérée à tort, comme une maladie non mortelle, mais il a été prouvé que l'épilepsie est associée à une mortalité élevée et à des décès prématurés. Les épileptiques ont un taux de mortalité 2 à 3 fois supérieur à celui de la population générale. Les causes de décès comprennent l'état de mal épileptique (EME) , la mort subite et inattendue en épilepsie (SUDEP) et le suicide par troubles psychiatriques associés [36].

2. Prévalence de l'épilepsie dans les PED:

Dans de nombreux pays de l'Amérique latine, la prévalence de l'épilepsie est 2 fois plus élevée (10/1000) qu'en Europe et en Amérique du Nord. En Asie, les anciennes études en Inde ont montré des taux de prévalence extrêmement bas (moins de 3/1000), alors que des études plus récentes ont montré des taux entre 4 et 9/1000. De même, au Japon, en 1964, un taux de prévalence de moins de 2/1000 a été signalé, alors qu'en 1980, le taux de prévalence était de 8/1000. Mais c'est en Afrique que les données de prévalence les plus élevées au monde ont été rapportées [36].

En 2005, la Campagne mondiale contre l'épilepsie a publié l'Atlas : 'Epilepsy Care in the World 2005' qui contient des informations détaillées sur les soins de l'épilepsie dans 160 pays représentant 97,5% de la population mondiale, ce rapport donne une estimation de la prévalence de l'épilepsie en Afrique de 11,29/1000 habitants, soit 3 367 000 personnes affectées. Ce chiffre est supérieur de 26% à la prévalence moyenne mondiale de 8,93/1000 habitants [36].

Selon une revue de la littérature, plus de 724 500 personnes souffrant d'épilepsie vivent dans le monde arabe, une incidence de 174/100 000 personnes en 2001 a été rapportée en milieu hospitalier au Qatar, et de 230/100 000 ont été constatés en Arabie Saoudite [2].

Au Maroc:

Une étude faite en 1989 a noté une prévalence relativement élevée qui était de 11/1000. Selon la ligue marocaine contre l'épilepsie, plus de 300.000 marocains sont touchés par l'épilepsie, dont 250.000 âgés de moins de 20 ans (83%) [2].

Les chiffres de prévalence élevés dans les PED sont, dans une large mesure, attribuables aux épilepsies symptomatiques (maladies infectieuses, causes traumatiques...), et ne reflètent pas la réalité vu que les études sont limitées en nombre et en territoire [1].

3. Le déficit thérapeutique : treatment gap

Sur plus de 70 millions de personnes atteintes d'épilepsie, 80% vivent dans les PED où jusqu'à 90% des personnes épileptiques de ces pays ne reçoivent pas de traitement approprié [36][1].

Ce phénomène est connu sous le nom du 'déficit de traitement de l'épilepsie' ou 'treatment gap' (TG), qui est défini par l'ILAE comme étant : "La différence entre le nombre de personnes souffrant d'épilepsie active et le nombre de personnes dont les crises sont traitées de manière appropriée dans une population donnée à un moment donné, exprimée en pourcentage." Cette définition inclut les déficits diagnostiques et thérapeutiques [36][3][1].

Des études antérieures, y compris des méta-analyses, ont souligné l'écart important dans le traitement de l'épilepsie dans les PED. La sévérité du TG en Afrique subsaharienne est très variable selon les études, allant de 23% au Sénégal à 100% en Ouganda, Tanzanie, Gambie et Togo [36].

En inde, on estime qu'environ 5 millions des 10 millions de personnes atteintes d'épilepsie ne sont pas traitées [1]. Dans certaines régions européennes sous médicalisées le TG

a été estimée à 90% [6], telle l'enquête récente à Tbilissi, la capitale de la Géorgie, qui a révélé qu'environ deux tiers des personnes souffrant d'épilepsie active n'avaient pas reçu de traitement antiépileptique approprié au cours du mois précédant l'enquête [6].

Le Maroc ne fait pas l'exception en terme de TG, puisqu'une grande partie des personnes atteintes d'épilepsie ne reçoit aucun traitement, ce TG doit dépasser les 70% selon des estimations locales lors des campagnes médicales faites dans le monde rural et au sein des consultations itinérantes, effectuées au sud Marocain [8].

Le TG est le résultat d'une combinaison d'un ensemble de facteurs médicaux, politiques, économiques et socioculturels souvent intriqués. Mais la pauvreté d'un pays et par conséquent de sa population, peut être considérée comme le point en commun de tous ces facteurs et ainsi la cause fondamentale de l'absence de traitement.

Une revue systématique de la littérature publiée entre 1987 et 2007 a démontré une disparité mondiale spectaculaire dans la prise en charge de l'épilepsie, entre les pays à revenu élevé et à faible revenu, et entre les milieux ruraux et urbains [38].

Une récente revue systématique a estimé que ce TG était supérieur à 75% dans les pays à faible revenu, inférieur à 50% dans les pays à revenu intermédiaire, et inférieur à 10% dans les pays à revenu élevé [3].

De larges différences concernant le TG ont été observées au sein d'un même pays : En Inde, le TG variait de 40 à 90% dans les zones rurales et de 22 à 50% dans les populations mixtes, suburbaines et urbaines. Des tendances similaires ont été observées au Brésil, en Chine, au Pakistan et au Togo [38].

4. Les facteurs contribuant au déficit thérapeutique:

4.1. L'éloignement des établissements spécialisés en épileptologie :

Le principal facteur contribuant au TG est la difficulté d'accès aux soins, en particulier dans les zones rurales, et notamment pour les établissements spécialisés en épileptologie non disponibles au niveau communautaire.

Si un patient vivant dans une région éloignée a une première crise, il lui faudra du temps et des efforts pour avoir accès au système de soins de santé, et en cas d'état de mal épileptique, la personne risque de ne jamais y arriver.

La difficulté de se déplacer pour obtenir des soins était la principale raison invoquée pour l'abandon du suivi dans une clinique d'épilepsie rurale en Éthiopie, la durée moyenne du voyage aller-retour était supérieure à 10 heures [36].

Actuellement le Maroc est doté de 13 services de neurologie dont 6 uniquement sont spécialisés en épileptologie: ces 6 centres sont bien équipés en électroencéphalogramme (EEG) et en imagerie par résonnante magnétique (IRM) et tout autre matériel nécessaire pour établir le diagnostic et suivre les patients après traitement.

En comparaison avec d'autres pays africains, le Maroc ainsi que l'Afrique de Sud sont considérés parmi les pays d'Afrique les mieux équipés en matière de neurologie et d'épileptologie [4].

4.2. Le manque de neurologues :

Il existe une énorme pénurie de neurologues disponibles dans les PED [7]. En Afrique du Nord et en Afrique du Sud, la population ne dispose que d'un seul neurologue pour 300 000 à 400 000 personnes, dans les autres pays africains, leur nombre ne dépasse pas en moyenne 0,3 neurologues par millions d'habitants [4][36]. En 2009, il n'y avait que 267 neurologues dans toute l'Afrique subsaharienne [36].

Le nombre de neurologues variait de 400 en Egypte à 3 en Mauritanie, ceci donne un ratio de : 1 neurologue par 35.000 habitants dans le meilleur des cas (Liban, pays du Golf, Tunisie et Algérie) et de moins de 1 neurologue par 2 millions d'habitants dans le pire des cas (Yémen, Somalie, Mauritanie).

Ces statistiques contrastent fortement avec celle des pays développés avec environ 1 neurologue pour 20.000 habitants [2], notamment avec celles de l'Europe où l'on compte 48,4 neurologues pour 1 million d'habitants [36].

Au Maroc, on comptait un effectif de 120 neurologues, installés principalement dans les grands centres urbains en 2012 [4].

Ces deux problèmes majeurs pourraient être résolus par une formation spécifique en épileptologie des professionnels de santé primaires (surtout les médecins de famille), afin de diagnostiquer et de traiter l'épilepsie.

L'OMS recommande d'engager du personnel de santé de soins primaires afin de combler cette lacune jusqu'à ce que suffisamment d'experts en neurologie soient disponibles pour fournir des soins aux patients épileptiques dans les PED [7].

4.3. La non disponibilité des MAE :

L'éloignement des zones d'approvisionnement en MAE peut également jouer un rôle dans la non disponibilité des MAE prescrits, le manque d'accès aux MAE se traduit par un manque d'observance, qui à son tour sera associé à des répercussions sanitaires et psychosociales sur les patients [7].

La non disponibilité de tous les types de MAE à l'échelle d'un pays contribue au TG. Les nouveaux AED étant pour la plupart non disponibles dans la majorité des PED [37].

4.4. Le coût des MAE :

Même lorsqu'ils sont disponibles, le déterminant majeur de la prescription des MAE reste le coût du traitement, qui sont en raison de la couverture sanitaire peu développée dans les PED, inaccessibles financièrement pour les patients les plus démunis [4].

L'extension de la couverture thérapeutique par les MAE à 50% d'épileptiques, permettrait d'éviter entre 150 et 650 AVCI par million d'habitants (ce qui équivaut à 13–40% de la charge actuelle), pour un coût annuel par habitant de 0,20–1,33 I\$ [35].

La disponibilité ininterrompue des MAE (même en période de crises sanitaires ou de conflits) et à des prix abordables, restent le meilleur gage de l'efficacité de la prise en charge de l'épilepsie.

4.5. Les facteurs de politique de santé :

L'absence d'une hiérarchisation efficace des priorités dans le système de santé, l'insuffisance du financement des soins en épilepsie, et le fait que l'épilepsie est une maladie non transmissible (MNT) n'entrant pas dans certains programmes de lutte contre les maladies pour pas mal de PED, ont fait que l'épilepsie reste négligée dans les programmes de santé et de développement [37].

Les études ont montré que dans les pays à revenu faible et intermédiaire, les médicaments utilisés pour les MNT étaient nettement moins disponibles que ceux destinés aux maladies transmissibles et aiguës. Par ailleurs, la disponibilité des MAE était inférieure à celle des médicaments utilisés pour d'autres MNT, comme l'hypertension [3].

Les chances de rémission totale sont élevées chez les épileptiques et par conséquent, la probabilité que ces personnes souvent jeunes contribuent pleinement à la société est plus élevée par comparaison aux maladies cardiaques, où la population touchée est le plus souvent âgée, inactive avec une espérance de vie limitée.

4.6. Les facteurs socioculturels :

Une cause fréquemment mentionnée dans la littérature est l'influence des facteurs socioculturels sur le diagnostic et le traitement approprié de l'épilepsie [36].

De nombreux patients croient que leurs crises sont dues à des forces surnaturelles, par conséquent de telles croyances amènent les personnes épileptiques à consacrer du temps personnel et des ressources financières considérables à la recherche de remèdes auprès de guérisseurs traditionnels ou religieux au lieu de la médecine conventionnelle [40][41][39].

Cette affection est particulièrement stigmatisante dans certaines sociétés, car associée à la plupart du temps à la sorcellerie, aux malédictions et à la discrimination. Ceci est à l'origine du faible taux de déclaration de l'épilepsie, et par conséquent au retard de prise en charge. Même dans les pays développés, les personnes épileptiques se sentent souvent stigmatisées et peuvent éviter de chercher un traitement [36]. La plupart des patients préfèrent l'anonymat et sont réticents à divulguer leur état à cause des préjugés négatifs associés à l'épilepsie.

Ces préjugés peuvent être à l'origine de conséquences dévastatrices sur la qualité de vie des patients en termes de scolarité pour les enfants et en termes d'offre d'emploi et de mariage pour les adultes. Ces conséquences sont plus importantes dans le milieu rural par rapport au milieu urbain [4][8].

VI. Discussion des résultats :

Au Maroc, la prise en charge de l'épilepsie est faite généralement par les neurologues, mais dans certains cas par les neurochirurgiens et les psychiatres également [8].

Le traitement repose sur l'administration de MAE, instauré lorsque le diagnostic d'épilepsie est certain, basé sur la clinique et les données de l'EEG. Le choix du médicament dépendra du type d'épilepsie (syndrome électro-clinique), du terrain, des effets secondaires et surtout des conditions socio-économiques du patient vu l'insuffisance de la couverture sanitaire des patients marocains.

La prise en charge de l'épilepsie au Maroc a beaucoup progressé : certains nouveaux MAE sont disponibles, des formes galéniques sont également disponibles et à des prix concurrentiels, la chirurgie de l'épilepsie a commencé en 2004 et n'a cessé de se développer, et les centres spécialisés en épilpetologie sont de plus en plus disponibles. Nous sommes en situation intermédiaire entre l'occident et les pays Subsahariens (moins riches que les premiers mais assez bien équipés par rapports aux seconds) [2].

1. Les caractéristiques des neurologues :

Alors qu'auparavant on ne comptait que 120 neurologues exerçant au Maroc pour une population de 31 millions d'habitants (tableau XXI), répartis de manière inégale, principalement dans les grands centres urbains (figure 28), et dont plus de la moitié d'entre eux étaient concentrés entre Casablanca et Rabat [2][4][8], des efforts indéniables ont été consacrés à la formation médicale en neurologie au Maroc. Aujourd'hui, le nombre de neurologues exerçant au Maroc serait estimé à 240 neurologues selon la société marocaine de neurologie, et ce pour une population de 37 millions d'habitants.

Tableau XXI: Comparaison entre le nombre d'habitants et le nombre de neurologues

par pays, en 2012 [2]

Pays	Population (million d'habitants)	PNB/habitant (1000USD)	Neurologues
Afghanistan	31	0,22	10
Algérie	30	31	250
Arabie Saoudite	24,6	13,23	80
Bahrein	0,8	16,18	12
Egypte	70	3,94	400
Emirats Arabs Unis	4,6	20,92	45
Iran	67	2,77	350
Iraq	29	0,6	170
Jordanie	6	4,29	50
Kuwait	2,6	19,48	20
Liban	3,8	4,84	80
Lybie	5,8	5,52	13
Maroc	31	3,94	120
Mauritanie	4	0,56	3
Oman	2,4	13	15
Palestine	3,8	?	35
Pakistan	155	0,69	60
Qatar	0,8	18,2	15
Soudan	40,2	1,76	30
Somalie	8,22	0,13	8
Syrie	18,4	3,43	25
Tunisie	10	6,85	120
Yemen	20,7	0,82	15

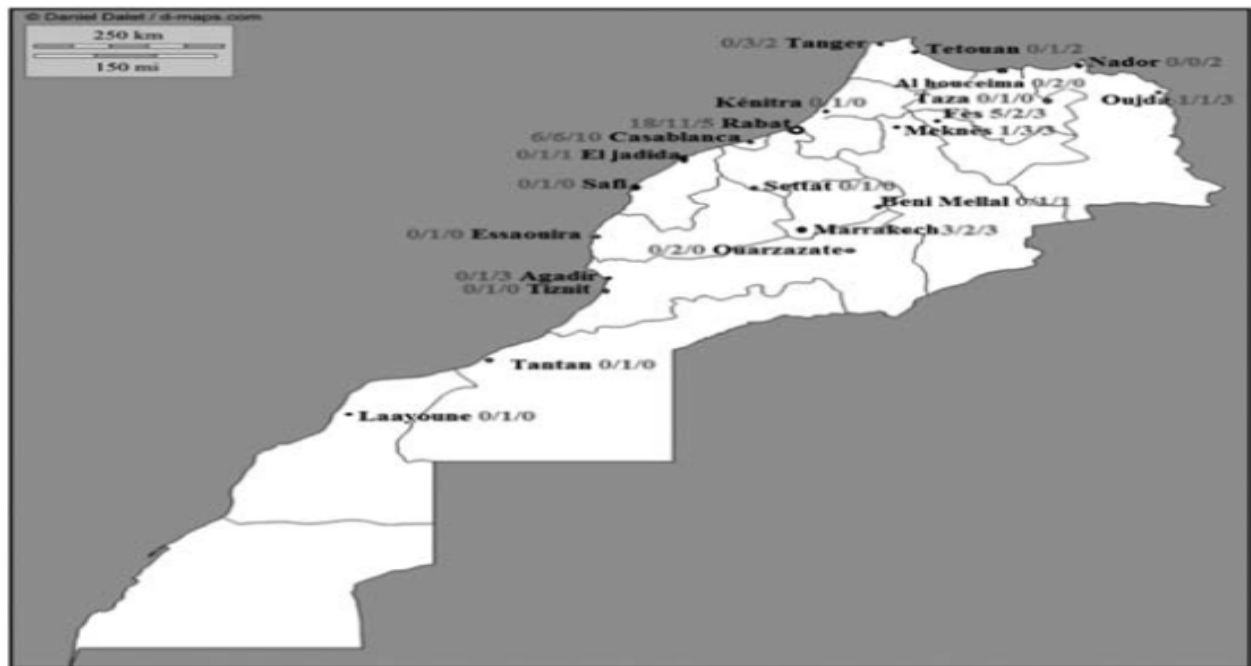


Figure 28: Carte de la répartition géographique des neurologues au Maroc en 2012 [8]

(a: Enseignants du CHU, b: Secteur public, c: Secteur privé)

Le problème de l'inégalité de la répartition des neurologues au Maroc est moins important qu'auparavant, mais reste toujours d'actualité, les taux de réponse les plus élevés à notre questionnaire ont concerné surtout les grandes villes.

Cela est probablement dû à la carence en neurologues dans les régions éloignées du centre et dont la population est dispersée sur d'immenses territoires. Par ailleurs, on note toujours une différence non significative entre le taux de neurologues exerçant en milieu public et en libéral.

Certaines régions dans le sud du pays étaient dépourvues de la moindre structure neurologique pouvant accueillir les patients épileptiques [4], afin de combler le vide en neurologues dans ces régions, l'équipe de neurologie du CHU de Marrakech et l'association marocaine de lutte contre l'épilepsie (AMCEP) avaient initié un programme de consultations itinérantes, dont la première a eu lieu en Avril 2006 au niveau de la ville d'Ouarzazate et ses régions. Cette région si importante était restée dépourvue de neurologues jusqu'à 2010.

Ce programme a permis d'assurer une prise en charge sur place des personnes épileptiques, de former les médecins généralistes de la région pour faire face à cette pathologie, et de démarrer une unité d'électroencéphalographie. Ce système de consultation spécialisée en neurologie répond à la définition de la médecine de proximité [8].

Néanmoins, la solution étant de former plus de neurologues et de les répartir de manière harmonieuse au sein du pays.

Quant à l'épileptologie, elle occupe une place importante dans le cursus de formation des spécialistes en neurologie au Maroc, bien que ces derniers n'aient pas toujours accès aux équipements de diagnostic et d'exploration modernes (EEG, scanners CT et IRM) dans les régions où ils seront affectés dans le secteur public.

Dans notre étude, la majorité des neurologues ont affirmé avoir suivi des formations spécifiques en épileptologie. Mais les programmes de formation post-universitaire en neurologie ne sont disponibles que dans quelques pays d'Afrique subsaharienne et sont subventionnés par des organismes internationaux [36]. Un grand nombre de neurologues complètent ainsi leur formation à l'étranger [2].

Le manque de médecins formés en neurologie dans notre pays ne peut être comblé que par : L'ouverture de postes de formation post-universitaire supplémentaires, des partenariats ou des parrainages avec des programmes de formation dans les pays développés, et des mesures incitatives pour réduire les flux migratoires des neurologues nouvellement formés vers des pays plus riches à la recherche d'opportunités professionnelles meilleures que dans leur pays d'origine.

2. Les caractéristiques des patients épileptiques selon les neurologues traitants :

2.1. Origine géographique :

Les neurologues interrogés dans notre étude ont estimé que leurs patients venaient plutôt d'un milieu urbain, 2 hypothèses peuvent expliquer ces constats : la 1ère est que le taux d'urbanisation de la population marocaine a augmenté entraînant ainsi l'augmentation du nombre de ces patients en milieux urbains. La 2ème, qui est la plus tangible, est que la majorité des neurologues en général et des répondants exercent dans les grandes villes.

2.2. Niveau d'instruction et revenus des patients :

La majorité de nos patients épileptiques n'auraient pas pu continuer leurs scolarités, se limitant aux niveaux primaire/secondaire, et auraient un revenu moyen à faible. Un niveau d'instruction bas serait compatible avec un niveau de revenu bas.

Ces résultats confirment ceux déjà cités dans la littérature. En effet, les résultats scolaires, les taux d'emploi et la qualité de vie sont tous nettement inférieurs pour les personnes souffrant d'épilepsie [36].

Même au Canada, les personnes épileptiques avaient plus de jours d'arrêt de travail, un revenu annuel inférieur et une qualité de vie plus faible que les personnes atteintes d'autres maladies chroniques. Les enfants épileptiques avaient des résultats scolaires inférieurs aux autres élèves (y compris les enfants souffrant d'autres maladies chroniques) [1][43].

2.3. Connaissances sur l'épilepsie :

Les connaissances de ces patients épileptiques sur leur maladie seraient également faibles selon les neurologues. Dans une étude faite auprès des proches des patients au CHU de Marrakech, la moitié des interrogés considéraient que l'épilepsie correspondait à l'ensorcellement, la possession ou le mauvais œil, et 37% d'entre eux la jugeait comme maladie très grave [8][44].

2.4. Recours aux pratiques traditionnelles :

Une mauvaise compréhension et une perception erronée de l'épilepsie peuvent conduire le patient à chercher des mesures alternatives pour soigner sa maladie.

Moins de la moitié des patients épileptiques auraient eu recours aux pratiques traditionnelles selon notre étude, ces résultats contrastent avec ceux d'une étude menée à Casablanca en 2002, dans laquelle 60% des patients ont affirmé avoir eu recours aux pratiques traditionnelles avant leur suivi hospitalier [8][53]. L'étude réalisée à Marrakech et sa région en 2003 a montré également que 74% des patients épileptiques suivis par les neurologues, ont affirmé avoir été suivis par les guérisseurs et avaient eu recours aux pratiques traditionnelles au moins une fois avant leur suivi en consultation médicale [8][54].

Les pratiques traditionnelles comportaient le portage de talisman, écriture d'amulette, le pèlerinage maraboutique auprès des Saints, la lecture de certains versets coranique, et des concoctions de plantes.

Les causes de ce recours aux pratiques traditionnelles sont dominées par l'analphabétisme, qui touche 52% de la population marocaine, le manque de neurologues et leur mauvaise répartition [54], le manque d'information et de sensibilisation de la population Marocaine par rapport à l'épilepsie, en plus des considérations mystico-religieuses encore largement répandues dans la population [4].

3. Le remboursement des MAE par les systèmes de couverture sanitaire :

Jusqu'en 2011, moins de 30% des marocains avaient une couverture sociale, mais avec le régime d'assistance médicale (RAMED), le taux a augmenté significativement, pouvant atteindre 60% à 100% dans les quelques années à venir [4][8].

Le remboursement des médicaments se fait en général à un taux de 70% du prix de vente des médicaments inscrits dans la liste arrêtée par le ministère de la santé marocain. Selon l'agence nationale de l'assurance maladie (ANAM), la majorité des MAE qui existent sur le

marché marocain sont admis au remboursement par l'assurance maladie obligatoire (AMO), à l'exception de l'oxcarbazépine, le Prégabalin et l'acide valproïque à libération prolongée [4]. Malheureusement aucun MAE n'est admis au remboursement par le RAMED.

Il a été démontré que l'extension du traitement antiépileptique à un taux de 80% pourrait réduire de 36% la charge mondiale de l'épilepsie [3]. Selon les estimations faites dans deux sous-régions africaines, l'extension des MAE de première intention (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine et acide valproïque) à 50% des patients épileptiques réduirait les AVC de 32 à 40% pour un coût annuel par patient de 71 à 161 dollars internationaux. Ces estimations combinent les coûts des médicaments, les tests de laboratoire et les soins de santé primaires/secondaires [36].

Néanmoins les MAE de nouvelle génération restent encore coûteux dans la plupart des pays à faible revenu.

En Afrique toujours, plusieurs gouvernements fournissent des soins de santé gratuits ou fortement subventionnés, mais l'assurance maladie semble peu développée [36].

En Amérique latine, le phénobarbital (PB) et les autres MAE sont généralement couverts par les budgets de santé des gouvernements. Cependant, les nouveaux MAE dont le prix peut atteindre 190 fois celui du PB, ne le sont pas [36].

Au Japon, presque toutes les dépenses sont couvertes par l'assurance maladie, alors qu'en Chine, il existe une couverture pour les fonctionnaires d'état mais pas pour les employés non gouvernementaux [36].

En Indonésie, le gouvernement et certaines entreprises font couvrir leurs employés par une assurance. Dans ce pays, les centres de santé ruraux fournissent des services médicaux gratuits essentiels [36].

En Corée, l'assurance maladie nationale couvre 50% des frais totaux (sauf pour l'IRM) [36].

Dans une étude évaluant la disponibilité des MAE en Europe, le remboursement concernait 75% des MAE dans les pays à revenu élevé, et seulement 30% des MAE dans les pays à revenu moyen supérieur [6].

Même dans les pays européens à revenu moyen et inférieur, les anciens MAE sont remboursés de préférence aux MAE les plus récents. Dans certains pays, comme la Pologne, les épileptiques sont contraints à prendre en 1^{ère} intention les anciens MAE avant de pouvoir bénéficier du remboursement d'un MAE plus récent en cas d'échec des premiers.

Il a été constaté que la disponibilité des MAE était plus élevée dans les pays offrant un remboursement par un organisme public par rapport à ceux n'ayant aucun système de remboursement ou des organismes privés de remboursement [6].

Les systèmes de santé dotés d'une assurance maladie nationale obligatoire (par opposition à ceux se basant sur les dépenses personnelles des individus) offrent donc une équité sanitaire, une diminution du TG et de meilleures conditions de prescription aux neurologues.

4. Le type d'épilepsie fréquemment rencontré dans la pratique des neurologues:

Le type d'épilepsie fréquemment rencontré par les neurologues était l'épilepsie généralisée.

Dans une étude prospective menée sur 12 mois en 2011 dans le service de neurologie du CHU- Hassan II de Fès, les épilepsies généralisées étaient retrouvées chez 40% des consultations, dont 30% présentaient des crises tonico-cloniques généralisées, 26% des absences et 16% des myoclonies. Par ailleurs les épilepsies focales étaient retrouvées chez 42% des patients, dont 60% étaient des épilepsies temporales et 10% des épilepsies frontales. Les crises inclassables dans 18% des cas [37].

Les crises focales peuvent être sous diagnostiquées pendant longtemps, alors que les crises généralisées poussent souvent les patients et leurs familles à consulter, ce qui peut expliquer ces résultats.

5. Etat des lieux de la prescription des MAE :

Il n'existe pas de MAE idéal, car aucun d'entre eux n'est universellement efficace ou totalement dépourvu d'effets secondaires. Le choix du MAE à prescrire prend en compte le type et/ou le syndrome épileptique ainsi que les caractéristiques individuelles du patient.

Mais dans les PED, tout type de MAE est généralement en rupture de stock. Dans ces pays, les déterminants majeurs de leur prescription sont le coût et la disponibilité des MAE [1].

Vu son coût très accessible pour la majorité des patients marocains (25 à 40 USD), le PB était le MAE le plus prescrit dans les études anciennes [4]. Dans un travail fait au CHU de Rabat, comparant la prescription des MAE entre 1987 et 1994, le PB a vu sa prescription diminuer (57,1% en 1987 contre 49,4% en 1994), alors que celle du VPA et de la CBZ a augmenté avec respectivement (28% en 1987 et 1994) et (8% en 1987 et 19,3% en 1994) [8][55].

Nos résultats rejoignent ceux de deux études, la première menée en 2011 dans le CHU de Fès, sur 60 patients épileptiques dont 54% étaient sous VPA, 17% sous CBZ, 9% sous PB et 7% sous LTG [4][37]. La deuxième faite au CHU de Marrakech en 2011, chez 3000 cas d'épilepsie, le VPA était le médicament le plus prescrit (33%), suivie par la CBZ (31%), le PB était moins prescrit par les neurologues (10%), et il a été mentionné que les nouveaux MAE étaient de plus en plus prescrits (22%) [8][2].

Le PB est de plus en plus délaissé en faveur des autres MAE, en raison de ses effets secondaires importants, surtout chez les enfants et les sujets âgés, mais il reste un médicament efficace et peu coûteux qui peut être pris une seule fois par jour. Aux États-Unis et en Europe, le PB est rarement prescrit [36].

La meilleure preuve d'une interaction synergique entre 2 MAE est le VPA et la LTG pour le traitement de l'épilepsie focale et généralisées combinée, d'autres combinaisons sont possibles, incluant le VPA avec l'éthosuximide pour les absences, le PB avec la PHT pour les ETCG, et le vigabatrin avec la tiagabine pour les épilepsies focales [16].

En Afrique, le PB est prescrit dans 65–85% des cas traités, la PHT est également fréquemment prescrite, la CBZ est prescrite dans 5 à 20% des cas, quant au VPA il n'est prescrit que dans 5 à 15% des cas, car moins disponible et son coût est également beaucoup plus élevé que celui des MAE susmentionnés. Pour l'EME, c'est le PB injectable qui est le plus utilisé ou du DZP lorsqu'il est disponible [36].

L'étude de Karuiki a trouvé que chez 2170 épileptiques, le PB était prescrit chez 94% des patients, suivi par la CBZ chez 40%, 28,8% pour la PHT, 28% pour le DZP et 3,3% pour le VPA, ces derniers sont nettement plus coûteux [4][36].

Dans les PED, pour des raisons économiques et d'efficacité, l'arsenal médicamenteux avait été limité à 6 ou 7 MAE, comme suggéré ci-dessous (figure 29). Le MAE de 1ère intention étant souligné et les autres étant des réserves/adjuvants. Si d'autres crises surviennent, un autre MAE pouvait être ajouté sans supprimer le précédent.

Epilepsy	Drugs	Adult dose daily
Major epilepsies (grand mal)	<u>Phenobarbitone</u>	60–180 mg
Focal epilepsies	Diphenylhydantoin Sulthiame Carbamazepine	100–300 mg 200–600 mg 800–120 mg
Minor epilepsies	<u>Ethosuximide</u> Clonazepam Sodium valproate	0.25–1.25 g 0.5–8.0 mg 800 mg–3.0 g
Status epilepticus	<u>Diazepam</u> Clonazepam Diphenylhydantoin	i.v. 10 mg) given i.v. 1–2 mg) every i.v. 100 mg) 10–15 min

Figure 29 : Proposition d'un arsenal limité de MAE pour le traitement de l'épilepsie dans les PED

[42]

6. La disponibilité des MAE :

La non-disponibilité des MAE est à la fois une cause de l'écart de traitement dans les trois quarts des pays à faible revenu et l'obstacle le plus important à la prise en charge des patients épileptiques [1][36].

En Afrique, seuls le Maroc, la Tunisie, l'Egypte, le Zimbabwe et l'Afrique de Sud disposent de MAE appartenant à la nouvelle génération [4].

Au Maroc la plupart des MAE sont disponibles (tableau XXII) :

Tableau XXII : Liste des MAE selon leur disponibilité au Maroc

MAE disponibles			MAE non disponibles
DCI	Princeps	Génériques	Ethosuximide Phénytoïne Vigabatrin Tiagabine Acétate d'eslicarbazépine Rufinamide Zonisamide Lacosamide Stiripentol Rétigabine
Phénobarbital	Gardéna [®]		
Acide valproïque	Dépakine [®]	Micropakine LP [®] , depakine chrono [®] , valpro cooper LP [®]	
Carbamazépine	Tégrétol [®]	Crizépine [®] , Alepsia [®] , carbamazépine Normon [®] , zeptol [®]	
Gabapentine	Neurontin [®]	Gabamox [®] , Nupentin [®]	
Lamotrigine	lamotrigine [®]	Synnax [®]	
Topiramate	Topiramate GT [®]		
Oxcarbazépine	Trileptal [®]		
Lévétiracétam	Keppra [®]		
Prégabalin	Prégabalin [®]	Alyse [®] , Gabline [®] , Edgar [®] , Epilab [®] , Epyca [®] , Gaphine [®]	

Selon notre étude, les MAE irrégulièrement disponibles au Maroc, étaient la lamotrigine et le topiramate, alors que la prégabaline était moins concernée.

Cela peut être dû à la mauvaise gestion des stocks, la hausse de la demande ou un manque de production des MAE à rentabilité peu élevée pour les firmes pharmaceutiques.

La pandémie du covid-19 fut une cause supplémentaire du mauvais approvisionnement ces 2 dernières années.

L'augmentation de l'offre en MAE est impérative pour les gouvernements des PED s'ils visent un meilleur contrôle de la maladie épileptique. Ceci peut inclure, sans s'y limiter, l'allocation d'un budget pour l'épilepsie aux niveaux national et régional et l'amélioration de l'efficacité de la chaîne d'approvisionnement [7].

Par ailleurs, des études comparant la rentabilité du traitement de l'épilepsie par rapport à d'autres priorités de santé publique seraient précieuses pour convaincre les décideurs politiques.

Plusieurs études en Afrique et en Asie ont montré que plus de la moitié des pharmacies publiques ou privées ne proposaient de MAE, les sirops pédiatriques étaient universellement indisponibles. Ils ont pu également démontrer que cette disponibilité augmentait avec le niveau de revenu des pays [3][45].

Ceci a été confirmé par une étude qui a constaté une non-disponibilité presque totale des MAE dans les secteurs publics des pays pauvres en ressource, et aucun des points de vente étudiés ne stockait les MAE essentiels [7].

La faible disponibilité des MAE dans le secteur public, où les pauvres se font soigner, suggère que l'accès aux MAE peut être inéquitable, en ce sens que les pauvres peuvent être particulièrement désavantagés en termes d'accès aux MAE.

L'OMS avait mené une étude sur la disponibilité de 30 médicaments prescrits dans les pathologies graves/chroniques telle que l'épilepsie dans 40 PED, parmi lesquels se trouvaient des pays africains. Les résultats ont montré qu'il y avait un manque de disponibilité des MAE

entre autres. Le PB et la PHT n'étaient disponibles que dans 40,3% et 29,4% des établissements privés et publics respectivement [36][46].

De ce fait, Il a été suggéré que dans le cas de l'Afrique subsaharienne, l'une des interventions les plus importantes était l'augmentation de l'approvisionnement en PB à tous les niveaux de prestation de soins [36].

En Europe, dans les pays à revenu élevé, la disponibilité des MAE a été estimée à 89% pour les anciens, 88% pour les nouveaux, et 57% pour les plus récents. Quant aux pays à revenu intermédiaire supérieur et inférieur, elle a été estimée à 64% et 62% pour les anciens, 58% et 40% pour les nouveaux respectivement, mais aucun des plus récents n'était disponible dans ces pays [6].

Parmi les anciens MAE, il est toujours remarquable de constater que l'éthosuximide soit souvent indisponible dans de nombreux pays, malgré qu'il ait été montré qu'il est le traitement de premier choix pour l'épilepsie absence infantile.

L'épilepsie est en concurrence avec de nombreuses autres affections, cette concurrence est encore plus rude lorsque les budgets de santé sont faibles, de sorte que les ressources sont affectées à des pathologies perçues comme prioritaires, telles que les maladies infectieuses notamment le paludisme, le VIH/SIDA, la tuberculose...

Au Maroc, l'épilepsie ne figure pas parmi les priorités de la santé publique, telles que le diabète, l'hypertension artérielle, la dépression... [8].

Les systèmes de santé inadéquats des PED peuvent être limités par l'adoption de programmes de stabilisation du fonds monétaire international [1][36]. Et bien que les gouvernements puissent manquer de ressources, il est tout aussi vrai que les individus sont soit incapables de payer les MAE avec leurs propres revenus, soit que ces coûts leur causent des difficultés financières.

Pour illustrer ces constats, on cite que la Chine, le Malawi et le Sénégal dépensent annuellement 15, 5,8 et 13,5 dollars/habitant respectivement pour les soins de santé, et sachant que le traitement au PB coûte environ 23 dollars/an en Chine [1], il serait peu probable que les MAE puissent être fournis par des programmes qui ne sont financés que par les gouvernements dans ces pays.

7. Le coût des MAE :

Il convient tout d'abord de noter que les prix des MAE dans les PED sont souvent plus élevés que ceux des mêmes médicaments aux États-Unis ou en Europe [36]. Les coûts annuels des MAE sont compris entre 25 à 50 USD pour le PB, 200 à 300 USD pour la PHT, 300 à 500 USD pour la CBZ, et 300 à 500 USD pour VPA [4].

Au Maroc, le déterminant majeur de leur prescription, en l'absence d'une couverture sanitaire, reste le coût du traitement [8]. Ceci a été confirmé par notre étude où la préférence de prescription des neurologues était motivée essentiellement par le coût des MAE.

Le PB est devenu le MAE de 1^{ere} intention recommandé par l'OMS dans les PED, le plus couramment prescrit car le moins cher, avec un coût médian en dollars internationaux de seulement 0,12 \$ par dose définie quotidienne (100 mg) [1][36]. Le 2^{eme} MAE le plus prescrit est la PHT, considérablement plus cher, à 0,50 \$ par dose définie quotidienne (300 mg) [36].

Dans des études sur les prix des MAE menées dans le sud du Vietnam en 2006 et en Zambie en 2010, le coût mensuel allait de 3,30 et 7,51 dollars pour la CBZ 200 mg à 22,50 et 29,88 dollars pour le VPA 200 mg respectivement [3][45].

Et bien que le PB présente un nombre d'inconvénients importants, il s'agit probablement du seul MAE présentant un bon rapport qualité/prix, vu que les dépenses personnelles constituent la principale source de financement des soins de santé dans la majeure partie des régions Africaine.

En effet, l'ILAE a fait valoir que la liste des médicaments essentiels de l'OMS doit être rediscutée, car le statut du PB semble être basé sur des facteurs économiques plutôt que sur l'efficacité et l'adéquation [1].

Toute analyse économique doit d'abord déterminer quels MAE sont essentiels pour assurer les soins de base de l'épilepsie, en d'autre terme lequel des MAE serait le plus efficace d'un point de vue économique.

En outre, il faut tenir compte des retombées positives de la réduction des besoins en services de santé, de la baisse de la mortalité prématurée et de l'amélioration de la productivité au travail [7].

Des évaluations économiques ont démontré, que la stratégie la plus rentable pour réduire le fardeau actuel de l'épilepsie dans les PED était le traitement par les anciens MAE de première ligne (PB, PHT) en raison de leur efficacité similaire mais de leur coût d'acquisition plus faible [35].

Néanmoins, ces évaluations ne garantiront pas que les recommandations se retrouveront dans la pratique, en raison d'une réticence des neurologues à remplacer des jugements cliniques par des arguments économiques lorsqu'ils prescrivent des MAE.

Cette hypothèse a été confirmée par notre étude, où la majorité des neurologues préfèrent prescrire en 1ère intention des MAE tels que le VPA, la LTG, la CBZ et le LVT...

La faible accessibilité financière des MAE dans les PED est préoccupante, Il est peut-être possible d'améliorer cette accessibilité financière, en négociant les prix d'achat avec les fabricants, en procédant à des achats groupés au niveau national et en assurant une fourniture équitable en MAE essentiels.

Dans les pays développés, le coût des soins apportés aux épileptiques a augmenté, particulièrement avec la bonne observance et l'arrivée des nouveaux MAE, ce coût varie de 2000 à 3000 USD alors qu'il était de 100 à 500 USD avec les anciens MAE [4].

Enfin, il est important de souligner que l'épilepsie est une affection chronique, qui nécessite un traitement au long cours qui ne se prête pas à des stratégies d'adaptation financière à court terme, et qui est sujet à une adaptation permanente des doses, il est donc primordial de trouver un équilibre entre efficacité, coût, simplicité d'utilisation, et effets indésirables.

8. Génériques vs princeps :

Dans les pays où ce sont les patients qui paient leurs MAE, même les génériques les moins chers coûtent 4 fois plus que les prix de référence internationaux, et leur disponibilité dépend du secteur d'exercice des prescripteurs (souvent plus disponibles en libéral par rapport au public) [3][45].

La question de l'interchangeabilité des MAE princeps et génériques a pris de l'importance récemment, les préoccupations concernant la qualité des médicaments et la sécurité des patients interagissent avec les considérations financières et les conflits d'intérêts.

Une méta-analyse comparant les MAE princeps aux génériques n'a trouvé aucune différence clinique dans les essais cliniques randomisés [3][47].

Dans une autre étude sur l'accessibilité financière des MAE, il y avait des différences mineures entre le prix médian des MAE princeps et génériques de la plupart des MAE. La seule exception était pour la LTG (en particulier pour les comprimés de 25 mg) et la PHT de 100 mg (capsule/comprimé) [7].

9. Indications des MAE en dehors de l'épilepsie :

Selon une étude faite en Europe, les indications non épileptiques les plus courantes étaient les troubles psychiatriques (traités par CBZ, LTG, prégabaline et VPA), les douleurs neuropathiques (traitées par CBZ, gabapentine, prégabaline et VPA) et la prophylaxie de la migraine (topiramate et VPA) [6].

Dans notre étude, la régression linéaire ($p < 0,001$), a démontré que le secteur d'exercice des neurologues public ou libéral, ne semble influencer ni la préférence de prescription des

neurologues, ni leurs préférences entre princeps et générique et ni leurs perceptions en ce qui concerne les coûts des MAE. Mais elle a démontré que les formations spécialisées en épileptologie influenceraient leurs préférences de prescription.

Vu les nombreux obstacles cités dans notre enquête, 66,7% des neurologues ont déclaré être insatisfaits de la prise en charge de l'épilepsie au Maroc.

VII. Forces et limites de l'étude :

Bien qu'un certain nombre d'études antérieures aient porté sur la prise en charge de l'épilepsie au Maroc, cette étude est à notre connaissance la première étude réalisée à l'échelle nationale visant à évaluer l'état de la prescription, la disponibilité et le coût des MAE en se référant directement à l'avis des neurologues prescripteurs exerçant dans les différents secteurs de santé au Maroc.

Bien que l'objectif de l'étude qui était d'évaluer la prescription, la disponibilité, et le coût des MAE ait été globalement atteint, notre enquête présente des limites, notamment celles liées à un certain nombre de neurologues qui n'ont pas fourni de réponses, et l'absence d'études antérieures au Maroc, ce qui rend les comparaisons difficiles à faire.

Malgré ces limites, cette étude est pertinente, offrant une perception initiale des obstacles à surmonter pour les décideurs en terme de traitement de l'épilepsie au Maroc et confirme les difficultés entravant la prise en charge optimale des patients épileptique. Enfin elle souligne le besoin urgent d'une action majeure au niveau national, comme l'a récemment recommandé l'OMS, pour améliorer l'accès à des soins adéquats pour les personnes atteintes d'épilepsie au Maroc, et ce via des mesures qui peuvent être simples et non coûteuses.



CONCLUSION



Au Maroc l'épilepsie est aujourd'hui l'une des affections les plus fréquemment rencontrées. Mais elle est loin de constituer une priorité de santé publique, l'accessibilité aux MAE reste encore limitée dans le pays.

Cette étude confirme les inquiétudes quant à la qualité des soins de l'épilepsie au Maroc, et pose le problème de l'insuffisance de prise en charge de l'épilepsie et son retentissement sur la pratique quotidienne des neurologues ainsi que sur la santé du malade épileptique, sa scolarité et son intégration sociale.

Cette étude peut constituer le premier pas sur la voie menant à une gestion véritablement rationnelle de l'épilepsie. L'épilepsie devrait être considérée comme un problème majeur de santé publique, et des recherches épidémiologiques supplémentaires sont nécessaires pour documenter l'impact social et économique de l'épilepsie au Maroc et identifier les obstacles, à l'intention des décideurs politiques et des organismes de financement.



Au vu des résultats de notre enquête, un ensemble de recommandations serait intéressant à faire, notamment :

Aux autorités marocaines :

1. L'épilepsie doit figurer parmi les priorités sanitaires du pays, car c'est une pathologie chronique qui répond généralement bien aux MAE.
2. Augmenter le nombre de neurologues formés et améliorer leur répartition sur le territoire nationale.
3. Elargir la couverture médicale à la majorité de la population marocaine, et admettre les MAE figurant sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS au remboursement par le RAMED.
4. Accorder la plus haute priorité à l'amélioration de la disponibilité des MAE génériques de première intention, et éviter les ruptures de stocks.
5. Réduire les taxes pour diminuer le coût des MAE.
6. Le gouvernement doit s'engager à consacrer des ressources au traitement de l'épilepsie, avec un investissement politique renouvelé, voir la création d'un fond national pour l'épilepsie pour accélérer le soutien des donateurs.

Aux sociétés savantes de neurologie au Maroc :

7. Adopter et parrainer des programmes d'information, d'éducation et de traitement appropriés adaptés à la culture.
8. Elargir la formation en épileptologie à un plus grand nombre de neurologues.
9. Création et développement des centres d'épileptologie aux différentes régions du pays.

10. Organiser et soutenir davantage les enquêtes au niveau régional et national pour documenter le véritable fardeau de la maladie et identifier les obstacles à dépasser.

Aux firmes pharmaceutiques :

11. Créer des groupements d'achat régionaux pour l'acquisition des MAE et améliorer la gestion de la chaîne d'approvisionnement, grâce à des liens politiques avec les responsables gouvernementaux et avec l'industrie pharmaceutique.
12. Assurer l'approvisionnement de certains MAE indiqués dans des maladies orphelines ou des épilepsies syndromes et certaines formes notamment pédiatriques au Maroc.

Aux associations des patients épileptiques :

13. Promouvoir et mettre en place des actions de lutte contre l'épilepsie et favoriser la réinsertion sociale du patient épileptique.
14. S'unir pour constituer un interlocuteur unique face aux politiques et aux décideurs.

Ces recommandations doivent se faire en harmonie entre les différents acteurs impliqués et en collaboration étroite pour assurer la réussite des actions à entreprendre.



Questionnaire

1. Vous êtes :
 - ☐ Homme
 - ☐ Femme
2. Vous êtes né en quelle année :
3. Dans quelle région exercez-vous en tant que neurologue :
4. Vous exercez dans :
 - ☐ Le secteur public
 - ☐ Le secteur libéral
5. Depuis combien d'années exercez-vous en tant que neurologue :
 - ☐ Moins de 5 ans
 - ☐ Entre 5 et 10 ans
 - ☐ Plus de 10 ans
6. Avez-vous suivi une formation spécifique en épileptologie :
 - ☐ Oui
 - ☐ Non
7. Si oui, de quel type :
 - ☐ Séminaire / Atelier
 - ☐ Congrès
 - ☐ Diplôme universitaire complémentaire
 - ☐ Stage pratique spécialisé
8. Votre patientèle épileptique vient-elle d'un milieu plutôt :
 - ☐ Urbain
 - ☐ Rural

9. Votre patientèle épileptique est plutôt :

- ☐ Analphabète
- ☐ École coranique et enseignement traditionnel
- ☐ Primaire/secondaire
- ☐ Universitaire

10. Votre patientèle épileptique a un revenu moyen plutôt :

- ☐ Faible
- ☐ Moyen
- ☐ Elevé

11. Les connaissances de vos patients épileptiques sur leur maladie sont plutôt :

- ☐ Faibles
- ☐ Moyennes
- ☐ Elevées

12. Le recours aux pratiques traditionnelles pour soigner l'épilepsie chez vos patients serait estimé à :

- ☐ < 50% des cas
- ☐ ≥ 50% des cas

13. Une mutuelle ou assurance maladie est présente chez :

- ☐ < 50% de vos patients
- ☐ ≥ 50% de vos patients

14. Les deux types les plus fréquents des mutuelles ou assurances maladies de vos patients épileptiques :

- ☐ CNOPS
- ☐ CNSS
- ☐ Assurances privées
- ☐ Mutuelle des FAR

Si autres, veuillez préciser :

15. Le remboursement des antiépileptiques au Maroc par la couverture maladie est selon vous :

- ☐ Suffisant
- ☐ Insuffisant

16. Quels sont les organismes qui assurent le mieux ce remboursement :

- ☐ Privés
- ☐ Publics

17. Le type d'épilepsie maladie le plus fréquemment retrouvé dans votre pratique clinique est :

- ☐ Épilepsie généralisée
- ☐ Épilepsie focale
- ☐ Épilepsie focale et généralisée combinée
- ☐ Non déterminée

18. Quels sont les deux antiépileptiques que vous prescrivez en premier devant l'épilepsie généralisée :

- ☐ Phénobarbital
- ☐ Acide valproïque
- ☐ Carbamazépine
- ☐ Gabapentine
- ☐ Lamotrigine
- ☐ Topiramate
- ☐ Oxcarbazépine
- ☐ Lévétiracétam
- ☐ Prégabaline

19. Quels sont les deux antiépileptiques que vous prescrivez en premier devant l'épilepsie focale :

- ☐ Phénobarbital
- ☐ Acide valproïque
- ☐ Carbamazépine
- ☐ Gabapentine

- ☐ Lamotrigine
- ☐ Topiramate
- ☐ Oxcarbazépine
- ☐ Lévétiracétam
- ☐ Prégabaline

20. Quels sont les deux antiépileptiques que vous prescrivez en premier devant l'épilepsie focale et généralisée combinée :

- ☐ Phénobarbital
- ☐ Acide valproïque
- ☐ Carbamazépine
- ☐ Gabapentine
- ☐ Lamotrigine
- ☐ Topiramate
- ☐ Oxcarbazépine
- ☐ Lévétiracétam
- ☐ Prégabaline

21. Cette préférence de prescription serait dû dans votre pratique à :

- ☐ Le type de l'épilepsie
- ☐ Les recommandations des sociétés savantes
- ☐ Un rapport bénéfice/risque favorable
- ☐ La disponibilité de l'antiépileptique
- ☐ Le coût de l'antiépileptique
- ☐ Un remboursement assuré

22. Quels sont les antiépileptiques irrégulièrement disponibles au Maroc :

- ☐ Phénobarbital
- ☐ Acide valproïque
- ☐ Carbamazépine
- ☐ Gabapentine
- ☐ Lamotrigine
- ☐ Topiramate
- ☐ Oxcarbazépine

- ☐ Lévétiracétam
- ☐ Prégabaline

23. Quelles sont les raisons de cet approvisionnement irrégulier :

- ☐ La mauvaise gestion des stocks
- ☐ Les choix économiques
- ☐ La hausse de la demande
- ☐ Les répercussions de l'infection covid-19

24. Votre préférence de prescription des antiépileptiques va plutôt vers :

- ☐ Les princeps
- ☐ Les génériques
- ☐ Aucune préférence, les deux sont d'une efficacité similaire

25. Les prix actuels des antiépileptiques sont selon vous, plutôt :

- ☐ Raisonables
- ☐ Très coûteux

26. En dehors des indications en épileptologie, vous prescrivez les antiépileptiques le plus souvent pour quelles pathologies (2 choix) :

- ☐ Troubles psychiatriques
- ☐ Migraine et céphalées primaires
- ☐ Douleurs neuropathiques
- ☐ Tremblement essentiel

27. Quels sont les 3 antiépileptiques dont vous recommandez l'introduction au marché marocain :

- ☐ Ethosuximide
- ☐ Vigabatrin
- ☐ Tiagabine
- ☐ Acétate d'eslicarbazépine
- ☐ Rufinamide
- ☐ Zonisamide
- ☐ Lacosamide

- ☐ Stiripentol
- ☐ Rétigabine

28. Quelles sont les 3 raisons qui expliqueraient la non disponibilité de ces antiépileptiques au Maroc, selon vous :

- ☐ La sous-estimation des indications de ces molécules en épileptologie
- ☐ L'absence d'une politique de santé axée sur la lutte contre l'épilepsie
- ☐ Le désintérêt des laboratoires pharmaceutiques
- ☐ La non rentabilité de ces médicaments pour l'économie nationale
- ☐ Leur coût élevé

29. Concernant l'EME, quel est l'antiépileptique que vous utilisez le plus souvent :

- ☐ Diazépam
- ☐ Midazolam
- ☐ Phénobarbital

30. Concernant la prise en charge de l'épilepsie au Maroc, êtes-vous plutôt :

- ☐ Satisfait
- ☐ Insatisfait

31. Quelles sont vos propositions pour améliorer la prise en charge de l'épilepsie au Maroc



RÉSUMÉS



Résumé

Introduction : L'épilepsie est un véritable problème de santé publique, puisque c'est la maladie neurologique chronique grave la plus répandue dans le monde et au Maroc. Son traitement a connu dénombrable progrès depuis la découverte du bromure par Locock, l'arsenal thérapeutique s'est enrichi par la commercialisation de nombreux MAE visant à supprimer les crises. Mais l'accès à ces MAE pour les patients épileptiques est entravé par de nombreux obstacles.

Sujets et méthodes : Notre travail est une étude prospective à visé descriptive et analytique étalée sur une période allant de janvier à avril 2022, visant à évaluer l'état des lieux de la prescription, la disponibilité et le coût des MAE auprès des neurologues exerçant en public et en libéral au Maroc. L'élaboration du questionnaire a été réalisée avec l'application Google Forms. Ensuite les données collectées ont été saisies sur le logiciel Microsoft office Excel 2019, et analysées en utilisant le logiciel statistique SPSS version 13.

Résultats : La majorité des neurologues participant à notre enquête exercent dans les grandes villes notamment, Rabat-Salé-Kénitra avec 17 neurologues soit 20,7%, Fès-Meknès avec 15 neurologues soit 18,3%, Casablanca-Settat avec 12 neurologues soit 14,6% et Marrakech-Safi avec 10 neurologues soit 12,2%. Parmi les neurologues 46 soit 56.1% exercent au secteur public, et 36 soit 43.9% au secteur libéral. 70.7% des neurologues estiment que < 50% de leurs patients épileptiques aurait une mutuelle ou une assurance maladie, et 64.6% des neurologues estiment que le remboursement des MAE par la couverture et l'assurance maladie est insuffisant. Le type d'épilepsie le plus fréquemment retrouvé était l'épilepsie généralisée chez 57,3% des neurologues. L'acide valproïque et la lamotrigine sont les 2 MAE les plus prescrits en premier devant l'épilepsie généralisée par 50,0% des neurologues, devant l'épilepsie focale c'est la Carbamazépine et la Lévétiracétam qui sont les plus prescrits en premier par 43.3% des neurologues, et pour l'épilepsie focale et généralisée combinée, c'est l'Acide valproïque, la Carbamazépine qui sont les plus prescrits en premier par 34.1% des neurologues. Cette

préférence de prescription serait dû essentiellement aux coûts des MAE selon 60,9% des neurologues, puis selon leurs disponibilités selon 17% des neurologues. Les MAE irrégulièrement disponibles au Maroc étaient la lamotrigine selon 46,35% des neurologues, suivi de la topiramate selon 42,6% des neurologues. Pour les raisons de cet approvisionnement irrégulier, la mauvaise gestion des stocks était la raison la plus incriminée selon 63,5% des neurologues, suivi par la hausse de la demande selon 19,5% des neurologues. 53,9% des neurologues considèrent qu'il n'y a aucune différence entre les génériques et les princeps, et que les deux sont d'une efficacité similaire. 62,2% des neurologues trouvent que les prix des MAE sont très coûteux. Les indications les plus courantes, en dehors de l'épileptologie pour lesquelles les neurologues prescrivent les MAE sont la migraine et céphalées par 48,7% des neurologues, suivi des douleurs neuropathiques par 26,9% des neurologues. 51,1% des neurologues recommandent l'introduction de l'Ethosuximide au marché marocain, suivi du Vigabatrin recommandé par 37,8% des neurologues. Le phenobarbital reste le MAE le plus prescrit pour l'EME par 40,2% des neurologues, suivi de diazepam par 35,4%, puis du midazolam par 23,2% des neurologues. 66,7% des neurologues déclarent être insatisfait de la prise en charge de l'épilepsie au Maroc. Le secteur d'exercice des neurologues public ou libéral, n'influence ni la préférence de prescription des neurologues, ni leurs préférences entre princeps et générique et ni leurs perceptions en ce qui concerne les coûts des MAE.

Conclusion : L'avenir du traitement de l'épilepsie au Maroc restera un défi. Cette étude représente une évaluation initiale des obstacles entravant la prise en charge de l'épilepsie, elle soulève d'importantes préoccupations quant à la disponibilité et l'accessibilité financière des MAE au Maroc. La réduction du coût des médicaments efficaces et l'amélioration de leur approvisionnement font partie des plus grandes interventions à mettre en place, et qui devraient servir de point de départ pour la hiérarchisation immédiate des priorités.

Abstract

Introduction: Epilepsy is a real public health problem, since it is the most widespread serious chronic neurological disease in the world and in Morocco. Its treatment has known numerous progresses since the discovery of bromide by Locock, the therapeutic arsenal has been enriched by the marketing of many MAE aiming at suppressing the seizures. But the access to these MAE for epileptic patients is hindered by many obstacles.

Subjects and methods: Our work is a prospective study with a descriptive and analytical aim spread over a period from December 30, 2020 to April 15, 2022, aiming to evaluate the state of the art of the prescription, the availability and the cost of the MAEs near the neurologists exerting in public and in liberal in Morocco. The questionnaire was developed using the Google Forms application. Then the collected data were entered on Microsoft office Excel 2019, and analyzed using the statistical software SPSS version 13.

Results: The majority of neurologists participating in our survey work in large cities, namely Rabat–Salé–Kénitra with 17 neurologists or 20.7%, Fès–Meknès with 15 neurologists or 18.3%, Casablanca–Settat with 12 neurologists or 14.6% and Marrakech–Safi with 10 neurologists or 12.2%. Among the neurologists, 46 (56.1%) work in the public sector and 36 (43.9%) in the private sector. 70.7% of the neurologists consider that < 50% of their epilepsy patients have a mutual insurance company or health insurance, and 64.6% of the neurologists consider that the reimbursement of the MAE by the coverage and the health insurance is insufficient. The most common type of epilepsy found was generalized epilepsy in 57.3% of neurologists. Valproic acid and lamotrigine were the 2 most prescribed MAEs in front of generalized epilepsy by 50.0% of neurologists, in front of focal epilepsy Carbamazepine and Levetiracetam were the most prescribed by 43. 3% of neurologists, and for combined focal and generalized epilepsy, Valproic acid and Carbamazepine were prescribed first by 34.1% of neurologists. This prescription preference is essentially due to the cost of the MAEs according to 60.9% of neurologists, then according to their availability according to 17% of neurologists. The MAEs irregularly available in

Morocco were lamotrigine according to 46.35% of neurologists, followed by topiramate according to 42.6% of neurologists. For the reasons of this irregular supply, poor stock management was the most incriminated reason according to 63.5% of the neurologists, followed by the increase in demand according to 19.5% of the neurologists. 53.9% of the neurologists consider that there is no difference between generics and originator drugs, and that both are of similar efficacy 62.2% of neurologists found the price of MAEs to be very expensive. The most common indications, apart from epileptology, for which neurologists prescribe MAEs are migraine and headache by 48.7% of neurologists, followed by neuropathic pain by 26.9% of neurologists. 51.1% of neurologists recommend Ethosuximide for the Moroccan market, followed by Vigabatrin recommended by 37.8% of neurologists. Phenobarbital remains the most prescribed MAE for EME by 40.2% of neurologists, followed by diazepam by 35.4%, and then midazolam by 23.2% of neurologists. 66.7% of neurologists declare to be dissatisfied with the management of epilepsy in Morocco. The sector of practice of neurologists, public or liberal, does not influence either the prescription preference of neurologists, or their preferences between originator and generic drugs, and neither their perceptions regarding the costs of MAEs

Conclusion: The future of epilepsy treatment in Morocco will remain a challenge. This study represents an initial assessment of the barriers to epilepsy management, and raises important concerns about the availability and affordability of EAWs in Morocco. Reducing the cost of effective drugs and improving their supply are among the most important interventions to be implemented, and should serve as a starting point for immediate prioritization.

ملخص

مقدمة: الصرع مشكلة صحية عامة حقيقية، لأنه أكثر الأمراض العصبية المزمنة الخطيرة شيوعاً في العالم وفي المغرب. لقد عرف علاجها تقدماً لا يحصى منذ اكتشاف لوكلوبروميد، وقد تم إثراء الترسانة العلاجية من خلال تسويق العديد من مضادات الصرع التي تهدف إلى قمع النوبات. لكن الوصول إلى هذه الأدوية لمرضى الصرع يعوقه العديد من العقبات

الموضوعات والأساليب: عملنا عبارة عن دراسة مستقبلية بهدف وصفي وتحليلي يمتد على مدى فترة من 30 ديسمبر 2020 إلى 15 أبريل 2022، ويهدف إلى تقييم حالة الوصفة الطبية هذه الأدوية وتوافرها وتكلفتها بين أطباء الأعصاب الممارسين علناً وكليبرالي في المغرب. تم تطوير الاستبيان باستخدام تطبيق Microsoft Office Excel 2019 ثم تم إدخال البيانات التي تم جمعها في برنامج Google Forms الإصدار 13 SPSS وتحليلها باستخدام البرنامج الإحصائي

النتائج: يعمل غالبية أطباء الأعصاب المشاركين في المدن الكبرى، ولا سيما الرباط -سلا- القنيطرة مع 17 طبيب أعصاب، أي بنسبة 20.7٪، وفاس -مكناس مع 15 طبيب أعصاب، أي 18.3٪، الدار البيضاء -سطات مع 12 طبيب أعصاب، أي 14.6٪ ومراكش آسفي 10 أطباء أعصاب بنسبة 12.2٪. من بين أطباء الأعصاب 46 أو 56.1٪ يمارسون القطاع العام و 36 أو 43.9٪ في القطاع الخاص. يعتقد 70.7٪ من أطباء الأعصاب أن أقل من 50٪ من مرضى الصرع لديهم تأمين متبادل أو تأمين صحي، ويعتقد 64.6٪ من أطباء الأعصاب أن التأمين الصحي والتغطية غير كافٍ. أكثر أنواع الصرع شيوعاً هو الصرع المعمم لدى 57.3٪ من أطباء الأعصاب. حمض الفالبرويكو واللاموتريجين هما أكثر الأدوية التي يتم وصفها بنسبة 50.0٪ من أطباء الأعصاب، قبل الصرع البؤري، يعتبر كاربامازيبينوليفيتيراسيتام الأكثر وصفاً أولاً من قبل 43.3٪ من أطباء الأعصاب، وللصرع البؤري والصرع العام، يعتبر حمض الفالبرويكو كاربامازيبين أكثر الأدوية التي يصفها 34.1٪ من أطباء الأعصاب. يُعزى تفضيل الوصفة بشكل أساسي إلى تكلفة وفقاً لـ 60.9٪ من أطباء الأعصاب، ثم وفقاً لتوافرها وفقاً لـ 17٪

من أطباء الأعصاب. كانت الأدوية المضادة للصرع المتوفرة بشكل غير منتظم في المغرب عبارة عن لاموتريجين وفقاً لـ 46.35% من أطباء الأعصاب، تليها توبيراميت وفقاً لـ 42.6% من أطباء الأعصاب. لأسباب هذا العرض غير المنتظم، كان سوء إدارة المخزون هو السبب الأكثر جرمًا وفقاً لـ 63.5% من أطباء الأعصاب، يليه زيادة الطلب وفقاً لـ 19.5% من أطباء الأعصاب. يرى 53.9% من أطباء الأعصاب أنه لا يوجد فرق بين الأدوية الأصلية والمنشآت، وأن كلاهما لهما نفس الفعالية. 62.2% من أطباء الأعصاب يجدون أن أسعار الدرهـم باهظة الثمن. المؤشرات الأكثر شيوعاً، بصرف النظر عن الصرع، التي يصف لها أطباء الأعصاب هي الصداع النصفي بنسبة 48.7% من أطباء الأعصاب، تليها آلام الأعصاب بنسبة 26.9% من أطباء الأعصاب. يوصي 51.1% من أطباء الأعصاب بإدخال إيثوسكسيميد إلى السوق المغربي، يليه فيغاباتريناً وصى به 37.8% من أطباء الأعصاب. يظل الفينوباربیتال أكثر الأدوية الموصوفة في حالة الصرع من قبل 40.2% من أطباء الأعصاب، يليه الديازيبام بنسبة 35.4%، ثم الميدازولام بنسبة 23.2% من أطباء الأعصاب.

66.7% من أطباء الأعصاب يقولون إنهم غير راضين عن علاج الصرع في المغرب. لا يؤثر قطاع ممارسة أطباء الأعصاب في القطاعين العام أو الخاص على تفضيل وصفات أطباء الأعصاب، ولا على تفضيلاتهم بين المنشئين والأدوية الأصلية ولا تصوراتهم فيما يتعلق بتكاليف الأدوية.

الخلاصة: إن مستقبل علاج الصرع في المغرب سيظل يشكل تحدياً. تمثل هذه الدراسة تقييماً أولياً للعقبات التي تعيق رعاية الصرع، فهي تثير مخاوف مهمة حول توافر الأدوية الصرع وإمكانية الوصول إليه في المغرب، ويعد خفض تكلفة الأدوية الفعالة وتحسين إمداداتها من بين أكبر التدخلات من أجل وضعها موضع التنفيذ، والتي ينبغي أن تكون بمثابة نقطة انطلاق لتحديد الأولويات الفورية.



BIBLIOGRAPHIE



1. **Scott RA et al.**
The treatment of epilepsy in developing countries: where do we go from here?.
Bulletin of the World Health Organization, 2001, vol. 79, no 4, p. 344–351.
2. **Kissani N.**
Situation de l'épilepsie dans la région Nord Afrique et Moyen orient et Printemps Arabe.
African & Middle East Epilepsy Journal, 2012, vol. 1, no 1.
3. **Cameron A et al.**
Mapping the availability, price, and affordability of antiepileptic drugs in 46 countries.
Epilepsia, 2012, vol. 53, no 6, p. 962–969.
4. **Serragui S et al.**
Déficit thérapeutique de l'épilepsie au Maroc.
African Journal of Neurological Sciences, 2019, vol. 38, no 1, p. 38–43.
5. **Bordet R.**
Pharmacologie des antiépileptiques: d'une génération à l'autre.
La Lettre du pharmacologue (Boulogne), 2002, vol. 16, no 2, p. 35–41.
6. **Baftiu A et al.**
Availability of antiepileptic drugs across Europe.
Epilepsia, 2015, vol. 56, no 12, p. 191–197.
7. **Singh K et al.**
Antiepileptic drug prices, availability and affordability in a resource-limited setting.
Annals of Indian Academy of Neurology, 2020, vol. 23, no 5, p. 674.
8. **Mebrouk Y et al.**
L'épilepsie au Maroc, réalités et perspectives.
African & Middle East Epilepsy Journal, 2012, vol. 1, no 2.
9. **Fisher RS et al.**
Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE).
Epilepsia, 2005, vol. 46, no 4, p. 470–472.

10. **Nizard M.**
Evaluation des barrières d'accessibilité aux antiépileptiques dans les pays en développement.
Thèse de doctorat. 2016. Limoges.
11. **Delepierre M.**
Apport de l'eslicarbazépine (ZEBINIX®) dans la prise en charge thérapeutique des épilepsies partielles.
Thèse de doctorat. 2018. Université de Lille.
12. **Vincent A et al.**
L'épilepsie.
Immersion en communauté. 2004.
13. **Houeto SE.**
Itinéraire thérapeutique des épileptiques dans l'arrondissement de Djidja (département du Zou) au Bénin.
Thèse de doctorat. 2005. Université d'Abomey-Calavi.
14. **Matsar A.**
Point sur la prise en charge et l'observance de l'épilepsie chez l'enfant en ambulatoire.
Thèse de doctorat. 2016. Université de Picardie Jules Verne.
15. **Moussaoui Z et Tahraoui S.**
Suivi thérapeutique pharmacologique des antiépileptiques : Acide valproïque, carbamazépine et phénobarbital au service de neurologie, CHU Tizi-Ouzou.
Mémoire de fin d'étude. 2018. Université Mouloud Mammeri.
16. **Brodie MJ.**
Antiepileptic drug therapy the story so far.
Seizure, 2010, vol. 19, no 10, p. 650-655.
17. **Clouston TS.**
Experiments to determine the precise effect of bromide of potassium in epilepsy.
Journal of Mental Science, 1868, vol. 14, no 67, p. 305-321.

18. **Kwan P et Brodie MJ.**
Phenobarbital for the treatment of epilepsy in the 21st century: a critical review.
Epilepsia, 2004, vol. 45, no 9, p. 1141–1149.
19. **Glauser T et al.**
Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months.
Epilepsia, 2013, vol. 54, no 1, p. 141–155.
20. **Glauser T et al.**
ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes.
Epilepsia, 2006, vol. 47, no 7, p. 1094–1120.
21. **Jeavons PM et Clark JE.**
Sodium valproate in treatment of epilepsy.
Br Med J, 1974, vol. 2, no 5919, p. 584–586.
22. **Benkhadda S et al.**
The cost of epilepsy in Marrakech city and its area.
NAMEEJ, 2016, vol. 5, no 1, p. 21–24.
23. **Nsengiyumva G.**
L'épilepsie au Burundi: problème de santé publique méconnu.
Thèse de doctorat. 2005. Limoges.
24. **Baldy-moulinier M. et CRESPEL**
A. Pathophysiology of epileptic seizures and status epilepticus.
Annales françaises d'anesthésie et de réanimation. 2001. p. 97–107.
25. **Mac TL.**
Disponibilité et qualité des antiépileptiques en Asie du Sud Est.
Thèse de doctorat. 2007. Limoges.

- 26. Sanogo A.**
Aspects pharmaco-cliniques des médicaments antiépileptiques utilisés chez les patients épileptiques suivis en service de Neurologie du CHU du Point-G.
Thèse de doctorat. 2014. Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako.
- 27. Lignelet R.**
Epilepsies et médicaments antiépileptiques.
Synthèse bibliographique. 2011. Université de Rennes 1.
- 28. Jost J.**
Les déterminants du déficit thérapeutique de l'épilepsie: place de la qualité des antiépileptiques en Afrique sub-Saharienne.
Thèse de doctorat. 2018. Limoges.
- 29. Scheffer IE et al.**
ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology.
Epilepsia, 2017, vol. 58, no 4, p. 512-521.
- 30. Fisher RS et al.**
Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology.
Epilepsia, 2017, vol. 58, no 4, p. 522-530.
- 31. Bounlu M.**
Itinéraires thérapeutiques des personnes vivant avec une épilepsie en RDP Lao.
Thèse de doctorat. 2018. Limoges.
- 32. Tyvaert L.**
Etat de mal épileptique.
Pratique Neurologique-FMC, 2017, vol. 8, no 2, p. 70-79.
- 33. Hanaya R et Arita K.**

- The new antiepileptic drugs: their neuropharmacology and clinical indications.
Neurologia medico-chirurgica, 2016, p. ra. 2015-0344.
34. **Chisholm D.**
Cost-effectiveness of first-line antiepileptic drug treatments in the developing world: a population-level analysis.
Epilepsia, 2005, vol. 46, no 5, p. 751-759.
35. **Chin JH.**
Epilepsy treatment in sub-Saharan Africa: closing the gap.
African health sciences, 2012, vol. 12, no 2, p. 186-192.
36. **Meinardi H et al.**
The treatment gap in epilepsy: the current situation and ways forward.
Epilepsia, 2001, vol. 42, no 1, p. 136-149.
37. **Belfkih R et al.**
L'épilepsie dans la région de Fès-Boulmane, Suivi prospectif d'une cohorte de 60 patients.
African & Middle East Epilepsy Journal, 2012, vol. 1, no 4.
38. **Meyer AC et al.**
Global disparities in the epilepsy treatment gap: a systematic review.
Bulletin of the World Health Organization, 2010, vol. 88, p. 260-266.
39. **Kaddumukasa M et al.**
Community knowledge of and attitudes toward epilepsy in rural and urban Mukono district, Uganda: a cross-sectional study.
Epilepsy & Behavior, 2016, vol. 54, p. 7-11.
40. **Maiga Y et al.**
Epilepsie en Afrique subsaharienne: Connaissances, Attitudes et Pratiques face à l'épilepsie.
African & Middle East Epilepsy Journal, 2012, vol. 1, no 4.
41. **Albakaye M et al.**

La dimension socioculturelle de l'épilepsie au Mali.

African & Middle East Epilepsy Journal, 2012, vol. 1, no 1.

42. Osuntokun BO.

Treatment of epilepsy: with special reference to developing countries.

Progress in Neuro-Psychopharmacology, 1979, vol. 3, no 1-3, p. 81-94.

43. Gilmour HL et al.

L'épilepsie au Canada: prévalence et conséquences.

Statistique Canada, 2016.

44. Arib S et Kissani N.

Connaissances, attitudes et pratiques traditionnelles envers l'épilepsie.

Thèse de doctorat. 2008. Faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech.

45. Chomba EN et al.

The current availability of antiepileptic drugs in Zambia: implications for the ILAE/WHO "out of the shadows" campaign.

The American journal of tropical medicine and hygiene, 2010, vol. 83, no 3, p. 571.

46. Cameron A et al.

Differences in the availability of medicines for chronic and acute conditions in the public and private sectors of developing countries.

Bulletin of the World Health Organization, 2011, vol. 89, p. 412-421.

47. Wouters OJ et al.

Comparing generic drug markets in Europe and the United States: prices, volumes, and spending.

The Milbank Quarterly, 2017, vol. 95, no 3, p. 554-601.

48. Guy V.

Histoire générale de l'épilepsie, de ses traitements et des découvertes sur le système nerveux central de la préhistoire jusqu'à nos jours.

Thèse de doctorat. 2013. Université Toulouse III-Paul Sabatier.

49. **Beumanoir A et ROGER J.**
Une histoire de l'épileptologie francophone.
Montrouge. John Libbey Eurotext, 2007, vol. 1, p. 1–12.
50. **Talbert–Willoquet–Gervais.**
Préface de Jean Calop. Guide de Pharmacologie Clinique (GPC) Pages (1277–1317).
Edition Wolters Kluwer, France– 2013.
51. **Adam C et al.**
Epilepsies: stratégies thérapeutiques chez l'adulte.
John Libbey Eurotext, 2002.
52. **VIDAL**
Monographie des antiépileptiques de 1ère, 2ème et nouvelle génération, et des benzodiazépines utilisées dans l'épilepsie.
53. **Kissani N.**
Traitement traditionnel de l'épilepsie au CHU de Casablanca (travail non publié).
54. **Louhab N et al.**
Prospective evaluation of traditional practices for epilepsy patients of Marrakech.
Epilepsia, 2005, vol. 46, p. 356–357.
55. **Kissani N et al.**
Comparaison du profil des patients épileptiques au Maroc à plusieurs années d'intervalle.
Epilepsies, 2001, vol. 13, no 4, p. 251–8.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال

بأدلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، مسخرة كل رعايتي

الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم المسخر لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أختاً لكل زميل

في المهنة الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

أطروحة رقم 193

سنة 2022

الأدوية المضادة للصرع في المغرب: دراسة مع المتخصصين وتوصيات

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2022/05/27

من طرف

السيدة وفاء اهروش

المزداة في 16 شتنبر 1990 بالرشيدية

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

صرع - أدوية مضادة للصرع - توافر - سعر
بلدان نامية - فجوة العلاج

اللجنة

الرئيسة

السيدة ن. لوهاب

أستاذة في طب الأعصاب

المشرفة

السيدة ن. عدلي

أستاذة في طب الأعصاب

الحكم

السيد م. شرع

أستاذ في طب الأعصاب