

**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (MESRS)**

**République du Mali
Un Peuple-Un But-Une Foi**

**UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES
ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO**



U.S.T.T.B



FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2021-2022

N° _____ /

THESE

**ANALYSE DE LA PRESCRIPTION
DES ANTIEPILEPTIQUES EN MILIEU OFFICINAL
DANS LE DISTRICT DE BAMAKO DE 2020 à 2021**

Présentée et soutenue publiquement le 17/06/2022

Devant la Faculté de Pharmacie

Par : Mme Adda LANDOURE

**Pour obtenir le grade de
Docteur en Pharmacie (diplôme d'Etat)**

JURY

Président: Pr Benoit Yaranga KOUMARE

Membres: Dr Mamadou TRAORE

Dr Hamma MAIGA

Directeur: Pr Sékou BAH

Co-Directeur : Dr Adama seydou Sissoko

**LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE
PAR GRADE ET PAR DER
ANNEE UNIVERSITAIRE 2020-2021**

ADMINISTRATION

Doyen : Boubacar TRAORE, Professeur

Vice-doyen : Sékou BAH, Maître de Conférences

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

Agent comptable : Ismaël CISSE, Contrôleur des Finances,

PROFESSEURS HONORAIRES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
2	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
3	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
4	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
5	Souleymane	DIALLO	Bactériologie - Virologie
6	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
7	Ousmane	DOUMBIA	Chimie thérapeutique
8	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
9	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
10	Alou A.	KEÏTA	Galénique
11	Mamadou	KONE	Physiologie
12	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
13	Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
14	Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
15	Saïbou	MAÏGA	Législation
16	Elimane	MARIKO	Pharmacologie
17	Mahamadou	TRAORE	Génétique
18	Sékou Fantamady	TRAORE	Zoologie

PROFESSEURS DECEDES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
2	Mahamadou	CISSE	Biologie

DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mounirou	BABY	Hématologie
2	Abdoulaye	DABO	Biologie/Parasitologie
3	Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Génétique
4	Alassane	DICKO	Santé Publique
5	Abdoulaye	DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
6	Amagana	DOLO	Parasitologie-Mycologie
7	Akory Ag	IKNANE	Santé Publique/Nutrition
8	Ousmane	KOITA	Biologie-Moléculaire
9	Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	"RENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Aldjouma	GUINDO	Hématologie
2	Kassoum	KAYENTAO	Santé publique/ Bio-statistique
3	Bourèma	KOURIBA	Immunologie Chef de DER
4	Issaka	SAGARA	Bio-statistique
5	Mahamadou Soumana	SISSOKO	Bio-statistique
6	Ousmane	TOURE	Santé Publique/Santé environnement

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mohamed	AG BARAIKA	Bactériologie-virologie
2	Charles	ARAMA	Immunologie
3	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Biologie clinique
4	Djibril Mamadou	COULIBALY	Biochimie clinique
5	Seydou Sassou	COULIBALY	Biochimie Clinique
6	Antoine	DARA	Biologie Moléculaire
7	Souleymane	DAMA	Parasitologie -Mycologie
8	Djénéba Koumba	DABITAO	Biologie moléculaire
9	Laurent	DEMBELE	Biotechnologie Microbienne
10	Klétigui Casimir	DEMBELE	Biochimie Clinique
11	Seydina S. A	DIAKITE	Immunologie
12	Yaya	GOÏTA	Biochimie Clinique
13	Ibrahima	GUINDO	Bactériologie virologie
14	Aminatou	KONE	Biologie moléculaire

15	Birama Apho	LY	Santé publique
16	Almoustapha Issiaka	MAÏGA	Bactériologie-Virologie
17	Dinkorma	OUOLOGUEM	Biologie Cellulaire
18	Fanta	SANGHO	Santé Publique/Santé communautaire
19	Oumar	SANGHO	Epidémiologie

4. ASSISTANTS/ ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Djénéba	COULIBALY	Nutrition/Diététique
2	Issa	DIARRA	Immunologie
3	Fatou	DIWARA	Epidémiologie
4	Merepen dit Agnès	GUINDO	Immunologie
5	Falaye	KEÏTA	Santé publique/Santé Environnement
6	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Nutrition
7	Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
8	Djakaridia	TRAORE	Hématologie

DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1M	Rokia	SANOGO	Pharmacognosie Chef de DER

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
-	Néant	-	-

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Loséni	BENGALY	PHARMACIE Hospitalière
2	Bakary Moussa	CISSE	Galénique
3	Yaya	COULIBALY	Législation
4	Issa	COULIBALY	Gestion
5	Balla Fatogoma	COULIBALY	Pharmacie Hospitalière
6	Mahamane	HAÏDARA	Pharmacognosie

7	Hamma Boubacar	MAÏGA	Galénique
8	Moussa	SANOGO	Gestion
9	Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie

4. ASSISTANTS / ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Gestion pharmaceutique
2	Daouda Lassine	DEMBELE	Pharmacognosie
3	Adama	DENOU	Pharmacognosie
4	Sékou	DOUMBIA	Pharmacognosie
5	Assitan	KALOGA	Législation
6	Ahmed	MAÏGA	Législation
7	Aichata Ben Adam	MARIKO	Galénique
8	Aboubacar	SANGHO	Législation
9	Bourama	TRAORE	Législation
10	Karim	TRAORE	Sciences pharmaceutiques
11	Sylvestre	TRAORE	Gestion pharmaceutique
12	Aminata Tiéba	TRAORE	Pharmacie hospitalière
13	Mohamed dit Sarmoye	TRAORE	Pharmacie hospitalière

DER : SCIENCES DU MEDICAMENT

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOM	NOM	SPECIALITE
1	BENOÏT YARANGA	KOUMARE	CHIMIE ANALYTIQUE/BROMATOLOGIE CHEF DE DER
2	ABABACAR I.	MAÏGA	TOXICOLOGIE

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Pharmacologie Chef de DER

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Dominique Patomo	ARAMA	Pharmacie chimique
2	Mody	CISSE	Chimie thérapeutique

3	Ousmane	DEMBELE	Chimie thérapeutique
4	Tidiane	DIALLO	Toxicologie
5	Madani	MARIKO	Chimie Analytique
6	Hamadoun Abba	TOURE	Bromatologie

4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
2	Dalaye Bernadette	COULIBALY	Chimie analytique
3	Blaise	DACKOUO	Chimie Analytique
4	Fatoumata	DAOU	Pharmacologie
5	Abdourahamane	DIARA	Toxicologie
6	Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Pharmacologie
7	Mohamed El Béchir	NACO	Chimie analytique
8	Mahamadou	TANDIA	Chimie Analytique
9	Dougoutigui	TANGARA	Chimie analytique

DER : SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mouctar	DIALLO	Biologie/ Chef de DER

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Lassana	DOUMBIA	Chimie appliquée

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mamadou Lamine	DIARRA	Botanique-Biologie végétale
2	Abdoulaye	KANTE	Anatomie
3	Boureima	KELLY	Physiologie médicale

4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Chimie organique
2	Modibo	DIALLO	Génétique

3	Moussa	KONE	Chimie Organique
4	Massiriba	KONE	Biologie Entomologie

CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
4	Yacouba	COULIBALY	Droit commercial
5	Bouba	DIARRA	Bactériologie
6	Moussa I	DIARRA	Biophysique
7	Babacar	DIOP	Chimie organique
8	Aboubakary	MAÏGA	Chimie organique
10	Modibo	SANGARE	Anglais
11	Satigui	SIDIBE	Pharmacie vétérinaire
12	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie
13	Fana	TANGARA	Mathématiques
14	Djénébou	TRAORE	Sémiologie et Pathologie médicale
15	Mamadou B	TRAORE	Physiologie
16	Boubacar	ZIBEÏROU	Physique

DEDICACES & REMERCIEMENTS

DEDICACES:

Je dédie cet évènement marquant de ma vie à toute ma famille particulièrement à la mémoire de ma grand-mère feu Antourou BOCOUM disparue avant que ce travail ne soit achevé. J'espère que, du monde qui est sien maintenant elle apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'une petite fille qui a toujours prié pour le salut de son âme. Puisse Dieu le tout puissant l'avoir en sa sainte miséricorde.

REMERCIEMENTS :

-A «ALLAH » » le Tout Puissant, le très Miséricordieux et à son Prophète Mohamed Paix et Salut sur lui, pour m'avoir donné la santé et le courage d'en venir à bout.

-A mon cher papa Abdoul Karim MAIGA

Cher père une chose est de mettre un enfant au monde, l'éduquer en est une autre. Tu m'as offert des instants de bonheur simple, tu m'as transmis ces valeurs, ces principes, ces règles qui ont forgé mon éducation et ma personnalité au fil des années. Trouve à travers ce travail qui t'est dédié la récompense de tes efforts. Que Dieu t'accorde longue vie ! Merci pour tout !

-A ma très chère maman Fanta LANDOURE

Si j'en suis là aujourd'hui, si je suis l'adulte que je suis devenue, c'est grâce à toi. A ta générosité, ton aide, ta tendresse, ton amour. Ton regard bienveillant sur moi m'a aidé à me tenir droit, à grandir comme il faut, bien enraciné dans le sol mais la tête en hauteur, pleine de rêve à réaliser.

Tu es celle qui a apaisé mes peurs et tout donné pour que je réussisse ma vie. C'est grâce à toi que je me dis que rien n'est impossible car je ne serai jamais seule. Tu es le fil conducteur de ma vie, ce fameux fil rouge qui ne s'est jamais rompu. On a coupé le cordon oui mais jamais ce lien d'amour filial, cet esprit de famille. Il y a tant de souvenirs qui me reviennent à l'esprit qu'il me faudrait des pages entières pour tous les énumérer. Tu as toujours été là, tu l'es encore et je sais que tu le seras jusqu'à la fin. Alors je voulais te dire merci. Du plus profond de mon cœur.

A toute ma famille: Mes parents (**sacké ;samba ;Adia ;Fanta ;Tonton Baba Bocoum ;Fanta Boubou ; Fanta Pissi**) ,**mon mari Amadou LANDOURE,** **mes frères et sœurs** Dont l'affection, l'amour, le soutien, les bénédictions et l'encouragement constants m'ont été d'un grand réconfort.

- A tous mes ami (e)s et mon groupe de travail

**Aoua FOFANA, Fatoumata Ba NIARE, Nouhoum SANGHO, Ismael Aviha
DIAKITE, klézanga Aboubacar**

Vous trouverez ici l'expression de mes sentiments les plus sincères. Avec tout mon amour, je vous souhaite un avenir souriant. Merci pour tous ces moments d'efforts partagés au cours de notre cursus.

- A mes camarades de la 12eme Promotion recevez ici ma profonde gratitude.

- A l'Alliance Universitaire pour le Renouveau « ALLURE » ma famille d'accueil particulièrement Moussa SANOU coordinateur en son temps merci pour tous les efforts consentis durant mon cursus.

- Au personnel de la Pharmacie Kajuru pathé jallo

Pour l'accueil chaleureux et la franche collaboration. Ma reconnaissance infinie.

- A la Faculté de Pharmacie de l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako Plus qu'une Faculté d'études pharmaceutiques et médicales, tu as été pour nous une école de formation pour la vie. Nous ferons partout ta fierté. Remerciements infinis.

- A tous les enseignants de la Faculté de Pharmacie et de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie ,à tous mes enseignants du Primaire, Fondamental et du Secondaire pour la bonne base et la qualité de l'enseignement prodigué.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maître et président du Jury

Professeur Benoît Yaranga KOUMARE

- **Pharmacien PhD, Professeur titulaire de chimie Analytique/Bromatologie à l'USTTB ;**
- **Chef de DER-sciences du médicament à la Faculté de pharmacie de Bamako ;**
- **Spécialiste : Assurance et contrôle de qualité des médicaments Neuropharmacologie (Prescription rationnelle des médicaments)**
- **Expert analyste et pharmacologue au sein de la Commission Nationale d'Autorisation de Mise sur le Marché des Médicaments (CNAMM) au Mali ;**
- **Expert qualité/galénique du Comité Régional des Médicaments Vétérinaires de l'UEMOA**
- **Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM) ;**
- **Président du Forum sur la Qualité des Médicaments en Afrique (AMQF) ;**
- **Directeur Général du Laboratoire National de la Santé du Mali ;**
- **Chevalier du Mérite de la Santé du Mali.**

Cher Maître, nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de cette thèse.

Veillez accepter, cher maître notre profonde reconnaissance et nos vifs remerciements.

A notre maître et membre du jury

Pr Mamadou Salia TRAORE

- **Maitre de Recherche en Gynécologie Obstétrique ;**
- **Praticien Hospitalier au centre Hospitalier Universitaire
du Point G ;**
- **Diplômé de Formation Médicale Spécialisée Approfondie de
l'Université Paris-Descartes en Gynécologie Obstétrique ;**
- **Enseignant à la filière sage-femme et en Master de Santé de la
Reproduction à l'Institut de Formation en Science de la Santé ;**
- **Secrétaire général de la Société Malienne de Gynécologie
Obstétrique (SOMAGO)**

Cher Maître,

Nous sommes très honorés de vous compter dans ce jury et de pouvoir
Bénéficier de votre apport pour l'amélioration de ce travail.

Vos qualités humaines, votre modestie et votre sagesse font de vous un
exemple à envier et à suivre.

Nous vous prions d'accepter l'expression de notre reconnaissance et de notre
profond respect

Docteur Hamma MAIGA

- **Maitre-assistant en Galénique à la Faculté de Pharmacie de Bamako**
- **Responsable de la commission de suivi des stages cliniques**
de la FAPH
- **Pharmacien au CHU "Hôpital du Mali"**
- **Membre de la commission scientifique du CHU "Hôpital du Mali"**

Cher maître,

La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans ce jury nous est allée droit au cœur. Votre courage, votre grande amitié pour vos collaborateurs et vos étudiants, vos qualités d'homme de science et votre enthousiasme à transmettre votre savoir ont forcé l'admiration de tous. Cher maître, veuillez accepter nos sincères remerciements

A notre Maître et Directeur de Thèse

Professeur Sékou Bah

- **Titulaire d'un PhD en pharmacologie**
- **Maitre de conférences de pharmacologie à la FAPH**
- **Titulaire d'un master en santé communautaire internationale**
- **Chef de DER des sciences du médicament à la FAPH**
- **Ancien Secrétaire général du comité médical d'établissement du
CHU Point G**
- **Chef de service de la pharmacie hospitalière du CHU Point G**
- **Maire de Nampala**

Distingué Maître,

Nous avons eu le privilège de travailler sous votre direction et avons trouvé auprès de vous le papa, le guide et le conseiller qui nous a reçu en toutes circonstances avec sympathie, sourire et bienveillance;

Merci pour la confiance témoignée en nous accordant ce travail ;

Votre disponibilité, votre sens d'écoute, votre regard scientifique avisé et votre quête perpétuelle de savoir, le tout dans une humilité déconcertante font de vous un exemple à suivre et une source d'inspiration. Vous avez été la pièce maitresse dans l'accomplissement de ce travail. Recevez ici cher Maitre, l'assurance de notre disponibilité et notre reconnaissance.

A notre maître et co-directeur de thèse

Docteur Adama Seydou SISSOKO

Spécialiste en Neurophysiologie

- **Maitre-assistant en Neurologie à la FMOS**
- **Praticien hospitalier au CHU du Point-G**
- **Membre de la Société de Neurologie du Mali**
- **Membre de la Société Malienne de Neurosciences**

Cher Maître,

Nous vous remercions de la spontanéité et de la simplicité avec lesquelles vous avez accepté de codiriger ce travail ;

Nous avons eu le privilège de travailler sous votre direction et avons trouvé auprès de vous le guide et le conseiller qui nous a reçu en toutes circonstances avec sympathie, sourire et bienveillance;

Votre probité au travail et votre dynamisme, votre sens de responsabilité nous ont toujours impressionnés et sont pour nous un idéal à atteindre ;

Nous espérons avoir été à la hauteur de vos attentes, et nous prions, cher maître, d'accepter notre profonde reconnaissance et notre profond attachement.

LISTE DES ABREVIATIONS

Liste des abréviations

AE : Antiépileptique.

AMPA : Alpha-amino-3hydroxy-5-méthylisozazol4propionate.

BZD : Benzodiazépine.

CBZ : Carbamazépine.

DCI : Dénomination Commune Internationale

EEG: Electroencéphalogramme..

FBM: Felbamate...

LICE : Ligue internationale contre l'épilepsie.

LTG : Lamotrigine.

LVT : Lévétiracétam.

MDC : Médicament.

NMDA : Acide N-méthyl-D aspartique.

OXC : Oxcarbazépine.

PB : phénobarbital

SNC: Système nerveux central.

VGB : Vigabatrin.

VPA : Valproate

ET : Ethosuximide

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: principaux paramètres pharmacocinétiques des MAE (pharmaco-médicale org, 2013).....	18
Tableau II: Indications thérapeutiques des antiépileptiques (Grima, 2006)	19
Tableau III : Indications thérapeutiques des antiépileptiques (Grima, 2006)...	20
Tableau IV : interaction entre médicaments antiépileptiques effets des MDC en colonne sur ceux en ligne (S.AUVEIN ,2013).....	21
Tableau V: Répartition des patients selon le sexe.....	39
Tableau VI: Répartition des patients selon la tranche d'âge	Erreur ! Signet non défini.
Tableau VII : Répartition des patientes selon l'existence de la grossesse	40
Tableau VIII : Répartition des patientes enceintes selon la période de la grossesse	41
Tableau IX: Répartition selon les modalités de prescription et les molécules prescrites.....	41
Tableau X: Répartition selon l'âge de la grossesse et les antiépileptiques prescrits	43
Tableau XI : Répartition selon la première prise	44
Tableau XII : Répartition des patients selon l'apparition des effets indésirables	45
Tableau XIII: Catégorisation des effets indésirables en fonction de leur effet	Erreur ! Signet non défini.
Tableau XIV: répartition en fonction des effets indésirables rapportés selon les antiépileptiques prescrits	46
Tableau XV: Répartition des patients en fonction des antiépileptiques associés	43
Tableau XVI: Répartition des patients en fonction de la qualité de prescription des ordonnances	44

Liste des figures

Figure 1: Date de découverte des médicaments antiépileptiques (D'après Arzimanoglou, A, 2010).....	13
Figure 2: mécanisme d'action des antiépileptique au niveau synapse inhibitrice GABAergique (d'après (Bialer,M et White,HS ,2010)	14
Figure 3: mécanisme d'action des AE au niveau des synapses glutamatergiques des synapses excitatrices(d'apres Bialer ,M et white ,HS ;2010).....	15
Figure 4: schéma représentant les sites d'actions principaux des AE (S.A.U.V.I.N ;2013).....	15
Figure 5: Formule Chimique de l'acide valproïque	21
Figure 6 : Formule chimique de l'éthosuximide	26
Figure 7: Formule chimique de la Carbamazépine	28

Table des matières

INTRODUCTION	2
1. Objectifs	4
1.1. Objectif général.....	Erreur ! Signet non défini.
1.2. Objectifs spécifiques.....	4
2. Généralités	6
A. Epilepsie	6
A.1. Définition.....	6
A.2. Historique	6
A.3. La Physiopathologie de l'épilepsie	8
B. Les Antiépileptiques	10
B.1. Définition.....	10
B.2. Historique des médicaments antiépileptiques	11
B.3. Classification des médicaments antiépileptiques	12
B.4. Mécanisme d'action des antiépileptiques	13
B.5. Pharmacocinétique des antiépileptiques.....	16
B.6. Indication thérapeutique	19
B.7. Interactions médicamenteuses.....	20
B.8. Monographie de quelques antiépileptiques.....	21
3. Méthodologie	33
3.1. Cadre et lieu d'étude :	33
3.2. Type et période d'étude :	33
3.3. Population d'étude.....	33

3.4 .Echantillonnage	33
3.5-Critères d'inclusions	33
3.6-Critères de non inclusions.	34
3.7-Outils et collecte des données	34
3.8. Technique de collecte	Erreur ! Signet non défini.
3.9. Définitions des variables	34
3.10.Analyse et saisie des données	36
3.11.Aspect éthique	36
4.Résultats	Erreur ! Signet non défini.
5.Commentaires et discussion	48
7.Conclusion et Recommandations	52
8.Références	55
Annexes	61
Fiche d'enquête.....	61
Fiche signalétique	63
Serment de Galien.....	64

INTRODUCTION

INTRODUCTION

L'épilepsie est une affection neurologique chronique qui se caractérise par une susceptibilité à la récurrence des crises d'épilepsie chez un même sujet. Ces crises sont spontanées et non provoquées causées par un déséquilibre entre la neurotransmission excitatrice et la neurotransmission inhibitrice entraînant une décharge rapide et excessive au sein du cortex cérébral [1].

Pour l'opinion publique l'épilepsie se résume à l'image de la crise généralisée Avec convulsion, et pourtant il existe de nombreuses autres manifestations différentes des crises classées par la ligue internationale contre l'épilepsie (LICE) [2]. Maladie ubiquitaire elle touche environ 50 millions de personnes dans le monde soit 1 à 3 % de la population mondiale dont 80% se trouvent dans les pays en développement et près d'un individu sur dix est susceptible de faire une crise d'épilepsie à un moment ou un autre de sa vie [3-4].

On estime que la prévalence de l'épilepsie dans la plupart des pays industrialisés est de 4 à 8% elle tourne autour de 15% en Afrique subsaharienne avec beaucoup de différence entre les pays [5]

Au mali des enquêtes épidémiologiques menées en 2000 ont donné une prévalence globale de 13,35% sur 5243 habitants examinés [6].

En Afrique sub-saharienne, il semble exister une légère prédominance masculine en ce qui concerne la répartition des cas d'épilepsie selon le sexe

Questions de recherche

- Quelle est la qualité de la prescription des antiépileptiques chez les patients en milieu officinal ?

Hypothèses de recherche

- La qualité de prescription des antiépileptiques pourrait être acceptable.
- Les antiépileptiques prescrits pourraient rapporter des effets secondaires.

OBJECTIFS

OBJECTIFS

1. Objectif général

Evaluer la qualité de la prescription des antiépileptiques chez les patients

2. OBJECTIFS SPECIFIQUES

- Identifier le profil sociodémographique des patients sous antiépileptiques
- Etudier les données pharmaco-graphiques des molécules prescrites chez les patients épileptiques
- Déterminer les effets secondaires rapportés par les patients sous antiépileptiques
- Décrire les interactions médicamenteuses entre antiépileptiques.

GENERALITES

2. GENERALITES

A.Epilepsie

A.1.Définition

Le mot épilepsie recouvre de nombreuses maladies il n'existe pas une épilepsie mais des formes diverses et variées d'épilepsies. La maladie épileptique (« l'épilepsie » au sens large) était définie par la répétition sur un mode chronique, chez un même sujet, de crises de nature épileptique spontanées.

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

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

A.2.Historique

Le mot épilepsie vient du verbe grec « Epilambanein » qui signifie surprendre, attaquer ou être possédé par des démons, puisqu'on croyait par le passé, et beaucoup en sont encore convaincus, qu'une personne souffrant d'épilepsie était la proie d'une force ou d'une puissance surnaturelle.

D'ailleurs une tablette babylonienne datant d'au moins 2000 ans avant Jésus-Christ est la description détaillée la plus ancienne de l'épilepsie. C'est un chapitre d'un manuel de médecine babylonien comportant 40 tablettes. Elle se trouve actuellement au "British Museum" à Londres, on y trouve une description des différents types de crises actuellement reconnues, et chaque type de crise étant associée au nom d'un esprit ou d'un dieu le plus souvent malfaisant.

Au Ve siècle avant J-C, Hippocrate, dans un traité titré «La maladie sacrée », a donné la première explication naturelle des crises épileptiques ; il écrivait que le sacré « Movbus divins » témoin du courroux des dieux ne lui paraît avoir «

rien de plus divin ni de plus sacré que les autres maladies ni dans sa nature ni dans sa source». Il voyait dans l'épilepsie non une maladie sacrée, mais un dérèglement cérébral.

L'idée d'épilepsie comme dérèglement cérébral n'a commencé à prendre véritablement racine qu'aux XVIIIe et XIXe siècles de notre ère avec la neurologie qui commençait à s'imposer en tant qu'une discipline distincte de la psychiatrie.

Le premier médicament efficace contre l'épilepsie le bromure, introduit en 1857 a commencé à se répandre au cours de la deuxième moitié du XIXe siècle. En 1873 l'œuvre du neurologue britannique John Hughlings Jackson a dominé la littérature épileptologique ; on lui doit notre conception moderne de la physiopathologie de l'épilepsie.

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

- En 1912, Hauptmann a introduit le phénobarbital, puis MERRM et Putman ont utilisé la phénytoïne en 1938 dans le traitement de l'épilepsie ;
- L'introduction de l'électroencéphalogramme (EEG) en 1929 par Hans Berger et les travaux de Gibbs, Lennox et Gastaut ont permis une approche nouvelle dans la compréhension et le diagnostic de l'épilepsie ;
- Dans les années 1950, Penfield et Jaspers améliorèrent la thérapeutique en y introduisant la chirurgie. L'électrocorticographie per opératoire a permis de dresser une véritable carte anatomie-fonctionnelle du cerveau humain .Plus récemment des progrès dans la nosographie des crises ont été réalisés par Henri Gastaut et l'école de Marseille dont les travaux inspirent la première en 1970 puis la seconde en 1981.En 1989 fut créée une classification syndromique de l'épilepsie .

A.3. La physiopathologie de l'épilepsie [25,27]

Une crise d'épilepsie est consécutive à une hyperexcitabilité cellulaire et synaptique au niveau neuronal. A l'état normal, les concentrations électrolytiques (Na^+ , K^+) de part et d'autre de la membrane neuronale, définissent un potentiel de repos. Les afférences excitatrices ou inhibitrices qui agissent sur chaque neurone se somment algébriquement pour réaliser un certain état d'équilibre.

Si les afférences excitatrices l'emportent, on obtient un potentiel d'action lorsqu'un seuil critique est atteint. Certaines modifications au niveau de la membrane neuronale expliquent l'hyperexcitabilité. Nous avons :

- une altération de la membrane neuronale ou du système enzymatique qui régit les répartitions ioniques intra et extracellulaires (Na- K-ATPase membranaire) ;
- une hyperactivité des afférences excitatrices, le neuromédiateur est principalement le glutamate ;
- une déficience des afférences inhibitrices qui dépendent surtout de l'acide gamma amino-butyrique (GABA) ;
- le rôle modulateur joué par d'autres substances comme l'acétylcholine, la catécholamine, la sérotonine et les neuropeptides.

L'hyperexcitabilité peut être favorisée dans certaines conditions :

- Le manque de sommeil ;
- Une stimulation lumineuse intermittente ;
- L'hyperventilation
- L'action de certaines substances telles l'alcool, la caféine à forte dose et les psychotropes.

La cessation de la crise est probablement liée à la conjonction de Plusieurs phénomènes comme l'épuisement des réserves énergétiques et l'action des systèmes inhibiteurs

A.4.Rôle de la neurotransmission excitatrice et inhibitrice [28]

Une des manières de concevoir le phénomène épileptique est de postuler qu'il résulte d'un déséquilibre entre systèmes excitateurs et inhibiteurs.

-Le neurotransmetteur excitateur principal au sein du système nerveux central est le glutamate, qui agit sur trois types de récepteurs : (N-méthyl-D Aspartate (NMDA) ; Kainate/AMPA et métabotropique).

-Le neurotransmetteur inhibiteur principal est le GABA, qui agit à son tour sur deux types de récepteurs : GABA A et GABA B

- L'activation du récepteur GABA A active un canal ionique perméable aux ions chlore et détermine une réponse inhibitrice rapide par hyperpolarisation de la membrane.

Ce récepteur contient des sites de fixation pour son ligand mais aussi pour plusieurs molécules : Benzodiazépines (BZ), Barbituriques, (BB) Neurostéroïdes. Le flux ionique traversant la membrane peut ainsi être modulé par action sur la fréquence (BZ) ou sur le temps d'ouverture (BB) du canal ionique.

- L'activation du récepteur GABA B active un récepteur métabotropique perméable aux ions potassium et détermine une réponse inhibitrice plus lente. Les expérimentations neurochimiques et pharmacologiques sur l'animal confirment que l'activation globale de la neurotransmission GABAergique tend en général à bloquer les crises convulsives.

Une désinhibition GABAergique, par défaut de synthèse ou de libération du neurotransmetteur, par modification des récepteurs ou par dysfonctionnement des inter neurones GABAergique (théorie des « fibres dormantes ») pourrait donc être épileptogène.

De même, un renforcement de la neurotransmission excitatrice, par libération excessive de Glutamate, par modification des récepteurs correspondants ou par

développement des circuits récurrents excitateurs peut entraîner la survenue de crises.

Au sein des circuits d'initiation, des modifications de l'expression des récepteurs du GABA ou du Glutamate sont souvent présentes.

Partant de ces études, il a été mis au point des médicaments antiépileptiques (VIGABATRIN, TIAGABINE) dont les mécanismes d'action impliquent au moins en partie une potentialisation de la neurotransmission GABAergique.

Les conséquences des modifications de l'activité GABAergique d'une structure dépendent en effet de la forme d'épilepsie et de la fonction de cette structure dans le réseau considéré. Par exemple :

- L'administration par voie systémique de GABA mimétiques a des effets supprimeurs dans la plupart des modèles animaux d'épilepsie convulsive.

B.LES ANTIÉPILEPTIQUES

B.1.DEFINITION

Les antiépileptiques sont des médicaments spécifiques du système nerveux central utilisés pour supprimer ou diminuer la fréquence ou la sévérité des crises d'épilepsies chez l'Homme. [29] ils n'ont pas de propriétés curatives ce sont des médicaments uniquement symptomatiques

Les caractéristiques de l'antiépileptique idéal sont bien identifiées [30] :

- Rapport efficacité/tolérance élevé.
- Absorption rapide et totale après prise orale.
- Relation linéaire du rapport dose/taux plasmatique.
- Faible liaison aux protéines plasmatiques.
- Grand volume de distribution et petit volume d'élimination.
- Absence du pouvoir inducteur hépatique et des métabolites actifs.
- Demi-vie longue autorisant une prise quotidienne unique.
- Disponibilité d'une forme injectable.

Malheureusement, aucun des médicaments, actuellement disponibles, ne réunit l'ensemble de ces critères.

B.2.Historique des médicaments antiépileptiques [31]

Le traitement moderne d'épilepsie a commencé en 1850 avec l'introduction des bromures, basé sur la théorie que l'épilepsie a été causée par un désir sexuel excessif

En 1910, le phénobarbital, qui a ensuite été utilisé pour induire le sommeil, a été connu pour son activité anticonvulsivante, et il est devenu le médicament de choix pour de nombreuses années.

Un certain nombre de médicaments semblables au phénobarbital ont été développés, y compris la primidone. Houston Merrit et Putnam Tracy ont présenté des modèles animaux de criblage de composés multiples de l'activité antiépileptique, (publié dans le Journal de l'Association médicale américaine en 1938).

En 1940, la phénytoïne (PHT) s'est avéré être un médicament efficace pour le traitement de l'épilepsie, et depuis lors il est devenu une drogue première grande ligne antiépileptique dans le traitement des crises partielles et secondairement généralisées.

En 1968, la carbamazépine (CBZ) a été approuvée, d'abord pour le traitement de la névralgie du trijumeau, plus tard, en 1974, elle a été approuvée pour les crises partielles. Ethosuximide a été utilisé depuis 1958 comme médicament de premier choix pour le traitement des crises d'absence sans crises généralisées tonico-cloniques.

L'acide valproïque a été homologué en Europe en 1960 et aux États-Unis en 1978, il est maintenant disponible partout dans le monde. Il est devenu le médicament de choix dans le traitement des épilepsies généralisées. Et dans les années 1990 a été approuvé pour le traitement des crises partielles.

Ces anticonvulsivants ont été les piliers du traitement d'épilepsie avant les années 1990, lorsque de nouveaux antiépileptiques avec une bonne efficacité, moins d'effets toxiques, une meilleure tolérance, et aucun besoin pour contrôler le niveau de sang ont été développés.

Les nouveaux antiépileptiques ont été approuvés aux États-Unis comme traitement d'appoint seulement, à l'exception du topiramate et l'oxcarbazépine. La Lamotrigine est approuvée pour la conversion à la monothérapie.

B.3. Classification des médicaments antiépileptiques [35]

Il est difficile pour le chimiste de classer les molécules antiépileptiques car le hasard le plus complet, a présidé à leurs découvertes. En pratique, le système le plus retenu pour établir un semblant de classement chimique dans ces molécules hétéroclites est surtout chronologique, distinguant les antiépileptiques de première génération, issus de l'empirisme, et les nouveaux antiépileptiques dits de deuxième génération, synthétisés à partir des années 1990 et issus d'une recherche plus moderne et ciblée sur l'épilepsie. Il est à noter que selon certains auteurs, il existe

une troisième génération d'antiépileptiques qui fait écho aux molécules telles que le lévétiracétam dont le mécanisme d'action reste mal connu.

- **Les antiépileptiques anciens ou de première génération:**

Ce sont : le Phénobarbital, le primidone, la phénytoïne, la fosphénytoïne, le valproate de sodium, la carbamazépine, l'éthosuximide.

- **Les antiépileptiques nouveaux ou de deuxième génération:**

Ce sont : le valpromide, le felbamate, le progamide, le vigabatrine, le gabapentine, la lamotrigine, le tiagabine, le topiramate, l'oxcarbamazépine, le lévétiracétam, pregabaline, zonisamide.

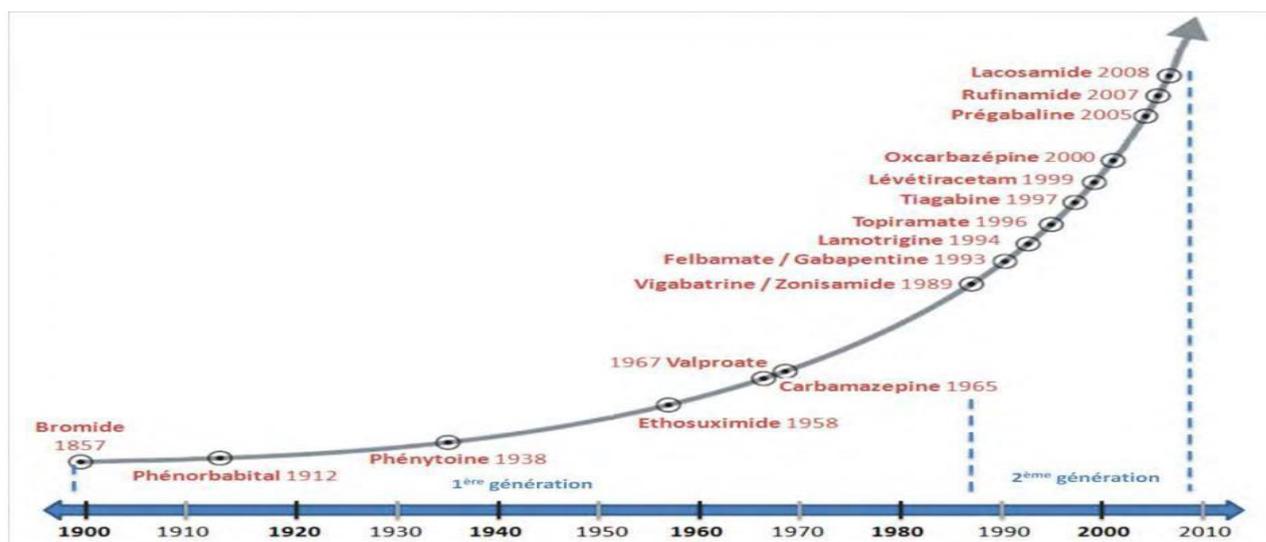


Figure 1: Date de découverte des médicaments antiépileptiques (D'après Arzimanoglou, A, 2010)

B.4.MECANISME D'ACTION DES ANTIÉPILEPTIQUES

On distingue 4 mécanismes principaux qui sont à l'origine de l'effet pharmacologique des antiépileptiques (AE).

Ce sont :

- **Blocage des canaux sodiques voltages dépendants (effets stabilisateur de membrane)**

Phénytoïne, Carbamazépine, Valproate , Topiramate.

La molécule antiépileptique se lie aux canaux sodiques inactifs et prolonge leur inactivation en ralentissant le retour à l'état de repos.

Ce blocage est : voltage dépendant (maximal sur les neurones partiellement dépolarisés, nul sur les neurones hyperpolarisés), fréquence-dépendant (l'atténuation des potentiels d'action induits croît avec leur fréquence), activité-dépendant (la réduction des potentiels d'action est optimale lorsque l'activité est maximale), temps-dépendant (effet durable de plusieurs centaines de millisecondes), ce qui signifie qu'il est plus effectif sur des activités épileptiques que physiologiques. Le fait de bloquer les canaux sodiques en présynaptique va, par ailleurs, induire directement une diminution de la

libération des neurotransmetteurs et notamment du glutamate (plus que du GABA).[36]

- **Augmentation de la transmission du GABA**(restauration de l'inhibition du GABA) GABA modulateurs, canaux chlorure : Barbituriques Phénobarbital , BDZ, , Gabapentine [37]
- **Augmentation du taux de GABA** : Tiagabine, Vigabatrín

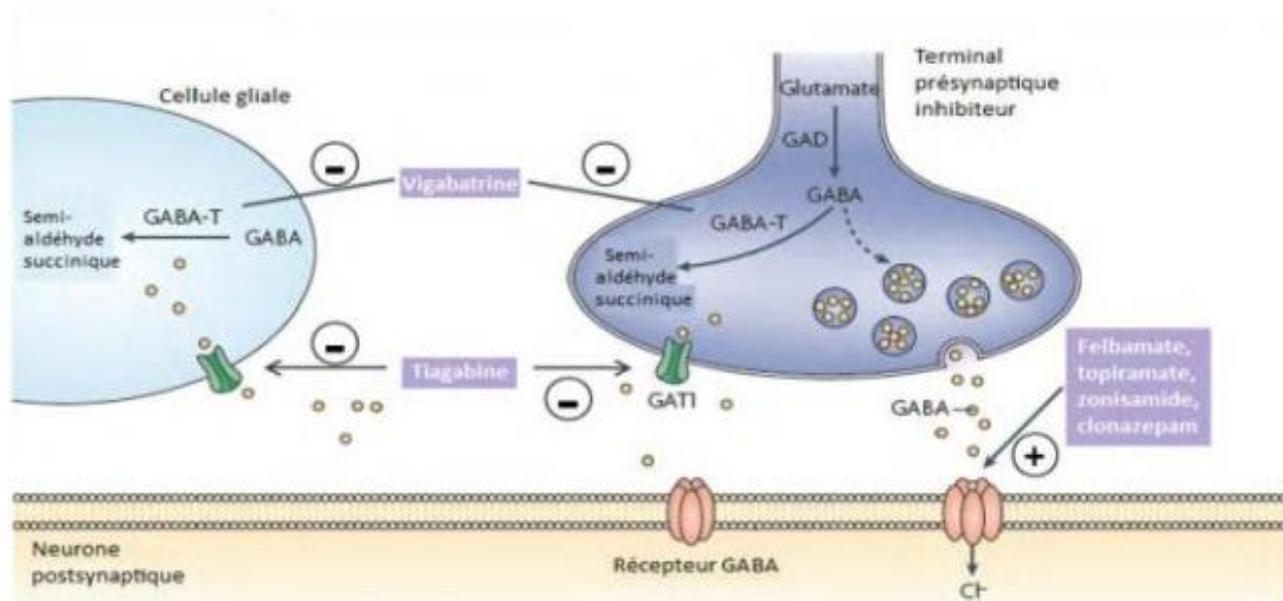


Figure 2: mécanisme d'action des antiépileptique au niveau synapse inhibitrice GABAergique (d'après (Bialer,M et White,HS ,2010)

- **Blocage de la transmission glutaminergique** (atténuation de l'excitation glutamatergique)Topiramate ,Felbamate. [38]

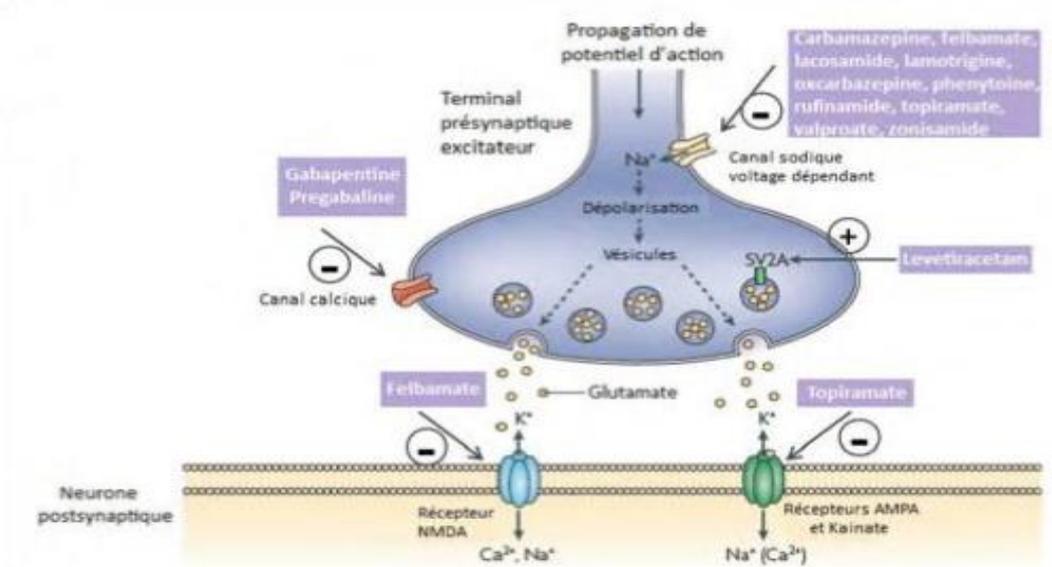


Figure 3: mécanisme d'action des AE au niveau des synapses glutaminergiques des synapses excitatrices(d'après Bialer ,M et white ,HS ;2010)

➤ **Blocage des canaux calciques :**(effet stabilisateur de membrane)
Ethosuximide, Phenobarbital, Phénytoine [39]

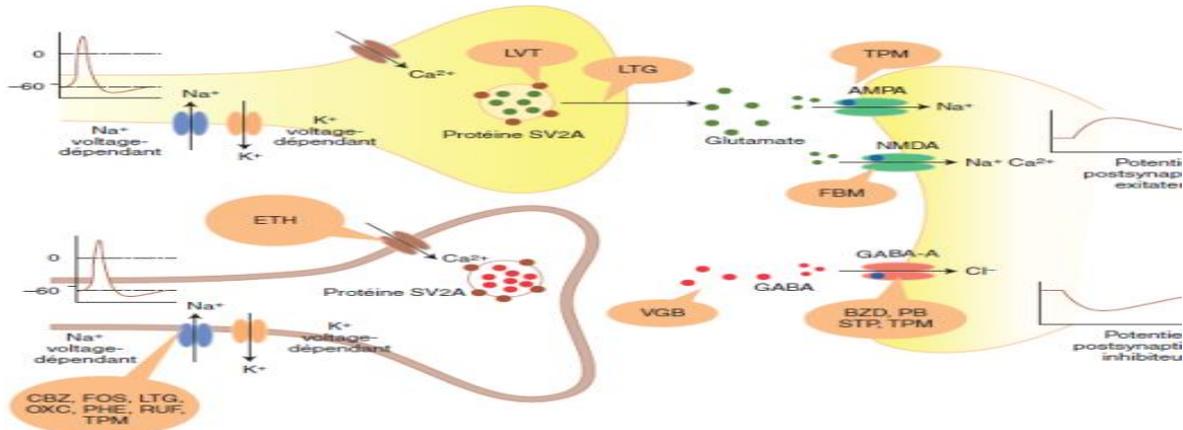


Figure 4: schéma représentant les sites d'actions principaux des AE (S.A.U.V.I.N ;2013)

B.5.Pharmacocinétique des antiépileptiques

Les AE de première génération présentent des caractéristiques

Pharmacocinétiques particulières

- cinétique non linéaire (ex : phénytoïne) ;
- forte liaison protéique ;
- auto induction de leur propre métabolisme hépatique ;
- présence de métabolites actifs ;
- interactions pharmacocinétiques nombreuses ;
- cinétique variable selon l'âge (enfant, sujet âgé).

Ces propriétés expliquent le recours systématique, chez le malade, au suivi thérapeutique avec monitoring plasmatique, à la recherche de concentrations plasmatiques considérées comme optimales (fourchette de concentration), variables selon les médicaments.

• Absorption

Tous les AE de seconde génération sont bien absorbés, leur forte liposolubilité favorisant la pénétration dans le SNC. Seule, l'absorption de la gabapentine dépend de la saturation d'un transporteur ; la biodisponibilité de l'oxcarbazépine est augmentée de 17 % par la prise concomitante d'aliment.

• Volume de distribution

Tous les AE de seconde génération se distribuent au niveau de l'eau totale (environ 0,6L/kg).

• Liaison aux protéines plasmatiques

A l'exception de la Tiagabine (liaison à 96 %) tous les nouveaux produits sont peu liés aux protéines plasmatiques.

• Demi-vie d'élimination

De grandes différences sont à noter d'un produit à un autre et surtout des modifications apparaissent lors des associations thérapeutiques (voir interactions). La Gabapentine et la Tiagabine impliquent de fréquentes

administrations quotidiennes ; l'activité du Vigabatrin dépend de la vitesse de renouvellement de la GABA-transaminase (aucun lien avec la $t_{1/2}$ plasmatique).

- **Métabolisme**

Le Felbamate subit un métabolisme hépatique, inductible, la lamotrigine est éliminée sous forme de métabolites glucuronides, la Tiagabine a un métabolisme qui passe par le cytochrome P450, le topiramate voit son métabolisme accéléré par les inducteurs enzymatiques.

- **Elimination**

La Gabapentine et le Vigabatrin sont excrétés inchangés dans les urines[40]. Les caractéristiques pharmacocinétiques des MAE sont résumées dans le tableau II

Tableau I: principaux paramètres pharmacocinétiques des MAE (pharmaco-
médicale org, 2013)

DCI	Biodisponibilité orale	Tmax(h)	Fixation protéique(%)	Métabolisme	Élimination	T1/2(h)	Délai pour l'équilibre (j)
Acidvalproïque	+++	4	90 (saturable)	Hépatique	Rénale	5-20	2-4
Carbamazépine	++	2	75	Hépatique (actif)	Rénale ± biliaire	8-24	3-8
Ethosuximide	+++	3-7	0	Hépatique±	Rénale	20-60	7
Felbamate	+++	1-4	25	Hépatique	Rénale et Hépatique	15-23	4
Gabapentine	++	2-3	-	-	Rénale	5-7	1-2
Lamotrigine	+++	2_3	55	Hépatique	Rénale	25	3-15
Lévétiracétam	+++	1,3	<10	Hépatique±	Rénale	7-11	2
Oxcarbazépine	++	-	40	Hépatique (actif)	Rénale	8-14	3
Phénobarbital	++	2- 8	50	Hépatique	Rénale	40-140	10-30
Phénytoïne	+à++ (dose dépendant)	-	90	Hépatique (saturable)	Rénale ± biliaire	10- 24(→48	3-12(→20
Tiagabine	+++	2	96	Hépatique	Hépatique	7-9	2
Topiramate	+++	3-4	15	Hépatique±	Rénale et Hépatique	2-1	4-8
Vigabatrin	++	1-2	-	-	Rénale	5-8	2

B.6. Indication thérapeutique

Le tableau suivant résume les indications thérapeutiques des AE.

Tableau II: Indications thérapeutiques des antiépileptiques (Grima, 2006)

Médicament	Effet clinique	Indication
Phénobarbital Primidone	Sédatif Anticonvulsivant Inducteur enzymatique	Toutes les formes d'épilepsies sauf le petit mal
Phénytoïne	Anticonvulsivant Antiarythmique Inducteur enzymatique	Toutes les formes d'épilepsies sauf petit mal Névralgies faciales
Valproate de Na	Anticonvulsivant Sans effet hypnotique	Toutes les formes d'épilepsies et convulsions hyperthermiques de l'enfant
Carbamazépine	Sédatif Anticonvulsivant Inducteur enzymatique	Toutes les formes d'épilepsies sauf le petit mal Psychose maniaco dépressive en cas de CI au lithium
Benzodiazépines	Anticonvulsivants Anxiolytiques Sédatifs, Hypnotiques Myorelaxants Amnésiants	Forme IV pour l'état de mal Convulsif Forme per os pour le TRT de fond des épilepsies
Ethosuximide	Anticonvulsivant Sédatif	Petit mal
Progamide	Anticonvulsivant Sans effet sur la mémoire et les fonctions psychomotrices	2 ^{ème} intention dans les épilepsies rebelles à d'autres épileptiques
Vigabatrin	Anticonvulsivant Sédatif Majoration de la [GABA] dans le LCR	Epilepsie partielle en complément d'un autre TRT Epilepsie rebelle à d'autres Traitements
Felbamate	Anticonvulsivant	Traitement chez l'adulte et l'enfant (à partir de 4 ans) du syndrome de Lennox Gastaut non contrôlé par d'autres anticonvulsivants et en complément du TRT antérieur
Topiramate	Anticonvulsivant	Epilepsie partielle en complément d'un autre TRT
Lamotrigine	Anticonvulsivant	Traitement des épilepsies réfractaires (crises partielles et généralisées) en complément d'un TRT antérieur ou en monothérapie en cas d'échec d'un TRT - antérieur
Gabapentine	Anticonvulsivant	Epilepsie partielle en 1 ^{er} intention ou en complément d'un autre TRT suffisamment efficace (réduction d'au moins 50% des crises)
Tiagabine	Anticonvulsivant Inhibiteur de l'anhydrase Carbonique	Epilepsie partielle en complément d'un autre TRT

a. Effets secondaires

Les effets secondaires sont résumés dans le tableau suivant

Tableau III : Indications thérapeutiques des antiépileptiques (Grima, 2006).

Médicaments	Effet secondaires
Benzodiazépines	Sédation, troubles cognitifs, ataxie, effet paradoxal avec agitation
Carbamazépine	Diplopie, ataxie, éruption cutanée, leuco neutropénie, hyponatrémie
Ethosuximide	Douleurs abdominales, vomissements, fatigue
Felbamate	Hépatite, neutropénie, Aplasie médullaire
Gabapentine	Fatigue, somnolence, vertiges, ataxie, Tremblements
Lamotrigine	Eruption cutanée, troubles du sommeil
Lévétiracétam	Fatigue, troubles du comportement (plus fréquents si troubles déjà préexistants)
Oxcarbazépine	Diplopie, ataxie, éruption cutanée
Phénobarbital	Somnolence, troubles cognitifs, syndrome de sevrage à l'arrêt
Phénytoïne	Nystagmus, ataxie, hypertrophie gingivale
Rufinamide	Somnolence, vertiges, trouble de marche, éruption cutanée
Stiripentol	Anorexie, neutropénie
Topiramate	Somnolence, troubles cognitifs lithiase rénale
Valproate	Nausée, vomissements, prise de poids, troubles cognitifs, perte de cheveux, hépatite, pancréatite, tératogénicité, Encéphalopathie avec hyperammoniémie
Vigabatrin	Sédation, restriction irréversible du champ visuel au long terme

Tableau IV : interaction entre médicament antiépileptique effet des MDC en colonne sur ceux en ligne (S.AUVEIN ,2013)

	CBZ	CLB	ETH	FBM	GBP	LTG	LV T	OX C	PB	PHE	RUF	STP	TP M	VPA	VG B
CBZ			↓ET H	↓FB M		↓LTG		↓OX C					↓TP M	↓VPA	
CLB															
ETH														↓VPA	
FBM	↑CB Z								↑PB	↑CH E				↑VPA	
GBP		↓CL B							↑PB	↑PH E					
LTG														↓VPA	
LVT															
OX C	↓CB Z								↑PB	↑PH E					
PB	↓CB Z	↓CL B	↓PB Z			↓LTG		↓OX C					↓TP M	↓VPA	
PHE	↓CB Z		↓ET H	↓FB M		↓LTG		↓OX C					↓TP M	↓VPA	
RUF															
STP	↑CB Z	↑CL B												↑VPA	
TP M															
VPA	↑CB Z			↑FB M		↑LTG		↓OX C	↑PB		↑RU F				
VG B										↓PH E					

(↑) : Augmentation de taux plasmatique ; (↓) : diminution du taux plasmatique

B.8.Monographie de quelques antiepileptiques[42,43,44]

B.8.1Antiépileptiques de 1ère génération :

➤ Acide valproïque (VPA) (Dépakine®):

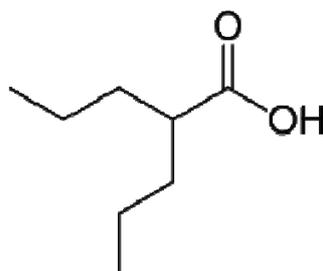


Figure 5:Formule Chimique de l'acide valproïque

En 1964, Carraz découvre que l'acide valproïque, jusque là utilisé comme solvant est un principe actif augmentant la transmission GABAergique. Il

possède également une action sur les canaux ioniques et limite la conductance des ions Na⁺. Il présente cependant des effets indésirables non négligeables comme l'inhibition du CYP3A4 et une toxicité hépatique, la prise de poids, alopécie. Il est couramment dosé en début de traitement puis en suivi pour évaluer l'observance. La forme à libération prolongée permet une seule prise par jour. Actuellement, il est utilisé dans toutes les formes d'épilepsie, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. La posologie est de 20 à 30 mg/kg / jour en 1 à 2 prises / jour (forme LP)

• **Propriétés pharmacologiques** : Antiépileptique sans effet hypnotique et sans effets périphériques.

• **Indications** :

- Toutes les formes d'épilepsie
- Convulsions hyperthermiques de l'enfant

• **Contre-indications** :

- Hépatites aiguës ou chroniques
- Antécédents d'hépatites familiaux sévères notamment médicamenteuses

• **Interactions médicamenteuses** :

- Hypersensibilité au valproate
- Méfloquine

• **Effets indésirables** :

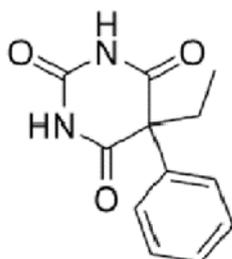
- Troubles digestifs sans gravité
- Une atteinte hépatique est possible
- De rares thrombocytopénies
- Des manifestations encéphalopathiques (à doses toxiques)
- Chute de cheveux

• **Posologie** :

- Nourrisson et enfant : 30mg/kg (les formes sirop, solution buvable ou granulés à libération prolongée seront de préférences utilisées).

- Adolescent et adulte : 20 à 30mg/kg (les comprimés granulés à libération prolongée seront de préférence utilisés) 2 à 3 prises / jour.

➤ **Phénobarbital (Gardéнал®)**



Molécule barbiturique connue pour son efficacité anticonvulsivante après avoir été testée par Hauptmann en 1912 comme sédatif et anxiolytique sur la population d'épileptiques dont il avait la garde, elle reste toujours utilisée et efficace dans cette indication de nos jours. En augmentant la fréquence d'ouverture des récepteurs GABA elle assure une hyperpolarisation de la membrane et ainsi empêche la décharge épileptogène.

C'est un inducteur enzymatique, ce qui limite sa prescription avec d'autres médicaments en particulier à fort métabolisme hépatique. D'autre part, elle reste un puissant sédatif, à faible fenêtre thérapeutique et peut entraîner des troubles cognitifs ou comportementaux chez des populations particulières (enfants, personnes âgées). Indiquée en seconde intention du fait de sa mauvaise tolérance et des difficultés posologiques, elle est à éviter chez les insuffisants hépatiques, rénaux, les sujets éthyliques et nécessite une supplémentation en vitamine D pour l'enfant.

• **Propriétés pharmacologiques :**

- Anticonvulsivant
- Antiépileptique
- Dépresseur du SNC

- Inducteur enzymatique notamment du cytochrome P450 Les doses antiépileptiques usuelles sont très variables et difficiles à établir sans dosage sanguin

- Adulte : 1 à 2 mg/kg/j

- Enfant : 2 à 6 mg /kg/j

La concentration sanguine est comprise entre 10 et 20 µg/ml ou 15 et 25 µg/ml

● **Indications :**

- Toutes les formes d'épilepsie sauf le petit mal

● **Interactions médicamenteuses :**

- Estroprogestatifs et progestatifs

- Quinidine et hydroquinidine

- Antidépresseurs, benzodiazépines, neuroleptiques, alcool

- Acide valproïque

- Carbamazépine

- Anticoagulants

- Acide folique

- Digitoxine, etc.

● **Contre-indications :**

- Hypersensibilité aux barbituriques

- Insuffisance respiratoire sévère

- Porphyries

● **Effets secondaires :**

- Somnolence diurne

- Sédation qui peut s'estomper avec le temps

- Sensations ébrieuses

- Troubles de la coordination de l'équilibre

- Ralentissement intellectuel

- Trouble de l'humeur

- Ataxie (pathologie neuromusculaire caractérisée par un manque de coordination fine des mouvements volontaires)
- Réactions allergiques
- Anémies mégalo-blastiques
- Ostéomalacie
- Hémorragies néonatales, etc.

● **Posologie :**

Formes orales :

Enfant : selon le poids

- < 20kg : 5mg/kg/jr
- Entre 20 et 30 kg : 3 à 4 mg/kg/jr
- > 30 kg : 2 à 3 mg/kg/jr En une ou deux prises.

● **Adultes**

2 à 3 mg/kg/jr en une seule prise au coucher

● **Formes injectables**

- **Enfant :**

12 à 30 mois : 10 à 20 mg/jr

30 mois à 15 ans : 20 à 40 mg/jr suivant l'âge.

- **Adulte :**

200 à 400 mg/jr, voire 600mg dans les états de mal épileptique.

Par voie IM, dissoudre le flacon dosé à 200mg

Ethosuximide (Zarontin®):

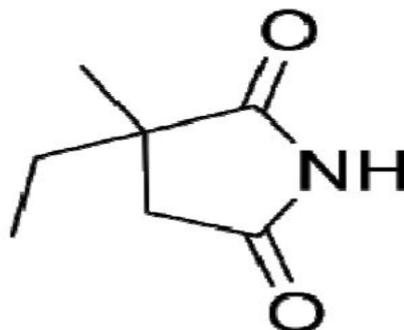


Figure 6 : Formule chimique de l'éthosuximide

Seule molécule restante des succinimides, l'éthosuximide diminue l'activation des canaux calciques lors des excitations paroxystiques. Très peu utilisé en traitement de fond, il peut être une alternative à l'acide valproïque dans les crises de petit mal. Il peut entraîner des réactions d'urticaire et des troubles digestifs. C'est également un substrat du CYP3A4. La posologie est de 20 mg/kg/ jour en 1 à 2 prises et jusqu'à 30 mg/kg/ jour pour l'enfant

Il ne se lie pas aux protéines plasmatiques, diffuse dans tous les tissus et traverse la barrière encéphalique et le placenta.

Il est retrouvé dans le liquide céphalorachidien, la salive, les larmes et le lait maternel à des concentrations semblables à celles du plasma. Son élimination est rénale

•Effets cliniques :

- Antiépileptique
- Sédatif

•Indications :

- Petit mal épileptique
- Contre indications : antécédents d'hypersensibilité aux suximides
- En association avec *Hypericum perforatum* (millepertuis)

• **Interactions médicamenteuses :**

- Millepertuis (risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'antiépileptique)
- Carbamazépine

• **Effets secondaires :**

- Somnolence
- Céphalées, vertiges
- Exacerbation possible de l'épilepsie urticaire
- Syndrome de Stevens-Johnson
- Lupus érythémateux disséminé
- Leucopénie, agranulocytose, etc.

• **Posologie :**

- Enfant de 3 à 6 ans : la posologie est une cuillère à café par jour. La posologie efficace varie entre 20 à 30mg/kg/jr et la posologie maximale est 1g par jour.

➤ **Carbamazépine (Tégréto[®]):**

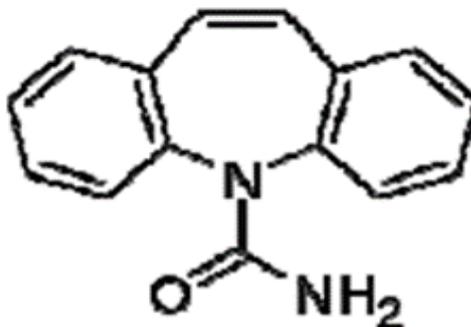


Figure 7: Formule chimique de la Carbamazépine

Dibenzodiazépine utilisée dans la seconde moitié du XX^{ème} siècle, elle limite l'activité des canaux Na⁺. Molécule à métabolisme hépatique, l'adjonction d'un groupement oxo dans les années 1990 a donné naissance à l'oxcarbazépine (Trileptal[®]), molécule proche dont les différences se font essentiellement au niveau pharmacocinétique, où la carbamazépine et l'oxcarbazépine sont des inducteurs du CYP3A4 et du CYP 1A2 voire un inhibiteur du CYP2C9 pour l'oxcarbazépine.

Les risques sont essentiellement métaboliques puisque ces molécules entraînent une sécrétion d'ADH et les risques d'hyponatrémie (supérieurs avec l'oxcarbazépine). De même, les effets neurologiques de type céphalées ou somnolence sont plus fréquents avec l'oxcarbazépine, mais le risque d'interactions médicamenteuses est moindre. Il est possible de faire un dosage de la carbamazépine en routine. Les deux molécules peuvent être utilisées seules et en première intention dans les crises focales. La carbamazépine a une posologie quotidienne de 10 à 15 mg/kg pour l'adulte et jusqu'à 20 mg/kg chez l'enfant. Elle se prend en 2 à 3 prises par jour (2 prises pour la forme LP) L'oxcarbazépine (Trileptal[®]) a une posologie en 2 prises avec un large

intervalle thérapeutique : de 600 mg/j. à 2400 mg/j. (de 10 mg/kg à 48 mg/kg quotidien chez l'enfant)

•**Posologie**

30mg/kg (les formes sirop, solution buvable ou granulés à libération prolongée seront de préférences utilisées).

20 à 30mg/kg (les comprimés, comprimés granulés à libération prolongée seront de préférence utilisés).

La Carbamazépine est un puissant inducteur enzymatique et donne lieu à de nombreuses interactions médicamenteuses. L'activité est généralement observée pour des concentrations plasmatiques à l'équilibre (soit au bout d'une semaine de traitement) de 4 à 12 µg/ml (soit 17 à 50 µmol/ml) et les réactions toxiques surviennent pour des concentrations supérieures à 15µg/ml.

Effets Pharmacologiques :

- Sédatif
- Antiépileptique
- Anti diurétique
- Inducteur des enzymes hépatiques

•**Indications :**

- Toutes formes d'épilepsie
- Psychose maniacodépressive en cas de contre-indication au lithium

•**Contre-indications :**

- Bloc auriculo-ventriculaire
- Hypersensibilité connue à la carbamazépine
- Antécédents de porphyries hépatiques
- Saquinavir

•**Interactions médicamenteuses :**

- Saquinavir
- Clozapine

- Dextropropoxyphène
- Estroprogestatifs et progestatifs
- **Effets secondaires :**
 - Neutropénie
 - Thrombopénie
 - Somnolence
 - Sécheresse de la bouche
 - Nausées et vomissements
 - Réactions cutanées allergiques (prurit)
 - Céphalées
 - Vertiges
 - Ataxie

B.8.2 Antiépileptiques de seconde génération

Synthétisés à partir des années 1990, ils ciblent essentiellement le GABA et le glutamate. La plupart a également une activité mixte, agissant sur plusieurs cibles

➤ **Lamotrigine (Lamictal®)**

La lamotrigine inhibe la transmission synaptique par blocage des canaux Na^+ et Ca^{2+} : cet effet stabilisateur de membrane diminue la transmission excitatrice du Glutamate. Il est globalement bien toléré en particulier du point de vue neurologique et cognitifs mais son effet indésirable majeur reste sa toxicité cutanée. Il subit un métabolisme hépatique presque complet et son association à d'autres inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques peut respectivement diviser ou multiplier sa demi vie par 2.

Il peut être utilisé seul dans toutes les épilepsies à partir de 12 ans ou en association avec le VPA (d'où une augmentation de la demie vie de la lamotrigine et un risque majoré de toxicité cutanée) chez l'enfant à partir de 2 ans. Il faut noter également la possibilité de troubles visuels qui peuvent se

révéler handicapants. Les doses sont de 100 à 500 mg / j en 2 prises par jour (jusqu'à 15 mg/kg/j. chez l'enfant). Ces posologies sont à réduire si le patient prend de l'acide valproïque.

➤ **Le lévétiracétam (Keppra®) :**

Pour certains auteurs, c'est un antiépileptique de 3^{ème} génération, vu que son mécanisme d'action reste inconnu. Immédiatement efficace, il possède potentiellement beaucoup d'effets indésirables mais il est globalement bien toléré. L'asthénie, l'irritabilité restent les principaux effets indésirables notés. Utilisé seul dans les épilepsies partielles à partir de 16 ans, il peut également être utilisé en association, y compris, pour les épilepsies généralisées du fait de l'absence de risques d'interactions et de son mécanisme d'action unique. C'est un médicament à 2 prises par jour de 1000 mg à 3000 mg. Les posologies chez l'enfant et le nourrisson sont de 7 à 10 mg/ kg deux fois / j également.

METHODOLOGIE

4. METHODOLOGIE

4.1. Cadre et lieu d'étude :

Nous avons choisi 10 officines de façon aléatoire dans le district de Bamako en 2020. Le choix a concerné les deux rives dont 4 officines en rive droite et 6 officines en rive gauche.

.Organisation pratique :

- identifier les zones d'implantation des officines sélectionnées ;
- prendre des rendez-vous et se présenter au moment de l'enquête muni d'une lettre d'autorisation ;
- expliquer au pharmacien gérant ou au titulaire de l'officine le bien-fondé de l'étude ;
- faire un planning de travail dans les officines.

4.2. Type et période d'étude :

Notre étude est longitudinale à caractère prospectif allant du 1^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020 dans le but d'évaluer la Prescription des antiépileptiques chez les patients en milieu Officinal

4.3 .Population d'étude

Tous les patients qui se rendent à l'officine pour l'achat des médicaments antiépileptiques

4.4 .Echantillonnage

Les échantillons ont été constitués par toutes les prescriptions d'antiépileptiques reçues dans les 10 officines de Bamako sélectionnées; c'est à dire toutes prescriptions faites pendant la période d'étude

4.5-Critères d'inclusion

- Toute personne épileptique ayant reçu une ordonnance d'antiépileptiques, fréquentant l'officine et ayant donné son consentement éclairé.

4.6-Critères de non inclusions

- Les prescriptions faites en dehors de la période d'étude
- les prescriptions ne contenant pas d'antiépileptiques

4.7-Outils et technique de collecte des données

Les données nécessaires à la réalisation de l'étude ont été au moyen d'une fiche d'enquête par client que nous avons rempli dans chaque officine retenue au passage des clients.

La fiche d'enquête nous a permis de collecter des informations sur la provenance des ordonnances, les caractéristiques des patients ; les médicaments prescrits ; les prescripteurs ; ainsi que le cout moyen des médicaments. L'intérêt de l'étude a été expliqué aux patients avant de débiter l'enquête.

4.9. Définitions des variables

Le profil sociodémographique des patients : l'âge, le nom ou prénom du patient, l'âge, le poids, le nombre de grossesses, le nombre d'enfants vivants. Qualification du prescripteur : médecin généraliste, spécialiste, infirmier, sage-femme etc.

Conformité de l'ordonnance : il s'agit de réunir les normes de prescription d'une ordonnance (provenance de l'ordonnance, grade du prescripteur, sa signature, son cachet, traitement adéquat, indiquer si l'ordonnance est renouvelable ou non la date de la prescription, la quantité des produits, le dosage, la posologie, la durée du traitement

Le type de médicament : Il s'agit de préciser si le ou les produits prescrits sont des DCI ou spécialités des antiépileptiques et /ou autres ainsi que leur génération et formes

Les interactions médicamenteuses : il s'agit de déterminer la modification de l'effet d'un médicament par un autre (qu'il soit favorable ou non)

-Détermination de la qualité de la prescription

La qualité des prescriptions est déterminée selon les règles de bonne prescription. Les paramètres suivants ont été vérifiés (présence, absence) :

Nom, prénom et qualification du prescripteur ;

Signature, et cachet

Nom, prénom, âge du patient ;

Nom du médicament ou du produit prescrit ;

Date de prescription ;

Posologie du médicament ;

Durée de traitement, présentation du médicament, la forme, le nombre de renouvellement.

La catégorisation du niveau des prescriptions sera divisée en deux (2) parties et des points seront établis selon la qualité de la prescription

. Présentation de l'ordonnance en onze (11) points,

. Respect des interactions médicamenteuses en trois (3) points.

Présentation de l'ordonnance :

Nom ou prénom de la patiente : 1point

Age ou poids de la patiente : 1point

Nom, prénom, grade, Cachet et signature du prescripteur et date de la prescription : 1point

Posologie des médicaments : 5points

Dosage des médicaments : 1 point

Forme des médicaments : 1 point

Ordonnance renouvelable ou pas : 1 point

Interactions médicamenteuses favorables : 3 points

L'absence de chacun de ces éléments correspond à zéro point.

Au total quatorze (14) points possibles sont repartis comme suite :

Mauvaise prescription : moins de 4 points

Prescription acceptable : 5-8 points

Bonne prescription : au-delà de 8 points

4.10. Analyse et saisie des données

Les données ont été saisies avec les logiciels suivants : Word 2013 et Excel 2007; les informations ont été traitées avec le logiciel SPSS version 26

4.11. Aspect éthique

Nous avons demandé l'autorisation de mener notre enquête auprès du président du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens à travers une lettre d'introduction établie par le Doyen de la Faculté de Pharmacie.

De plus les données ont été recueillies sur une fiche préétablie dans le respect des règlements. Nous avons également obtenu le consentement verbal des pharmaciens titulaires des officines. Les participants étaient informés sur le but et les objectifs de l'étude afin d'obtenir leur consentement éclairé.

L'anonymat et la confidentialité des informations recueillies ont été préservés.

La qualité de prescription des antiépileptiques chez est évaluée

Les interactions médicamenteuses entre antiépileptiques sont identifiées

3.12. Chronogramme de l'étude

PERIODE ACTIVITE	Juin, Juillet et Aout 2020	Septembre, Octobre et Novembre 2020	Décembre à Avril 2021	Mai 2022	Juin 2022
Revue de littérature	X				
Elaboration et correction du protocole		X			
Collecte, analyse de données et rédaction de la thèse			X		
Correction du document				X	
Soutenance					X

RESULTATS

5. RESULTATS

La qualité de prescription des antiépileptiques chez les patients est évaluée .Les interactions médicamenteuses entre antiépileptiques sont identifiées

Durant notre période d'étude nous avons pu collecter 620 prescriptions dans dix officines à BAMAKO.

5.1 Profil sociodémographique :

Tableau V: Répartition des patients selon la tranche d'âge

Age en années	Fréquences	Pourcentages
[20_30ans]	145	43.8
[31_40ans]	133	40.1
[41_50ans]	21	6.3
[51_60ans]	25	7.5
[61_70ans]	7	2.1
Total	331	100

Sur les 620 patients 53% avaient leur âge indiqués sur l'ordonnance. Les tranches d'âge sont représentées dans le tableau ci-dessus.

La tranche (20-30 ans) a été la plus représentée avec 44% ; l'âge maximum était de 62ans et l'âge minimum était de 20ans.

Tableau VII: Répartition des patients selon le sexe

Effectifs	Fréquences	pourcentages
Féminin	290	46.8
Masculin	330	53.2
Total	620	100

On remarque une légère prédominance du sexe Masculin soit 53% avec un sexe ratio de 1,13

Tableau VII : Antécédents d'utilisation des antiépileptiques

1ere prise	Effectifs	Pourcentages
Oui	128	43.3
Non	167	56.7
Total	295	100

Sur 620 patients recensés, 295 ont pu être interrogé et 128 étaient à leur première prise soit 43.3%

Tableau VIII : Répartition des femmes épileptiques selon l'existence de la grossesse

Effectifs	Fréquences	Pourcentages
Oui	70	24.1
Non	220	75.9
Total	290	100

Sur les 290 femmes (47% ; n=620) recensées 70 femmes étaient enceintes soit 24%

Tableau IX : Répartition des femmes épileptiques enceintes selon la période de la grossesse

Effectifs	Fréquences	Pourcentages
1 ^{er} trimestre	17	24.3
2eme trimestre	50	71.4
3eme trimestre	3	4.3
Total	70	100

On remarque une prédominance au cours du 2eme trimestre représentant 50 cas soit 71.4 %

5.2. Prescriptions

Tableau IX: Fréquence de prescription des antiépileptiques

Modalités de prescription	Pourcentage	Fréquence
Antiépileptiques	504	81,3%
Autres	116	18,7%
Total	620	100

Tableau XI : Molécules antiépileptiques prescrites

Molécules	Pourcentage	Fréquence
Valproate	192	30,96
Carbamazepine	138	22,25
Lamotrigine	62	10
Phénobarbital	63	10,16
Levetiracetam	21	4,35
Ethosuximide	28	5,16
Total	504	100

TableauXII: Répartition des patients en fonction des associations d'antiépileptiques

Prescription	Fréquences	pourcentage
VP+CPZ	14	2.77
VP+PB	46	9.12
VP+LM	7	1.38
LM+LV	25	4.96
VP+ET	11	2.18
PB+FER+CPZ	48	9.52

Tableau XIII: Répartition des antiépileptiques prescrits en fonction de la période de la grossesse

Antiépileptiques	1 ^{er} trimestre	%	2 ^e trimestre	%	3 ^e trimestre %
Valproate	-	-	3	30%	2 13%
Carbamazépine	10	23%	3	30%	11 69%
Lamotrigine	4	9%	-	-	-
Phénobarbital	30	68%	4	40%	3 18%
Lévétiracetam	-	-	-	-	-
Ethosuximide	-	-	-	-	-
Total	44	100%	10	100%	16 100%

Sur les 70 patientes épileptiques enceintes 30 étaient sous phénobarbital en première prise au premier trimestre.

Tableau XIV: Répartition des patients en fonction de la qualité de prescription des ordonnances

Qualité de prescription	Fréquence	Pourcentage
Mauvaise	42	6.77
Acceptable	285	45.96
Bonne	293	47.25
Total	620	100

5.3. Effets secondaires

Tableau XV : Fréquence d'effets secondaires

Effets indésirables	Effectifs	Pourcentages
Oui	167	96.4
Non	128	3.6
Total	295	100

Sur les 295 patients ayant pu être interrogés, 167 ont rapportés des effets secondaires soit 56.7 %.

Tableau XVI : Nature des effets secondaires

Effets indésirables	Effectifs	pourcentage
Diarrhées	7	4%
Vomissements	2	1%
Ballonnements	4	2%
Troubles visuels	36	22%
Vertiges	36	22%
Fatigue	10	5%
Céphalées	36	22%
Douleurs musculaires ou articulaires	36	22%
Total	167	100%

Tableau XIII: Répartition en fonction des effets secondaires rapportés selon les antiépi

EFFETS	VALP	LTM	PBT
	CZP		
Diarrhée	2	1	-
Vomissement	-	-	-
Ballonnement	-	4	-
Troubles visuels	17	6	-
Vertiges	15	11	10
Fatigue	5	4	-
Céphalées	11	5	15
Douleurs musculaires	9	10	5

L'effet secondaire le plus rapporté : Les troubles visuels manifestés chez les patients suite à

De la carbamazépine

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

6. Commentaires et discussion

Cette étude transversale à caractère prospectif a été effectuée dans le but d'analyser la qualité de prescription des antiépileptiques en milieu officinal.

6.1. Difficultés et limites de l'étude :

Notre étude a porté sur l'**analyse des antiépileptiques en milieu officinal dans le district de Bamako de 2020 à 2021**. Au nombre des difficultés se trouvent la non disponibilité de certains patients à répondre aux questionnaires, ou l'absence d'une personne capable de répondre aux questions. Malgré la limite du temps de l'étude, on a pu tirer quelques conclusions sur les maladies épileptiques et leur suivi thérapeutique à travers les prescriptions faites au niveau des structures de santé et dispensées dans les officines.

6.2. Facteurs sociodémographiques

-AGE : La tranche (20-30 ans) a été la plus représentée avec 44% ; l'âge maximum était de 62ans et l'âge minimum de 20ans. Avec des extrêmes allant de 20 à 62 ans.

Ce résultat est différent de ceux retrouvés dans la plus part des études réalisées dans les pays en développement : au Mali Hermès JA dans son étude [45] dans le service de neurologie du CHU du Point G a trouvé 30,5% de son effectif dans la tranche d'âge 21-30 ans et dans l'étude de Camara O[46] en milieu rural la tranche d'âge 10-14 ans était la plus représentée, la moyenne d'âge était de 20 ans. Ngougou [47] dans une étude épidémiologique nationale au Benin a retrouvé la prévalence la plus élevée dans la tranche d'âge 15-24ans avec 12,4% contre 8,05% pour la population générale. Dans une étude réalisée en milieu rural au Kenya par Munyoki G et al [48], 50% des patients épileptiques avaient moins de 18 ans.

Ces différences pourraient s'expliquer par les critères d'inclusion et le lieu de l'étude qui portait sur l'analyse de la prescription des ordonnances en milieu officinal.

6.3. Le sexe :

La répartition selon le sexe nous a donné un pourcentage des hommes légèrement supérieur soit 53% contre 47% de femmes avec un sexe ratio de 1.13

Tandis qu'au Benin Houeto a trouvé une répartition équitable [49], au Mali, Fofana a rapporté une prédominance féminine [50]. Cela démontre que l'épilepsie est une maladie qui ne fait pas de distinction de sexe, car elle frappe autant les hommes que les femmes.

6.4-Le schéma thérapeutique :

La bithérapie était utilisée dans 68,8 % des cas. Ce résultat est superposable à celui trouvé par DR CISSE L soit 65,52% mais différent de celui trouvé par TAMESSE TOUSSAINT en 2019 qui avait plus un traitement monothérapeutique soit 78.8%. Cette différence peut s'expliquer par la différence de population d'étude. En effet nos patients étaient ceux qui portaient à l'officine pour acheter leur produit suite aux prescriptions faites par leur médecin traitant alors que TOUSSAINT a fait son étude chez les malades qui portaient en consultation au service de Neurologie.

6.5 Les antiépileptique prescrits

1. Dans notre étude les médicaments antiépileptiques prescrits étaient l'acide valproïque avec 30,96%, la carbamazépine avec 22,25%, le phénobarbital avec 10,16%, la lamotrigine ,avec 10%,le levetiracetam avec 4,35% et l'ethosuximide avec 5,16% . Cela peut s'expliquer par le fait que le valproate soit aujourd'hui l'un des traitements les plus efficaces dans toutes les formes généralisées d'épilepsie mais aussi dans les formes d'épilepsie partielles.

6.6 Effets secondaires

Dans notre étude 56,7% ont eu des effets secondaires. Ces effets secondaires sont la diarrhée avec 4, %, les vertiges, les troubles visuels,les douleurs

musculaires et/ou articulaires, les céphalées avec 22%, la fatigue avec 5% , les ballonnements avec 2% et les vomissements avec 1%

Dans une étude en Chine 5% ont arrêté leur traitement en raison des effets secondaires [51]. Donc les effets secondaires doivent être vraiment pris en compte lors du choix d'un antiépileptique pour éviter l'échec du traitement.

6.7. Interactions médicamenteuses :

Nous nous sommes intéressés aux interactions avec précaution d'emploi ; à prendre en compte et aux interactions avec contre-indication.

46 patients avaient l'association Acide valproïque +phénobarbital_ : le phénobarbital étant un inducteur enzymatique, il exerce une action puissante sur les enzymes microsomiales du système du cytochrome P450 il s'ensuit une baisse du taux plasmatique et de l'efficacité de l'acide valproïque.

7 patients avaient l'association Acide valproïque + Lamotrigine : le mécanisme de cette interaction n'est pas connue, mais il a été montré que l'acide valproïque inhibe le métabolisme de la lamotrigine en augmentant ainsi les concentrations plasmatiques de lamotrigine et donc son risque de toxicité. Lorsque cette association est nécessaire, une augmentation très lente des doses de lamotrigine est préconisé.

6.8. Qualité de prescription

Sur les 620 ordonnances collectées nous avons eu 293 qui répondaient aux normes d'une bonne prescription ; 285 aux normes d'une prescription acceptable et 42 à celles d'une mauvaise prescription.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

7. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

7.1. Conclusion

Notre travail consistait à évaluer la dispensation des antiépileptiques prescrits en milieu officinal dans le district de Bamako .

Au final cette étude nous a permis de conclure que l'épilepsie demeure un véritable problème de santé publique et qu'elle touche autant les hommes que les femmes.

Cependant c'est une maladie grave et complexe dont le traitement peut causer Chez le fœtus un risque de malformations et/ou de retard neuro-développementaux.

Le suivi thérapeutique s'il est pratiqué dans les bonnes condition ; reste le moyen le plus sûr et efficace de lutte contre l'épilepsie

7.2. Recommandations

-Au personnel de la santé :

Dans la prise en charge de l'épilepsie tous les acteurs de la santé sont concernés.il s'agira pour eux :

- De faire le bon choix de médicament antiépileptique lors du traitement de l'épilepsie;
- De créer des échanges avec le patient;
- De fournir à la population des informations en adéquation avec l'état des connaissances scientifiques sur l'épilepsie ;
- de mettre les médicaments à la disposition des patients
- de respecter les règles de prescription des antiépileptiques et les règles de rédaction de l'ordonnance en général
- Exiger une ordonnance avant de servir un antiépileptique

-Aux patients :

- De bien suivre leur traitement, respecter leur rendez-vous, les consignes et les prescriptions du médecin pour une amélioration nette de leur condition de vie ;

-Aux familles et à la communauté :

- D'aider le patient à adhérer au traitement ;
- D'éviter la marginalisation des épileptiques et de permettre leur intégration dans la société.

- Aux autorités administratives et politiques :

- De faciliter l'accessibilité des médicaments antiépileptiques en subventionnant leur coût et en régularisant l'approvisionnement au sein de nos structures de santé;
- De créer un programme national de lutte contre l'épilepsie ;
- Encourager les secteurs publics et privés, les partenaires au développement à s'impliquer davantage dans les activités locales de la campagne mondiale contre l'épilepsie.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

8. REFERENCES

- 1- World Health Organization. International epilepsy bureau for league Against Epilepsy: Atlas Epilepsy care in the World, Geneva 2005; 91p.
- 2- International League against Epilepsy (ILAE)
- 3- Organisation Mondiale de la Santé. Aide-mémoire N° 999 ; 2015.
- 4- Bialer, M and HS .White key factor in the discovery and development of new antiepileptic Drug .Nat Rev Drug Discover 2010; 9(1): 68-82.
- 5- Halatchev VN. Epidémiology of epilepsy –recent achievements and future. Folia Med (plovdiv) 2000; 42(2):17-22
- 6-Farnarier G. Ogobara D et al: bibliographie de l'épilepsie en milieu rural au Mali 2000.
- 7-Tedongmo Tiayo : Epilepsies et troubles mentaux : étude épidémioclinique dans le service de psychiatrie du CHU du Point-G à Bamako à propos de 342 cas. Thèse, Med, Bamako 2005; 102p;40.
- 8.FARMEN AH, GRUNDT J, TOMSON T, NAKKEN KO, NAKLING J, MOWINCHEL P, et al. Intrauterinegrowth retardation in foetuses of women with epilepsy. Seizure. 2015 May;28:76-80. 27.
- 9.MACDONALD SC, BATEMAN BT, MCELRATH TF, HERNANDEZ-DIAZ S. Mortality and morbidityduringdeliveryhospitalizationamongpregnantwomenwithepilepsy in the United States. JAMA Neurol. 2015 Sep;72(9):981-8.
- 10.PISANI F, OTERI G, COSTA C, DI RAIMONDO G, DI PERRI R. Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. Drug Saf. 2002;25(2):91-110
11. SABOURDY C. 10 frequent questions about the pregnancy during an epilepsy. Pratique Neurologique – FMC 2012;3(4):304-3131.
12. MAWHINNEY E, CRAIG J, MORROW J, RUSSELL A, SMITHSON WH, PARSONS L, et al. Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. Neurology. 2013 Jan 22;80(4):400-5.

13. MEISCHENGUISER R, D'GIANO CH, FERRARO SM. Oxcarbazepine in pregnancy: clinical experience in Argentina. *Epilepsy Behav.* 2004 Apr;5(2):
14. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol.* 2012 Sep;11(9):803-13
15. BROMLEY RL, BRIGGS M, CHEYNE CP, COHEN MJ, GARCIA-FIÑANA M, et al. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. *Neurology.* 2015 Jan 27;84(4):382-9
16. FERENC R, CZUCZWAR SJ. Histamine and the convulsive threshold or effectiveness of antiepileptic drugs. *Przegl Lek.* 2008;65(11):803-6
17. TOMSON T. Gender aspects of pharmacokinetics of new and old AEDs: pregnancy and breast-feeding. *Ther Drug Monit.* 2005 Dec;27(6):718-21.
18. BORTHEN I, EIDE MG, VEIBY G, DALTVEIT AK, GILHUS NE. Complications during pregnancy in women with epilepsy: population-based cohort study. *BJOG.* 2009 Dec;116(13):1736-42.
19. BROMLEY RL, BRIGGS M, CHEYNE CP, COHEN MJ, GARCIA-FIÑANA M, et al. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. *Neurology.* 2015 Jan 27;84(4):382-90.
20. HABIBI M, HART F, BAINBRIDGE J. The Impact of Psychoactive Drugs on Seizures and Antiepileptic Drugs. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016 Aug;16(8):71. doi: 10.1007/s11910-016-0670-5.
21. HOLMES LB, HARVEY EA, COULL BA, HUNTINGTON KB, KHOSHBIN S, HAYES AM, et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med.* 2001 Apr 12;344(15):1132-8.
22. TOMSON T, BATTINO D, BONIZZONI E, CRAIG J, LINDHOUT D, SABERS A, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol.* 2011 Jul;10(7):609-

- 23.VIALE L, ALLOTEY J, CHEONG-SEE F, ARROYO-MANZANO D, MCCORRY D, BAGARY M, et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015 Nov 7;386(10006):1845-52
- 24- Depaulis A. Physiopathologie des crises d'épilepsie. *EncyclMédChir, Neurologie*, 17-044-R-10,2003,10 p
- 25- Picard F(2003). , Epilepsie et génétique, *Revue médicale de suisse romande*.317-321. 2003
- 26- Pierre Mégevand, Service de neurologie, Hôpitaux universitaires de Genève,Département des neurosciences cliniques (pierre.megevand@hcuge.ch) et JeanMarieAnnoni
- 27-commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy.proposal for revised clinical and electroencephalographic classicification of epileptic seizurs .*Epilepsia*.1981;22:489-501
- 28-Enguehard-Gueiffier C, (2011).Historique. *lavoisier*.2011.
- 29-Marquet, (2004).definition antiépileptique.2004
- 30-Thomas P, (2004).Régime cétogène.2004. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*
- 31-Thomas P. &Arzimanoglou A. Epilepsie 2ème édition, Masson, 2000, collection Abrégés.
- 32-Smith, (2007).Classification antiépileptique.2007.
- 33-Thomas P. Traitement médical des épilepsies. *EncyclMédChir, Neurologie*, -045-A-50, 1999, 11 p.
- 34-French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, II: Treatment of refractory epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2004;45(5):410-23.

- 35-Dr Gérard Emilien MD, PhD, FRCP (Glasg), FRCP (Edin), Dip. Clin. Neurol. (UCL) Epilepsie Le Traitement Médicamenteux
- 36-Navarro V, (2007). Nouveaux médicaments antiépileptiques. Presse Med. 2007.1228- 35.
- 37-Stephen LJ, (2011). Pharmacotherapy of epilepsy newly approved and developmental agents. 2011.
- 38-Bialer M, White HS, (2010). Key factors in discovery and development of new antiepileptic drugs. Nat rev drug disc. 2010.
- 39-Crima M, (2006). pharmacocinétique. 2006.
- 40-Afect, (2011). pharmacocinétique. Lavoisier. 2011.
- 41-Perruca P; Gilliam FG, (2012). adverse effects of antiépileptique drugs. Lancet Neural 2012.
- 42-Dupont S (2014). traitement medical de l'épilepsie de l'adulte. Neurologie. 2014.
- 43-Vidal (2015)
- 44- sanogo et Al : Aspects pharmaco-cliniques de l'usage des médicaments antiépileptiques chez 60 patients épileptiques suivis au service de Neurologie du CHU du Point G"
- 45-Hermes JA.** Aspect Socioéconomique de la Prise en charge médicale de l'Épilepsie. Thèse de Médecine, Bamako FMPOS, 2012, N°74
- 46-CAMARA O.** Prise en charge et recherche de facteurs parasitaires d'épilepsie dans le cadre d'une recherche action en réseau sur l'épilepsie à Markaongo à propos de 317 cas. Thèse de doctorat en médecine n°251 Bamako 2006.
- 47-Yemadje LP, Houinato D, Boumédiène F, Ngoungou EB, Preux PM, Druet Cabanac M.** Prevalence of epilepsy in the 15 years and older in Benin: a door-to-door nationwide survey. Epilepsy Res 2012;99(3):318-26.

- 48-**Munyoki G, Edwards T, White S, Kwasa T, Chengo E, Kokwaro G et al. Clinical and neurophysiologic features of active convulsive epilepsy in rural Kenya: a population-based study. *Epilepsia* 2010;51(12):2370-6.
- 49-** HouetoSohouetoOlorounto Etienne : Itinéraire thérapeutique des épileptiques dans l'arrondissement de Djidja, département du Zou au Bénin (thèse de médecine 2005).
- 50-** Tidiane Fofana : Etude de la perception communautaire de la population sur l'épilepsie : connaissance, attitude et pratique des parents d'enfants épileptiques dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré (2008)
- 51-**Wang WZ, Wu JZ, MA, Gy et coll: Efficacy assessment of phenobarbital in epilepsy: a large community based intervention trial in rural China. *Lancet Neurol* 2006; 5: 46-52

ANNEXES

ANNEXES

Fiche d'enquête

Enquête sur la dispensation des antiépileptiques en milieu officinal dans le district de Bamako

Date de l'enquête: /...../...../...2021...../ ; N° de la fiche :....

Identification du patient

Les nom et prénoms de la patiente figurent ils sur l'ordonnance ? /...../ a- oui ; b-non

L'âge de la patiente est-il inscrit sur l'ordonnance ? /...../a-oui ; b-non

Si oui quel est l'âge de la patiente? /...../ (ans)

Le poids de la patiente figure-t-il sur l'ordonnance ?

Si oui quel est son poids ? /...../

Age de la grossesse : /...../

Nombre d'enfant vivant: /...../

Identification du prescripteur

L'ordonnance comporte-t-elle le nom et prénom du prescripteur ? /...../a-oui ; b-non

L'adresse du prescripteur figure-t-elle sur l'ordonnance ? /...../a-oui ; b-non

Le grade du prescripteur figure-t-il sur l'ordonnance ? /..... /a-oui ; b-non

Si oui quel est son grade ? /.....neurologue neurophysiologiste...../

Le cachet du prescripteur figure- t-il sur l'ordonnance ? /...../a-oui ; b-non

L'ordonnance est-elle signée par le prescripteur ? /..... /a-oui ; b-non

La date de prescription est-elle mentionnée sur l'ordonnance ? ? /..... /a-oui ; b-non

Date :

Identification du médicament

Nom du médicament	Principe actif	Forme galénique	Posologie indiquée sur l'ordonnance	Quantité prescrite (Boites)

Nombre de médicament par ordonnance :

Combien d'antiépileptiques figurent-ils sur l'ordonnance ? /...../

Est-ce votre première prise de médicaments antiépileptiques ? /...../ a-oui ; b-non

Si non, dites-nous les effets que vous avez sentis

Présence d'interaction entre les différentes molécules /..... /a-oui ; b-non

Si oui lesquelles ? /...../

Fiche Signalétique

Nom : LANDOURE

Prénom : Adda

Téléphone : (+223) 72082043

E-mail : addalandoure72@gmail.com

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Secteur d'intérêt : santé publique et législation pharmaceutique

Titre de la thèse : Etude de la dispensation des antiépileptiques en milieu officinal dans le district de Bamako.

Résumé : Les antiépileptiques sont des médicaments soumis à des règles strictes

Au cours de notre étude nous avons évalué la qualité de la prescription des antiépileptiques en milieu officinal dans le district de Bamako. Nous avons mené une étude à caractère prospectif dans 10 officines de pharmacie et analysé 620 ordonnances. La tranche d'âge la plus représentée était (20-30ans) avec majoritairement des hommes (58.2%). Parmi les patientes femmes prenant des antiépileptiques, 70 (70/290) avaient une grossesse. Les principaux antiépileptiques prescrits ont été le valproate de sodium (30.9%); la carbamazépine (22.25%) et le phénobarbital (10.20%).

Toutefois la qualité de la prescription a été bonne dans 47.25% des cas.

Les effets secondaires associés à la prise des antiépileptiques ont été la diarrhée les vomissements les troubles visuels, les vertiges, les céphalées, douleurs musculaires avec 22% ; la fatigue avec 5%, les diarrhées (4%) et les vomissements (1%).

Mots clés: Antiépileptiques, prescriptions, officine, Bamako

SERMENT DE GALIEN



- Je jure, en présence des maitres de la faculté, des conseils de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples ;
 - D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
 - D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
 - De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;
 - En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels ;
 - Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ;
- Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Je le jure