

La Lettre du CEDIM

Bulletin d'information pharmacothérapeutique du Burkina Faso
Publication trimestrielle du Centre de Documentation et d'Information sur le Médicament (CEDIM)

19^{ème} année - Volume 17- n° 57 - Mars 2014

ISSN 0796-7802



SOMMAIRE

ÉDITORIAL

Ne pas baisser la garde 2

LE MÉDICAMENT

Codéine chez l'enfant 3

Les dérivés de l'ergot de seigle.....3

Dompéridone ne plus prescrire.....4

Rispéridone risque de SIHP.....5

PATHOLOGIE

Crises d'épilepsie: diagnostic et évolution.....6

Crises d'épilepsie : prévention des récives.....7

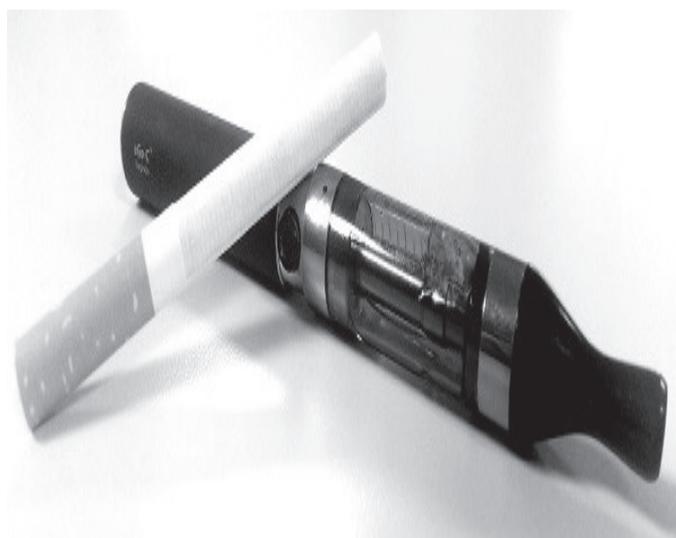
État de mal convulsif.....13

SAVOIRS ET PRATIQUES

Cigarette électronique.....14

LA PAGE DU CEDIM

Nouveau positionnement du CEDIM.....16



Comme pour la cigarette classique, consommer des cigarettes électroniques peut induire une dépendance, quelle que soit la quantité de nicotine présente. Chez des fumeurs ayant décidé d'arrêter de fumer, mieux vaut avoir recours à une aide psychologique, assortie ou non d'une substitution de la cigarette par des spécialités pharmaceutiques à base de nicotine.

ISSN 0796-7802

Directeur de Publication : Ministère de la Santé

Rédacteur en chef : Sandrine Kouassi

Comité de rédaction (CR) :

Abdel Kader Sermé (gastro-entérologue CHUYO) ; Abdoulaye Traoré (médecin santé publique ; UFR/SDS) ; Bérenger B. Kiéma (Pharmacien, DPV) ; Blaise Sondo (médecin santé publique ; UFR/SDS) ; Georgette Sanou (médecin, DDSS) ; Jean Kaboré (Neurologue, CHUYO) ; Jonas Y. Kintéga (pharmacien, Pharmacie Mamsi, Tenkodogo) ; Patrice Zabsonré (cardiologue UFR/SDS) ; Paul N. Somda (pharmacien inspecteur) ; Pierre I. Guissou (pharmacologue, toxicologue ; UFR/SDS) ; Rasmané Semdé (Pharmacien galéniste, UFR/SDS) ; Rasmata Ouédraogo (pharmacien biologiste, UFR/SDS) ; Thérèse Diallo (préparatrice en pharmacie, CEDIM)

Relecteurs hors CR pour ce numéro : Jean Kaboré ;

Appui technique et financier :

- Organisation Mondiale de la Santé
- Prescrire, Paris.

Équipe du CEDIM :

Clotaire Nanga ; Kadiatou Zerbo ; Sabane Ouédraogo ; Sandrine Kouassi ; Thérèse Diallo

Adresse :

La Lettre du CEDIM
411, Avenue Kumda Yôonré
03 BP 7009 Ouagadougou 03
Burkina Faso
Tél. : (+226) 50 32 46 59
Fax : (+226) 50 30 34 32
Mail : postmaster@cedim-bf.org
cedim@cenatrin.bf
Site web : www.cedim-bf.org

Impression :

PANAP - BURKINA
Ouagadougou - Burkina Faso



La Lettre du CEDIM participe à l'ISDB, réseau international de revues indépendantes de formation en thérapeutique.

Ne pas baisser la garde

La génération actuelle des 20-30 ans n'a pas connu la physiologie difficile à regarder des malades du sida à un stade avancé avant la généralisation des traitements antirétroviraux.

Depuis le début des années 2000, grâce aux multithérapies antivirales et à la prévention des infections opportunistes, les personnes vivant avec le VIH mènent une vie normale. Mais l'arbre ne doit pas cacher la forêt : l'infection à VIH demeure une maladie mortelle, incurable jusque-là. Cela semble oublié. Le sida, on entend juste parler.

Les officines pharmaceutiques sont souvent les premières structures à suspecter les nouveaux problèmes aigus de santé. L'histoire raconte que c'est à partir de la dispensation à un rythme inhabituel de la *pentamidine* dans certaines officines étatsuniennes que la pandémie de sida a été découverte.

Au Burkina Faso, les pharmaciens d'officine de ville avaient remarqué depuis deux ans une forme de "paludisme", qui ne cède pas aux médicaments recommandés, les associations à base d'*artémisinine*. Beaucoup de patients avaient souvent un résultat négatif au test de diagnostic rapide du paludisme ; résultat parfois confirmé à la goutte épaisse. On sait aujourd'hui que la dengue sévit dans le pays. Le ministère de la santé gagnerait à s'appuyer aussi sur les officines pharmaceutiques pour améliorer la performance de la veille sanitaire.

Dans de nombreuses officines de Ouagadougou, surtout des quartiers périphériques, les pharmaciens constatent un nouveau phénomène : les préservatifs se vendent moins bien que les années précédentes. À contrario, les ventes de spécialités de *levonorgestrel* semblent explosés. Des entretiens

intimes avec quelques acheteurs de ces médicaments indiquent une utilisation comme pilule du lendemain. Il semble que certains hommes préfèrent que leur partenaire sexuelle avale le médicament de visu, avant ou juste après le rapport sexuel sans protection. Manifestement, la peur de la grossesse l'emporte sur le risque de contracter une infection sexuellement transmissible. Le pire est que des adolescentes sont le plus souvent impliquées. C'est parfois elles qui viennent chercher la pilule du lendemain, qui n'en est plus une quand elle est utilisée avant le rapport sexuel. Selon des enquêtes de terrain, en ville et en milieu rural, on ne compte plus les grossesses des adolescentes dans les lycées et collèges. Ça semble devenir un effet de mode.

Dans ce contexte de comportements à risque, l'infection à VIH a encore de beaux jours. Alors que le pays a fourni d'énormes efforts pour maîtriser la propagation de l'infection à VIH, cette baisse de garde est inquiétante. Il y a un risque de retour en force de la maladie et de toutes les conséquences qui en découlent (augmentation de la morbidité, augmentation des budgets alloués à la prise en charge des PVVIH, etc.).

Il faut absolument réagir avant qu'il ne soit tard. Cela passe par une intensification de la sensibilisation des jeunes filles dans les lycées et collèges, la mise en place de programmes spécifiques et la sanction des coupables de viol de mineures.

■
La Rédaction

MÉDICAMENTS RÉÉVALUÉS

Des médicaments font l'objets de surveillance et de réévaluation suite à leurs effets secondaire qui sont parfois grave. Cela abouti à des modifications du RCP , des suspensions d'AMM voire des arrêts de commercialisation. Nous vous présentons dans ce numéros les résultats d'évaluation de quelques médicaments couramment utilisés chez nous.

Codéine chez les enfants : dépressions respiratoires mortelles

En 2012, l'Agence étatsunienne du médicament a fait état de trois décès et un cas de dépression respiratoire sévère chez des enfants âgés de 2 ans à 5 ans qui avaient reçu de la codéine (Codéfan[®]) après une intervention chirurgicale d'adénoïdectomie ou d'amygdalectomie effectuées en raison d'apnées du sommeil (1,2). Deux autres cas non mortels ont été publiés depuis et la base de données européenne de pharmacovigilance contient 14 cas mortels peu détaillés (3).

La codéine n'est efficace qu'après avoir été transformée en morphine dans l'organisme par l'isoenzyme CYP 2D6 du cytochrome P450 (1à3). Il existe de fortes disparités interindividuelles pour l'équipement en cette isoenzyme. Les trois enfants décédés étaient des métaboliseurs très rapides des substrats de l'isoenzyme CYP 2D6. Les enfants avaient reçu des doses de codéine habituelles et les signes de toxicité sont apparus un à deux jours après le début de la prise de codéine. Les concentrations plasmatiques de morphine post-mortem dépassaient les concentrations thérapeutiques.

En 2007, le décès d'un nouveau-né allaité alors que sa mère prenait de la codéine avait été signalé (4). La mère métabolisait très vite les substrats de l'isoenzyme CYP 2D6. Plusieurs dizaines de cas de dépressions respiratoires chez des

nouveau-nés allaités alors que la mère prenait de la codéine ont été recensés depuis (3).

Au 14 juin 2013, le comité de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne du médicament (EMA) a déconseillé d'utiliser la codéine chez tous les enfants de moins de 12 ans, et chez les moins de 18 ans après une intervention chirurgicale d'adénoïdectomie ou d'amygdalectomie dans l'apnée du sommeil (3).

Les antalgiques opioïdes faibles ont peu d'intérêt pour la pratique, ils sont peu évalués et d'efficacité modeste (5).

La codéine est le premier choix, faute de mieux, en cas d'efficacité insuffisante du paracétamol et quand les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels que l'ibuprofène exposent à trop de risques.

Dans ce cas, l'utilisation prudente de la codéine nécessite une surveillance soigneuse du patient.

©LDC

Extraits de la documentation CEDIM

Prescrire rédaction "codéine chez les enfants: dépressions respiratoires mortelles" *rev prescrire* 2013, 33 (259) : 667

Des dérivés de l'ergot de seigle retirés du marché français

Fin 2013, une réévaluation européenne à l'initiative de l'agence française des produits de santé (ANSM), a conclu à une balance bénéfices-risques défavorable de dérivés de l'ergot de seigle autorisés dans le traitement de fond de la migraine, de l'hypotension orthostatique ou comme "vasodilatateurs".

Les dérivés de l'ergot de seigle exposent à des fibroses graves, de localisation rétropéritonéale, pleuropulmonaire, péricardique ou valvulaire, un effet connu depuis longtemps. Ces fibroses surviennent surtout lors de traitements au long cours. De plus, les surdoses de dérivé de l'ergot de seigle, causées par exemple par une interaction médicamenteuse, exposent à des vasoconstrictions parfois graves (ergotisme) : ischémies des extrémités des membres pouvant aboutir à des nécroses, hypertensions artérielles.

Compte tenu de ces risques, l'ANSM a demandé début 2012 une réévaluation par l'Agence européenne du médicament (EMA) de plusieurs dérivés de l'ergot de seigle autorisés notamment dans le traitement de fond de la migraine, certains déficits cognitifs et neurosensoriels des patients âgés, certains symptômes en rapport avec l'insuffisance veinolympatique (jambes lourdes, etc.), l'hypotension orthostatique, le syndrome de Raynaud, la claudication intermittente, les baisses d'acuité visuelle et les troubles du champ visuel d'origine

vasculaire. Il s'agit de la *dihydroergocristine*, la *dihydroergocryptine*, la *dihydroergotamine* orale, la *dihydroergotoxine* et la *nicergoline* (a).

Les conclusions de cette réévaluation confirment la balance bénéfices-risques défavorable de ces dérivés de l'ergot de seigle en raison des risques graves au vu d'une efficacité clinique insuffisante dans les indications réévaluées. La plupart des autorisations de mise sur le marché (AMM) des spécialités correspondantes ont été suspendues en septembre 2013. La suspension des AMM des spécialités à base de *dihydroergotoxine* a été retardée, la firme ayant fait appel. Elle est devenue effective en décembre 2013 (b).

En France, ces décisions ont conduit au retrait du marché de spécialités à base de *dihydroergocristine*, de *dihydroergocryptine*, de *dihydroergotamine* par voie orale, de *dihydroergotoxine* et de *nicergoline* (c).

Le retrait du marché de ces dérivés de l'ergot de seigle est bienvenu. Les preuves de leur efficacité étaient insuffisantes pour justifier d'exposer des patients à leurs effets indésirables parfois graves. Ça ne sera pas une surprise que ces médicaments retirés du marché français soient un jour "en rupture" dans les pharmacies africaines. Mais tant que les AMM des médicaments ciblés sont encore valides dans les pays africains, ceux-ci vont être un recours privilégié pour l'écoulement des stocks disponibles en Europe.

©LDC

a- La *dihydroergotamine* par voie nasale et injectable et l'*ergotamine* associée avec la *caféine* n'ont pas fait

partie de cette réévaluation européenne.

b- D'après la Commission européenne, la levée de la suspension des AMM est conditionnée à l'identification par les firmes « d'une population spécifique de patients dans laquelle les bénéfices du produit sont supérieurs au risque ».

c- Au 6 janvier 2014, d'autres réévaluations européennes sont en cours : le *méthylsergide*, dérivé de l'ergot de seigle le plus impliqué dans des fibroses, autorisé dans la migraine et l'algie vasculaire de la face, et la *bromocriptine* orale dans l'inhibition de la lactation.

Extraits de la documentation CEDIM

Prescrire Rédaction "Dérivés de l'ergot de seigle : quelques retraits du marché français, tardifs mais bienvenus" *Rev Prescrire* 2014, 34 (364) : 100.

Ne plus prescrire ni dispenser la Dompéridone

Comme sa dénomination commune internationale l'indique, la *dompéridone* est apparentée à la *rispéridone*, un neuroleptique. La *dompéridone* est utilisée en France depuis le début des années 1980 pour atténuer les nausées-vomissements et divers troubles digestifs courants, et non comme psychotrope : on parle de neuroleptique "caché". En 1986, la forme injectable de *dompéridone* a été retirée du marché français suite à des troubles du rythme ventriculaire et des morts, mais pas les formes orales. Depuis le début des années 2000, des troubles de la fréquence et du rythme cardiaques sont rapportés avec les formes orales de *dompéridone* (1;2).

En 2004, s'appuyant sur une réévaluation européenne pour harmoniser les résumés des caractéristiques (RCP) dans la Communauté européenne, la Commission de la transparence française a fait le point sur le service médical rendu par la *dompéridone*. Sans mentionner de risque cardiaque, elle a constaté que le service rendu par la *dompéridone* est "insuffisant", sauf dans les nausées-vomissements, où elle l'a considéré "modéré". Depuis 2005, l'allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme sous l'effet de la *dompéridone* est avéré, comme avec les autres neuroleptiques, et des études cas/témoins, néerlandaises et canadiennes, ont montré une augmentation de la fréquence des morts subites cardiaques chez les adultes exposés à la *dompéridone* (a).

Dans ces études, la fréquence a été environ 1,6 fois à 3,7 fois plus élevée sous *dompéridone*, et encore plus importante au-delà de 30 mg par jour. Le RCP autorise jusqu'à 80 mg par jour (2).

Ces troubles cardiaques, mentionnés dans les RCP depuis fin 2008, sont favorisés en présence d'autres facteurs d'allongement de l'intervalle QT (antiarythmiques par exemple) ; ou encore lors d'association à des médicaments inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450, qui intervient dans le métabolisme de la *dompéridone*, exposant ainsi à une accumulation du neuroleptique (1).

Début 2014, *Prescrire* a publié un travail que la rédaction a réalisé à partir de données de l'assurance maladie. Les données de remboursements par cette assurance maladie ont été rapprochées à la fréquence des morts subites en France pour estimer le nombre de victimes. Selon ces données, environ 7 % des adultes ont reçu au moins

une dispensation de *dompéridone* en 2012, soit environ 3 millions de personnes. En rapprochant ces données et la fréquence des morts subites en France, des hypothèses prudentes rendent vraisemblable qu'environ 25 à 120 morts subites soient imputables à la *dompéridone* en 2012.

Au Burkina Faso, on ne connaît pas l'ampleur de l'exposition des patients à la *dompéridone* et à son risque de morts subites. L'autorisation de mise sur le marché des 7 spécialités contenant cette substance court entre 2014 et 2018 (3). Toujours est-il qu'il vaut mieux écarter des soins ce médicament qui peut aisément être remplacé par de meilleures solutions pour les patients. Les baisses de posologies ou de durée de traitement sont des mesures insuffisantes pour protéger pleinement les patients.

En pratique, souvent, les troubles qui motivent la prise de *dompéridone* disparaissent spontanément, ou avec l'appoint de mesures diététiques. Pour les patients qui souhaitent malgré tout un médicament, un placebo vraiment dénué d'effet nocif est une option. En cas de reflux gastro-œsophagien, un inhibiteur de la pompe à protons tel que l'*oméprazole* est préférable à la *dompéridone*. Et dans les rares situations où un "modificateur de la motricité" gastrique semble justifié, le *métoclopramide* est à discuter, mais avec beaucoup de prudence : à posologie minimale, en surveillant de très près ses effets indésirables de neuroleptique. La *métopimazine* et l'*alizapride* n'ont pas d'avantage démontré sur le *métoclopramide*.

©LDC

a- La mort subite cardiaque n'est pas définie de la même façon dans toutes les études. Il s'agit en général d'une mort inattendue survenue en

moins de 24 heures chez une personne dont l'état de santé semblait stable jusque-là, en l'absence de cause non cardiaque évidente (telle que suicide, accident vasculaire cérébral, etc.). La prise en charge en urgence permet la survie d'un faible pourcentage de patients

Extraits de la documentation CEDIM

- 1- Prescrire Rédaction "Dompéridone : troubles cardiaques ajoutés dans les RCP de ce neuroleptique" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (313) : 821.
- 2- Dompéridone : une approche du nombre de morts subites en France évitables en écartant ce médicament peu efficace *Rev Prescrire* 2014 ; **34** (365) : 195-197.
- 3- Nomenclature nationale

Rispéridone : risque de syndrome de l'iris hypotonique peropératoire

La rispéridone est un antipsychotique utilisé dans la schizophrénie, les épisodes maniaques associés aux troubles bipolaires, l'agressivité associée à certains états psychiatriques et de démence de type Alzheimer

Un risque de syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP : stroma irien flasque, myosis peropératoire progressif, prolapsus potentiel de l'iris vers les incisions de phaco-émulsification) a été mis en évidence au cours de la chirurgie de cataracte chez des patients traités par rispéridone. Cet effet, qui serait lié à l'activité antagoniste des récepteurs 1-adrénergiques de la rispéridone, est rare (1/1000 à 1/10000 patients), a un degré de gravité variable et augmente le risque de complications per et postchirurgicales, y compris de rupture de la capsule postérieure et d'issue de vitré. Un risque identique est attendu avec la palipéridone

(métabolite actif de la rispéridone) mais aucun cas n'a été rapporté à ce jour. Les autorités française et européenne du médicament informent :

- du risque de syndrome de l'iris hypotonique peropératoire au cours de la chirurgie de la cataracte chez ces patients,

- de la nécessité d'interroger les patients lors de la consultation préopératoire sur un traitement en cours ou antérieur à base de rispéridone ou palipéridone,

chez les patients concernés, d'aborder cette chirurgie avec prudence et de prendre les mesures appropriées dès la suspicion de SIHP.

Le bénéfice potentiel de l'arrêt de ces traitements avant la chirurgie n'a pas été établi et doit être mis en balance avec le risque d'arrêt de ces médicaments.

©LDC

Sources

"Risque de syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP) associé à un traitement par rispéridone ou palipéridone chez les patients devant subir une chirurgie de la cataracte." Lettre aux professionnels de santé - ANSM - septembre 2013

CRISES D'ÉPILEPSIE CHEZ LES ADULTES : DIAGNOSTIC ET ÉVOLUTION

L'épilepsie est une affection chronique du cerveau qui touche toutes les populations du monde. Elle se caractérise par des crises récurrentes se manifestant par de brefs épisodes de tremblements involontaires touchant une partie du corps ou l'ensemble du corps. Ces crises résultent de décharges électriques excessives dans un groupe de cellules cérébrales.

Les crises épileptiques sont définies comme des décharges neuronales cérébrales accompagnées de troubles cliniques. L'épilepsie est définie par la récurrence des crises. On distingue les crises généralisées qui intéressent des neurones de l'ensemble du cerveau sans qu'un point de départ puisse être identifié et les crises partielles qui intéressent au départ des groupes de neurones bien localisés (1).

Épidémiologie

Causes

Une cause est retrouvée chez un quart à un tiers des cas des adultes ayant présenté une crise épileptique. La cause la plus souvent identifiée est un accident vasculaire cérébral. D'autres causes sont notamment : des traumatismes, des tumeurs, des infections, un sevrage alcoolique, l'arrêt brutal de certains médicaments (2 ;3 ;4).

Certaines crises épileptiques sont photo-induites (3).

De nombreux médicaments abaissent le seuil de convulsion : psychotropes (neuroleptiques, antidépresseurs, anticholinestérasiques, etc.), cytotoxiques (*busulfan*, *cisplatine*, méthotrexate, etc.), antibiotiques (fluoroquinolones, etc.), anesthésiques locaux, *amifampridine*, etc. (1 ;5). La substitution de médicaments antiépileptiques est parfois à l'origine de perturbations de l'équilibre du traitement, avec notamment une récurrence des crises épileptiques (6).

Fréquence

L'épilepsie est une maladie dont

la fréquence est estimée entre 5 et 7 pour 1 000 habitants dans les pays industrialisés. Au Burkina Faso, plus de 6800 cas d'épilepsie ont été recensés dans les formations sanitaires (2 ;7 ;14).

Il y a environ trois fois plus de crises épileptiques chez les patients alcooliques que dans la population générale (3).

Évolution naturelle

Une crise partielle évolue parfois vers une crise généralisée. Une crise partielle simple évolue parfois vers une crise partielle complexe puis vers une crise généralisée (2).

Une crise qui se prolonge ou des crises qui se succèdent sans reprise de la conscience constituent un état de mal convulsif. La mortalité associée à l'état de mal convulsif varie selon les séries de 3 % à 35 %. Des séquelles neuropsychiques persistent chez de nombreux survivants (8 ;9).

L'évolution des absences, une forme d'épilepsie généralisée des enfants et des adolescents, est variable. À l'âge adulte, parmi les patients n'ayant eu que des absences, 78 % sont indemnes de crises épileptiques. Parmi ceux ayant aussi des antécédents de crises tonico-cloniques, ils ne sont que 35 % à ne plus avoir de crises (10).

Diagnostic

Après une première crise convulsive, ou en cas d'état de mal convulsif, un interrogatoire minutieux et d'éventuels examens complémentaires à l'examen clinique sont utiles pour chercher une cause décelable. Chez un adulte qui convulse pour la

première fois, une tomodensitométrie cérébrale (alias scanner cérébral) est notamment à pratiquer, lors du bilan initial, à la recherche d'une cause (11 ;12).

Crises épileptiques généralisées

Les crises généralisées sont classées en fonction des symptômes qu'elles produisent : crises tonico-cloniques, myocloniques, atoniques, etc. (10).

Le diagnostic de crise convulsive généralisée tonico-clonique est fondé sur le constat de signes musculaires successifs apparaissant au décours d'une perte de connaissance : une phase tonique de 10 à 20 secondes ; une phase clonique d'une trentaine de secondes ; puis une phase post-critique, avec une reprise de la respiration, qui est bruyante (dite stertoreuse), et une reprise progressive de la conscience. D'autres symptômes (perte d'urine, morsure de langue, etc.), réputés caractéristiques d'une crise convulsive, sont d'interprétation délicate (1 ;3 ;10).

L'épilepsie myoclonique est caractérisée par des secousses musculaires très brèves, bilatérales, sans perte de conscience. Le tracé électro-encéphalographique de l'épilepsie myoclonique est très spécifique (13).

Crises épileptiques partielles

Les crises partielles sont classées en crises simples sans perte de la conscience, crises complexes avec altération de la conscience et crises partielles évoluant vers une crise généralisée. Les symptômes varient selon la zone cérébrale concernée (1).

Texte tiré des productions Prescrire "les Idées-Forces Prescrire".

Extraits de la documentation CEDIM

1- Prescrire Rédaction "12-1. Patients épileptiques" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (350 suppl. interactions médicamenteuses) : 290-313.

2- Prescrire Rédaction "oxcarbazépine-Trileptal". Une alternative à la carbamazépine dans l'épilepsie partielle" *Rev Prescrire* 2001 ; **21** (219) : 485-491.

3- Prescrire Rédaction "Faut-il traiter toutes les épilepsies ?" *Rev Prescrire* 1987 ; **7** (61) : 21-23.

4- Prescrire Rédaction "Traumatismes crâniens : gare aux situations à risque de lésion intracrânienne grave" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (335) : 678-682.

5- Prescrire Rédaction "amifampridine-Firdapse°. Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton : petite amélioration pour l'accès aux soins" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (329) : 176 (version complète sur le site www.prescrire.org : 5 pages).

6- Prescrire Rédaction "Oxcarbazépine comprimés : en deuxième ligne dans l'épilepsie partielle" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (292) : 102.

7- Prescrire Rédaction "Les principes du traitement de l'épilepsie au long cours" *Rev Prescrire* 1995 ; **15** (157) : 851-853.

8- Prescrire Rédaction "L'état de mal épileptique" *Rev Prescrire* 1996 ; **16** (165) : 636.

9- Prescrire Rédaction "Face à un état de mal convulsif" *Rev Prescrire* 1995 ; **15** (148) : 135-136.

10- Prescrire Rédaction "Épilepsies généralisées. Des classifications utiles au choix du traitement" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (236) : 124-126.

11- Prescrire Rédaction "Traitement après une première crise d'épilepsie" *Rev Prescrire* 1995 ; **15** (155) : 697-698.

12- Prescrire Rédaction "Première crise convulsive de l'adulte. Et après ?" *Rev Prescrire* 1989 ; **9** (82) : 79-80

13- Prescrire Rédaction "Épilepsie. Glossaire" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (287) : 657 (version complète sur le site www.prescrire.org : 1 page).

14- Ministère de la santé "Statistiques sanitaires 2011" mai 2012, 231 pages.

CRISES D'ÉPILEPSIE CHEZ LES ADULTES : PRÉVENTION DES RÉCIDIVES

Le choix d'un antiépileptique repose sur le type de crises épileptiques en cause et les effets indésirables du traitement sur le long cours. Certains antiépileptiques, utiles dans certaines formes d'épilepsie, aggravent parfois d'autres formes de cette affection (1 ;2).

Objectifs principaux, critères d'intervention

Les traitements préventifs des récidives des crises d'épilepsie visent à réduire la fréquence et la sévérité des crises, voire de les supprimer, au prix d'effets indésirables acceptables par le patient. Chez les patients présentant des crises bénignes ou rares, l'absence de traitement préventif est une option (3 ;4)

Un traitement préventif est généralement proposé après une deuxième crise d'épilepsie (5).

En prévention des récidives de crises d'épilepsie, l'efficacité du traitement est jugée sur l'amélioration clinique, et non sur des critères électro-encéphalographiques (1 ;4).

Choix des mesures préventives

Chez les adultes, quelle que soit la forme clinique de la crise d'épilepsie, le traitement préventif des récidives est à débiter par une monothérapie, efficace dans 75 % à 80 % des cas. Pour réduire la fréquence et la sévérité des crises, il est parfois nécessaire d'essayer successivement plusieurs monothérapies. Quand diverses monothérapies bien conduites sont insuffisamment efficaces, on a recours à l'association de deux antiépileptiques, voire plus dans certains cas. Avant de modifier un traitement apparemment inefficace, il importe de vérifier l'observance du traitement et l'absence d'interaction

médicamenteuse (1 ;2 ;6).

Crises épileptiques de cause connue

Pour les crises d'épilepsie liées à la consommation d'alcool, le renoncement à l'alcool est la seule solution efficace. Lors d'un sevrage alcoolique, un traitement par une benzodiazépine réduit le risque de crises d'épilepsie. Dans cette situation, les autres antiépileptiques ont une balance bénéfices-risques défavorable (4 ;7).

En cas de crises d'épilepsie photo-induites, avant d'entreprendre un traitement au long cours, il importe de mettre en œuvre des précautions simples : rester à distance des écrans (4 à 5 mètres), dans une pièce bien éclairée, porter des lunettes teintées, etc. (4).

Crises tonico-cloniques

Pour les crises d'épilepsie généralisées de type tonico-clonique, l'acide valproïque est le premier choix. La carbamazépine, la lamotrigine, le lévétiracétam, la phénytoïne et le topiramate en monothérapie sont des options en deuxième ligne dans certaines épilepsies généralisées (2 ;8 ;9 ;10).

- Après échec des monothérapies sur les crises tonico-cloniques, on associe entre eux les antiépileptiques recommandés en monothérapie (11).

- Une augmentation du risque de suicide a été mise en évidence chez les patients sous antiépileptiques (2).

Profil d'effets indésirables de l'acide valproïque

- Le profil d'effets indésirables de l'acide valproïque est notamment constitué de : troubles digestifs ; troubles neuropsychiques (somnolences, tremblements,

ataxies, pseudodémences, etc.) ; troubles hématologiques (thrombopénies et troubles de l'hémostase notamment) ; hyperammoniémies ; prises de poids ; atteintes hépatiques, le plus souvent dans les 6 premiers mois de traitement et parfois mortelles (notamment chez des enfants âgés de moins de 3 ans) ; pancréatites ; rares hyponatrémies ; atteintes rénales ; troubles cutanés (2).

Profil d'effets indésirables de la carbamazépine

Le profil d'effets indésirables de la carbamazépine est notamment constitué de : troubles neuropsychiques ; troubles digestifs (nausées) ; réactions cutanées allergiques (dont des syndromes de Lyell ou de Stevens-Johnson) et photosensibilisations ; troubles cardiovasculaires (dont des troubles du rythme ou de la conduction) ; hyponatrémies ; rares méningites aseptiques ; troubles hématologiques (dont des thrombopénies, agranulocytoses, anémies hémolytiques ou aplasies médullaires) ; hépatites (2 ;12 ;13).

En début de traitement par carbamazépine, ou lors d'une augmentation de la dose, sont parfois observés : asthénies, somnolences, sensations vertigineuses, troubles cérébelleux, anorexies, céphalées, troubles digestifs, sécheresses buccales, troubles de l'accommodation, confusions et agitations chez des patients âgés. Ces manifestations disparaissent habituellement en 1 à 2 semaines, spontanément ou après réduction des doses. Elles sont prévenues en partie par une augmentation progressive des doses, en particulier en début de traitement (2 ;14).

Profil d'effets indésirables de la lamotrigine

Le profil d'effets indésirables de la lamotrigine est surtout constitué d'atteintes cutanées graves, ce qui motive une introduction à doses très progressivement croissantes ; de réactions d'hypersensibilité, compliquées parfois de défaillances multiviscérales et de coagulations intravasculaires disséminées ; de

photosensibilisations ; de troubles digestifs, notamment des nausées ; de troubles neuropsychiques : somnolences, insomnies, fatigues, céphalées, sensations vertigineuses, tremblements, ataxies, troubles psychiques, troubles visuels ; d'hyponatrémies ; de rares atteintes hématologiques (dont des neutropénies voire des agranulocytoses) et hépatiques (2 ;15).

Profil d'effets indésirables du lévétiracétam

Le profil d'effets indésirables du lévétiracétam est surtout constitué de : effets neuropsychiques (somnolences, tremblements, ataxies, hallucinations, etc.) ; troubles digestifs (diarrhées, nausées) ; troubles hématologiques ; atteintes hépatiques ; pancréatites ; éruptions cutanées (2).

Profil d'effets indésirables de la phénytoïne

• Le profil d'effets indésirables de la phénytoïne est surtout constitué de : troubles digestifs (nausées, constipations) ; troubles neuropsychiques dose-dépendants ; accroissements gingivaux ; réactions d'hypersensibilité ; atteintes hématologiques ; rares atteintes hépatiques ; atteintes cutanées parfois graves (dont des acnés). Des hyperglycémies ont aussi été rapportées avec de fortes doses de phénytoïne (2 ;16 ;17).

Après plusieurs dizaines d'années de traitement, la phénytoïne est parfois impliquée dans la survenue d'un syndrome cérébelleux (1).

Profil d'effets indésirables du topiramate

Le profil d'effets indésirables du topiramate est surtout constitué de troubles neuropsychiques fréquents : sensations vertigineuses, ataxies, troubles de l'équilibre, troubles de l'élocution, ralentissements psychomoteurs, paresthésies, nystagmus, fatigues, somnolences, troubles psychiques ; de troubles digestifs notamment nausées, anorexies, pertes de poids, altérations du goût ; de myopies aiguës et glaucomes aigus à angle

étroit secondaires au déplacement du cristallin et de l'iris vers l'avant ; d'acidoses métaboliques ; de diminutions de la transpiration et hyperthermies ; de calculs des voies urinaires ; de rares atteintes hépatiques (2 ;18).

Phénobarbital et primidone

Le phénobarbital et la primidone sont des recours dans les épilepsies généralisées tonico-cloniques. Leur utilisation est limitée par la sédation, une tolérance et des rebonds à l'arrêt (2).

Le profil d'effets indésirables du phénobarbital et de la primidone est notamment constitué de : fréquents troubles neuropsychiques (sédation, troubles du comportement notamment chez les enfants, etc.) ; atteintes cutanées (dont des syndromes de Lyell) ; réactions d'hypersensibilité ; arthralgies ; anémies mégaloblastiques ; dépendances ; effet rebond à l'arrêt du traitement ; etc. (2).

Crises myocloniques

• Pour les crises myocloniques, le choix initial est limité à l'acide valproïque, au clobazam ou au clonazépam. La lamotrigine est un traitement de deuxième ligne. Après échec d'une monothérapie, on utilise en association les antiépileptiques recommandés en monothérapie. Le lévétiracétam constitue une option en association avec un de ces antiépileptiques. L'éthosuximide est un recours. L'efficacité du piracétam n'est pas établie pour les crises myocloniques (2 ;8 ;19 ;20).

• Le clobazam et le clonazépam sont des benzodiazépines : leur utilisation est limitée par la sédation qu'ils induisent et l'apparition rapide d'une accoutumance (2).

• Le profil d'effets indésirables de l'éthosuximide est surtout constitué de troubles digestifs, de troubles neuropsychiques et de rares atteintes hématologiques et cutanées (2).

Crises d'épilepsie partielles

• Les modalités de traitement des crises d'épilepsie partielles sont proches quelle que soit la forme

considérée. Le traitement de premier choix des crises partielles est une monothérapie par la *carbamazépine* (2 ;3 ;21).

Les monothérapies de deuxième ligne des crises d'épilepsie partielles sont : l'*acide valproïque*, la *gabapentine*, la *lamotrigine*, le *lévétiracétam*, l'*oxcarbazépine*, la *phénytoïne*, le *topiramate*. Le phénobarbital et la *primidone* sont des recours (2 ;22).

Après échec de deux monothérapies bien conduites en prévention de crises d'épilepsie partielles, une association de deux antiépileptiques est choisie parmi ceux recommandés en monothérapie. Il est parfois nécessaire d'ajouter à ce type d'association un autre antiépileptique tel que l'*eslicarbazépine*, le *lacosamide*, la *prégabaline*, la *rétigabine*, la *tiagabine* ou le *zonisamide*. Les données sont insuffisantes pour privilégier une association particulière (2 ;22à26).

Profil d'effets indésirables de l'*oxcarbazépine* et de l'*eslicarbazépine*

Le profil d'effets indésirables de l'*oxcarbazépine* est voisin de celui de la *carbamazépine*, avec cependant des hyponatrémies plus fréquentes et des atteintes cutanées qui semblent moins fréquentes (2).

Le profil d'effets indésirables de l'*eslicarbazépine* est proche de celui de l'*oxcarbazépine*. Les données disponibles incitent à surveiller en particulier les hyponatrémies et les troubles de la conduction cardiaque chez les patients traités par l'*eslicarbazépine* (2).

Profil d'effets indésirables de la gabapentine et de la prégabaline

Le profil d'effets indésirables de la *gabapentine* et de la *prégabaline* est notamment constitué de : troubles neuropsychiques ; troubles digestifs (dont des constipations parfois sévères avec la *prégabaline*) ; prises de poids ; œdèmes ; atteintes hépatiques. La *gabapentine* et la *prégabaline* exposent à des dépendances, des abus et des syndromes de sevrage, y compris chez des patients sans

antécédent connu de toxicomanie. La *gabapentine* est aussi susceptible de perturber l'équilibre glycémique des patients diabétiques. D'autres effets indésirables parfois graves ont été observés, surtout avec la *prégabaline* : troubles oculaires (notamment atteintes du champ visuel), troubles hématologiques, insuffisances cardiaques, éruptions cutanées et réactions d'hypersensibilité (2 ;13 ;16 ;17).

Lacosamide, tiagabine, rétigabine, zonisamide, vigabatrine

Le profil d'effets indésirables du *lacosamide* est surtout constitué de troubles digestifs, neuropsychiques, de blocs auriculoventriculaires et de troubles de la conduction auriculoventriculaire (2 ;27).

Le profil d'effets indésirables de la *tiagabine* est surtout constitué de troubles digestifs, neuropsychiques, de leucopénies, de troubles de la coagulation et de rares altérations du champ visuel (2).

Le profil d'effets indésirables de la *rétigabine* est surtout constitué de troubles neuropsychiques (dont des troubles psychotiques), de difficultés mictionnelles, de lithiases urinaires et d'allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme. (26).

Le profil d'effets indésirables du *zonisamide* est proche de celui du *topiramate* (2).

La *vigabatrine* est un dernier recours, en cas de crises d'épilepsie partielles réfractaires, quand toutes les autres associations d'antiépileptiques se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées (2 ;28).

La *vigabatrine* a des effets indésirables graves à type de restriction concentrique du champ visuel irréversible, survenant chez environ un tiers des patients (2 ;28).

Interactions

Les patients traités par antiépileptiques sont exposés à un risque élevé d'interactions avec de très nombreux médicaments (2).

Certains médicaments modifient l'absorption digestive des

antiépileptiques et entraînent des diminutions de leur efficacité ou l'apparition d'effets indésirables dose-dépendants. C'est le cas des médicaments qui entraînent soit des modifications du transit tels que l'*orlistat*, soit des fixations de substances et formations de complexes tels que la *colestyramine*, soit des modifications de la muqueuse digestive tels que les cytotoxiques, etc. (2).

Acide valproïque

L'*acide valproïque* n'est pas un inducteur enzymatique ce qui laisse prévoir un risque modéré d'interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique. L'association de l'*olanzapine* avec l'*acide valproïque* expose à un risque accru d'agranulocytoses (2).

Certaines associations d'antiépileptiques ont parfois des conséquences cliniques graves, notamment : augmentation du risque de survenue d'une encéphalopathie ou d'une hyperammoniémie lors de l'association *topiramate* + *acide valproïque* ; majoration du risque cutané liée à l'association *lamotrigine* + *acide valproïque* (qui augmente la concentration plasmatique de la *lamotrigine*). Mieux vaut éviter l'association de la *lamotrigine* avec l'*acide valproïque* ou avec un de ses dérivés : le *divalproate*, le *valpromide* (2 ;30 ;31).

Carbamazépine, oxcarbazépine

Les inhibiteurs des isoenzymes du cytochrome P450 (médicaments et jus de pamplemousse) sont susceptibles d'augmenter la concentration plasmatique de *carbamazépine*, avec un risque d'augmentation des effets indésirables dose-dépendants, notamment neuropsychiques et des troubles visuels. D'autres médicaments augmentent la concentration plasmatique de la *carbamazépine*, notamment : l'*acétazolamide*, le *danazol*, les antidépresseurs inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine. La *carbamazépine* et

l'*oxcarbazépine* sont inducteurs enzymatiques et diminuent l'effet de nombreux médicaments, notamment les contraceptifs hormonaux, y compris sous forme d'implant sous-cutané. L'association de *carbamazépine* avec un médicament ayant un effet indésirable commun avec elle expose à une addition d'effets indésirables, notamment : hyponatrémies, troubles hématologiques, ralentissements de la conduction cardiaque, photosensibilisations. L'association de la *carbamazépine* avec le lithium expose à des troubles neuropsychiques, même quand les concentrations plasmatiques de *carbamazépine* et de lithium restent situées dans la zone thérapeutique recherchée (2 ;32à36).

Phénytoïne

La *phénytoïne* est métabolisée notamment par l'isoenzyme CYP 2C19 et l'isoenzyme CYP 2C9 du cytochrome P450. De nombreuses interactions pharmacocinétiques exposent à une augmentation des concentrations plasmatiques de la *phénytoïne* et de ses effets indésirables. Certains médicaments, notamment des inducteurs enzymatiques, diminuent sa concentration plasmatique. La *phénytoïne* est elle-même un inducteur enzymatique du cytochrome P450 et accélère le métabolisme de nombreux médicaments. La biodisponibilité de la *phénytoïne* est diminuée par certains cytotoxiques, ce qui expose à des convulsions en cas d'administration conjointe chez des patients épileptiques (2 ;37à40).

Topiramate

Les inducteurs enzymatiques du cytochrome P450 diminuent la concentration plasmatique du *topiramate*. À l'inverse, le *topiramate* augmente les concentrations plasmatiques de la *phénytoïne*. Le *topiramate* diminue l'efficacité des contraceptifs hormonaux bien qu'il ne soit pas inducteur enzymatique. L'association du *topiramate* avec un médicament ayant un effet indésirable commun expose à une

addition d'effets indésirables, notamment : des troubles neuropsychiques, la formation de calculs urinaires. L'ajout du *topiramate* au traitement d'un patient sous lithium expose à un risque de surdose en lithium (2).

Les antiépileptiques inducteurs enzymatiques et le *topiramate* diminuent l'effet de nombreux médicaments susceptibles de leur être associés, notamment la contraception hormonale chez les femmes épileptiques. Le risque d'échec d'une contraception conduit soit à utiliser un autre mode de contraception, soit à éviter l'inducteur (2).

Gabapentine, prégabaline

Les médicaments susceptibles d'ajouter leurs effets indésirables neuropsychiques avec ceux de la *gabapentine* ou de la *prégabaline* sont nombreux, en particulier d'autres antiépileptiques. Un médicament qui provoque une insuffisance rénale, tel un diurétique ou un anti-inflammatoire non stéroïdien, diminue l'élimination de la *gabapentine* ou de la *prégabaline*, avec risque d'accumulation et d'augmentation des effets indésirables dose-dépendants (2 ;41).

Surveillance, conditions d'arrêt des traitements

Chez des patients épileptiques traités, la survenue d'une crise convulsive conduit à rechercher un problème d'observance ou l'introduction récente d'un inducteur enzymatique ou d'un médicament qui abaisse le seuil convulsivant (1 ;2).

La surveillance des traitements antiépileptiques est surtout clinique. Les dosages plasmatiques sont utiles en cas d'inefficacité ou d'effets indésirables (3).

Un traitement par l'*acide valproïque* justifie un contrôle des fonctions hépatiques avant le traitement et régulièrement pendant les six premiers mois (9 ;42).

Quand l'association acide valproïque + lamotrigine est jugée nécessaire, il importe d'informer le

patient des risques cutanés graves, d'établir une surveillance clinique très attentive et de respecter strictement l'augmentation très progressive des doses de *lamotrigine* (2 ;31).

L'apparition d'atteintes cutanées sous *lamotrigine* nécessite l'arrêt immédiat du médicament (43 ;44).

Il est justifié d'informer les patients sous *carbamazépine* ou *oxcarbazépine* des effets indésirables parfois graves de ces antiépileptiques et d'assurer une surveillance clinique et biologique attentive. Cette surveillance est à renforcer lors de l'introduction ou de l'arrêt d'un médicament qui modifie le métabolisme de la *carbamazépine* ou de l'*oxcarbazépine* (2).

De nombreux antiépileptiques exposent à des hyponatrémies. Leur prise motive une recherche d'autres causes d'hyponatrémies et la mesure régulière de la natrémie (45).

La *phénytoïne* a une marge thérapeutique étroite. La relation entre les doses et les concentrations plasmatiques n'est pas linéaire. La surveillance des concentrations plasmatiques est nécessaire pour équilibrer le traitement (2).

Quand un patient sous *phénytoïne* présente un syndrome cérébelleux, l'arrêt du traitement et le relais par un autre traitement s'imposent sans attendre (1).

La mesure régulière de la concentration sanguine des bicarbonates sous *topiramate* est recommandée (46).

L'apparition d'une diminution de l'acuité visuelle et/ou d'une douleur oculaire sous *topiramate* nécessite l'arrêt du traitement et un avis ophtalmologique (47).

Sous *topiramate*, en cas d'exercice physique ou de forte chaleur, une surveillance et une hydratation appropriée des patients sont à mettre en œuvre (46).

Une surveillance du champ visuel tous les 6 mois est recommandée chez les patients traités par *vigabatrine* (28).

40 % à 70 % des patients qui ne présentent plus de crises épileptiques depuis 2 ans à 3 ans et arrêtent progressivement leur traitement antiépileptique n'auront pas de réapparition des crises. La

décision d'arrêter un traitement antiépileptique est à partager avec le patient (1).

Situations particulières

Grossesse

De nombreux antiépileptiques (*acide valproïque*, *carbamazépine*, *lamotrigine*, *oxcarbazépine*, *phénytoïne*, *phénobarbital*, *primidone*, *topiramate*, etc.) ont été impliqués dans la survenue de malformations congénitales : fentes labiopalatines ; anomalies de fermeture du tube neural ; anomalies cardiaques, urogénitales, craniofaciales, et anomalies des membres. L'*acide valproïque* est plus tératogène que les autres antiépileptiques. L'exposition in utero à l'*acide valproïque* entraîne aussi des conséquences sur le développement psychomoteur dans l'enfance (2 ;48à51).

Chez les femmes épileptiques désirant une grossesse, il est recommandé de poursuivre un traitement en recherchant une posologie minimale efficace et en privilégiant une monothérapie, d'éviter l'*acide valproïque* et la *phénytoïne*, et de mettre en œuvre une supplémentation en acide folique (de 0,4 mg/jour à 4 mg/jour selon les recommandations) dans le mois qui précède la conception puis durant le premier trimestre de la grossesse. Pour l'*acide valproïque*, la posologie d'acide folique recommandée est de 5 mg par jour, malgré un faible niveau de preuves (48 ;50 ;52).

Chez une femme traitée par *phénytoïne*, *phénobarbital* ou *primidone*, une supplémentation en acide folique diminue la concentration plasmatique de ces substances. Mieux vaut assurer une surveillance clinique étroite et éventuellement avoir recours aux dosages plasmatiques de ces antiépileptiques. Une adaptation posologique de l'antiépileptique est à envisager en début et à l'arrêt du traitement par l'acide folique (2).

La prévention des complications

néonatales (surtout hémorragiques) des antiépileptiques inducteurs enzymatiques nécessite la prescription à la mère de vitamine K, à la dose de 20 mg/jour durant le dernier mois de la grossesse et de vitamine D à la dose de 1 500 à 2 000 UI/jour durant le dernier trimestre. Chez les nouveau-nés de mères traitées par antiépileptiques inducteurs enzymatiques, l'administration de vitamine K est à réaliser par voie intramusculaire, à la dose de 0,5 mg à 1 mg (53 ;54).

Des syndromes de sevrage chez des nouveau-nés de mères traitées par benzodiazépines, *phénobarbital* ou *primidone*, avec hospitalisation en soins intensifs, ont été notifiés. Un risque d'hypotonie, avec difficultés de succion, est aussi avéré (53 ;55).

Modalités pratiques

Lors de l'introduction d'un traitement par la *lamotrigine*, l'augmentation très progressive de la posologie initiale réduit les risques d'effets indésirables cutanés graves (2 ;31).

Des confusions lors de la dispensation entre les spécialités Lamisil® (*terbinafine*) et Lamictal® (*lamotrigine*) ont été rapportées, avec des conséquences cliniques graves (56).

Extraits de la documentation CEDIM

1- Prescrire Rédaction "Les principes du traitement de l'épilepsie au long cours" *Rev Prescrire* 1995 ; **15** (157) : 851-853.

2- Prescrire Rédaction "12-1. Patients épileptiques" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (350 suppl. interactions médicamenteuses) : 290-313.

3- Prescrire Rédaction "Les propositions de la revue Prescrire : traitement de l'épilepsie partielle" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (280) : 131.

4- Prescrire Rédaction "Faut-il traiter toutes les épilepsies ?" *Rev Prescrire* 1987 ; **7** (61) : 21-23.

5- Prescrire Rédaction "Traitement

après une première crise d'épilepsie" *Rev Prescrire* 1995 ; **15** (155) : 697-698.

6- Prescrire Rédaction "Tiagabine. Épilepsies partielles réfractaires : une possibilité de plus" *Rev Prescrire* 1998 ; **18** (182) : 172-175.

7- Prescrire Rédaction "Le syndrome de sevrage alcoolique. Le prévoir, le prévenir, le repérer et le traiter" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (275) : 592-601.

8- Prescrire Rédaction "Épilepsies généralisées. Des classifications utiles au choix du traitement" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (236) : 124-126.

9- Prescrire Rédaction "lamotrigine-Lamictal°. Nouvelle indication en monothérapie de première ligne : utile dans certains cas" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (236) : 89-92.

10- Prescrire Rédaction "Lévétiracétam : un intérêt surtout dans les crises myocloniques" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (336) : 742.

11- Prescrire Rédaction "Topiramate (nouvelle indication). Le dossier d'évaluation s'étoffe" *Rev Prescrire* 1999 ; **19** (195) : 338-340.

12- Prescrire Rédaction "Fiche E6A. Hépatites aiguës médicamenteuses en bref" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (350 suppl. interactions médicamenteuses) : 552.

13- Prescrire Rédaction "Gabapentine, prégabaline : abus et dépendances" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (340) : 116-118.

14- Prescrire Rédaction "Le traitement de la névralgie du trijumeau. La carbamazépine est le seul médicament bien évalué" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (258) : 115-120.

15- Prescrire Rédaction "Fiche E3A. Photosensibilisations médicamenteuses en bref" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (350 suppl. interactions médicamenteuses) : 551.

16- Prescrire Rédaction "Constipations d'origine médicamenteuse chez les adultes" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (344) : 430-435.

17- Prescrire Rédaction "Hyperglycémies d'origine médicamenteuse" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (348) : 749-753.

18- Prescrire Rédaction "15-2-1. Des médicaments entraînent des crises de

glaucome aigu" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (350 suppl. interactions médicamenteuses) : 348.

19- Prescrire Rédaction "Évétiracétam-Keppra°. Épilepsie myoclonique : utile en association" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (287) : 657 (version complète sur le site www.prescrire.org : 4 pages).

20- Prescrire Rédaction "Piracétam et myoclonies d'origine corticale. Même à doses élevées, un intérêt très douteux" *Rev Prescrire* 2000 ; **20** (204) : 180-182.

21- Prescrire Rédaction "oxcarbazépine-*Trileptal*°. Une alternative à la carbamazépine dans l'épilepsie partielle" *Rev Prescrire* 2001 ; **21** (219) : 485-491.

22- Prescrire Rédaction "eslicarbazépine-Zebinix°. Antiépileptique, simple me-too de l'oxcarbazépine" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (331) : 333 (version complète sur le site www.prescrire.org : 4 pages).

23- Prescrire Rédaction "Iacosamide-Vimpat°. Épilepsie partielle réfractaire : plutôt gérer avec minutie les associations déjà possibles" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (307) : 333 (version complète sur le site www.prescrire.org : 4 pages) + (311) : Il de couv.

24- Prescrire Rédaction "prégabaline-Lyrica°. Très proche de la gabapentine" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (262) : 405-409.

25- Prescrire Rédaction "zonisamide-Zonegran°. Épilepsie partielle réfractaire : pas de progrès" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (280) : 96 (version complète sur le site www.prescrire.org : 4 pages).

26- Prescrire Rédaction "rétigabine-Trobalt°. Moins d'interactions médicamenteuses" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (337) : 808-811.

27- Prescrire Rédaction "Lacosamide et troubles cardiaques : mises en garde étoffées dans les RCP" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (339) : 24.

28- Prescrire Rédaction "Vigabatrine : rappel sur le risque oculaire" *Rev Prescrire* 2002 ; **22** (233) : 743-744.

29- Prescrire Rédaction "19-1. Patients psychotiques" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (350 suppl. interactions médicamenteuses) : 382.

30- Prescrire Rédaction "Topiramate + acide valproïque : encéphalopathie

réversible" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (245) : 835.

31- Prescrire Rédaction "Syndromes de Lyell et syndromes de Stevens-Johnson d'origine médicamenteuse" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (295) : 347-350.

32- Prescrire Rédaction "Pamplemousses : des interactions avec les médicaments" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (347) : 674-679.

33- Prescrire Rédaction "Fiche P1F. Inhibiteurs et substrats de l'isoenzyme CYP 2C8 du cytochrome P450" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (350 suppl. interactions médicamenteuses) : 523.

34- Prescrire Rédaction "Fiche P1B. Inhibiteurs et substrats de l'isoenzyme CYP 2D6 du cytochrome P450" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (350 suppl. interactions médicamenteuses) : 521.

35- Prescrire Rédaction "Implant d'étonogestrel : interactions médicamenteuses et grossesses" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (290) : 907.

36- Prescrire Rédaction "19-2-2. Patients sous lithium" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (350 suppl. interactions médicamenteuses) : 393.

37- Prescrire Rédaction "Fiche P1E. Inhibiteurs et substrats de l'isoenzyme CYP 2C19 du cytochrome P450" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (350 suppl. interactions médicamenteuses) : 522.

38- Prescrire Rédaction "Fiche P1D. Inhibiteurs et substrats de l'isoenzyme CYP 2C9 du cytochrome P450" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (350 suppl. interactions médicamenteuses) : 522.

39- Prescrire Rédaction "Fiche P2. Les inducteurs enzymatiques en bref" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (350 suppl. interactions médicamenteuses) : 525.

40- Prescrire Rédaction "1-1-2. Des interactions communes aux cytotoxiques" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (350 suppl. interactions médicamenteuses) : 18-20.

41- Prescrire Rédaction "Fiche P4. Rein et médicaments en bref" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (350 suppl. interactions médicamenteuses) : 527-528.

42- Prescrire Rédaction "Le valproate de sodium (*Dépakine*°), le foie et l'enfant" *Rev Prescrire* 1981 ; **1** (7) : 26.

43- Prescrire Rédaction "amotrigine-Lamictal° comprimés à 25 mg et 100 mg" *Rev Prescrire* 1997 ; **17** (176) : 551

-553.

44- Prescrire Rédaction "Lamotrigine : une 8e présentation" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (259) : 190.

45- Prescrire Rédaction "Fiche B4. Hyponatrémies médicamenteuses en bref" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (350 suppl. interactions médicamenteuses) : 539.

46- Prescrire Rédaction "topiramate-Epitomax°. Nouvelle indication en monothérapie dans l'épilepsie réfractaire : seulement pour quelques malades" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (248) : 170-173.

47- Prescrire Rédaction "Myopie et glaucome dus au topiramate" *Rev Prescrire* 2002 ; **22** (226) : 202-203.

48- Prescrire Rédaction "Acide valproïque : des effets à long terme sur les enfants exposés in utero" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (311) : 667-671.

49- Prescrire Rédaction "Topiramate pendant la grossesse : fentes palatines" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (335) : 668.

50- Prescrire Rédaction "Grossesse : acide folique et prévention des anomalies de fermeture du tube neural" *Rev Prescrire* 1995 ; **15** (156) : 757-764.

51- Prescrire Rédaction "Oxcarbazépine comprimés : en deuxième ligne dans l'épilepsie partielle" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (292) : 102.

52- Prescrire Rédaction "Prévention du spina bifida : supplémenter en acide folique dès avant la grossesse" *Rev Prescrire* 2001 ; **21** (220) : 600-611.

53- Prescrire Rédaction "Attention aux médicaments en fin de grossesse" *Rev Prescrire* 1991 ; **11** (110) : 423-429.

54- Prescrire Rédaction "Prévention de la maladie hémorragique du nouveau-né" *Rev Prescrire* 1998 ; **18** (183) : 287-290.

55- Prescrire Rédaction "Plaintes de mauvais sommeil. Autant que possible, éviter les somnifères" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (292) : 111-118.

56- Prescrire Rédaction "Syndrome de Lyell et crise épileptique après confusion entre Lamictal° et Lamisil" *Rev Prescrire* 2010 ; **30** (318) : 275.

CRISE CONVULSIVE GÉNÉRALISÉE ET ÉTAT DE MAL CONVULSIF CHEZ LES ADULTES, EN DEHORS DE L'ÉCLAMPSIE

Le diagnostic de crise convulsive généralisée ou d'état de mal convulsif repose sur l'interrogatoire, mais des examens para cliniques sont parfois utiles pour rechercher certaines de leurs causes (1).

Épidémiologie

Causes

Les causes d'une crise convulsive généralisée ou d'un état de mal convulsif chez les adultes sont multiples : absorption importante d'alcool ; toxicomanie ; troubles psychiques aigus ; présence d'une tumeur cérébrale ; antécédents récents d'accident vasculaire cérébral, de troubles métaboliques, de traumatisme crânien avec perte de connaissance ; médicaments ; infections ; coup de chaleur ; etc. Certaines crises convulsives sont idiopathiques (1à3).

Plus de la moitié des malades en état de mal convulsif n'ont aucun antécédent de maladie épileptique (2).

Les médicaments impliqués dans la survenue de crises convulsives, sont le plus souvent : des médicaments qui diminuent le seuil convulsivant tels que neuroleptiques, antidépresseurs imipraminiques et inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), antidépresseurs inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS), opioïdes (notamment le *tramadol*), anticholinestérasiques, atropiniques ; des médicaments qui diminuent l'absorption digestive des antiépileptiques : *orlistat*, *colestyramine* ; etc. (4 ;5).

D'autres médicaments sont aussi impliqués dans la survenue de convulsions : la *méfloquine*, la *chloroquine*, l'*hydroxychloroquine*, les quinolones, les bêtalactamines à fortes doses, la *théophylline*, les interférons, des anticancéreux, les

anesthésiques locaux, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, les corticoïdes, l'*acide pamidronique*, des produits de contraste tels que le *gadopentétate de méglumine*, des médicaments du sevrage tabagique (la *bupropione* et la *varénicline*), etc. (4 ;6 ;7).

Des convulsions surviennent parfois lors d'une surdose en *digoxine*, ou en cas d'intoxication au monoxyde de carbone (8).

Chez des patients traités au long cours par *oméprazole*, des convulsions liées à une hypomagnésémie ont été rapportées (9).

Chez des patients épileptiques traités, la survenue d'une crise convulsive conduit à rechercher un problème d'observance ou l'introduction récente d'un inducteur enzymatique ou d'un médicament qui abaisse le seuil de convulsion (4 ;10).

Fréquence

Tout adulte bien portant est susceptible de convulser dans certaines circonstances (4).

Évolution naturelle

La mortalité associée à un état de mal convulsif varie selon les séries de 3 % à 35 %, et de nombreux survivants en gardent des séquelles neuropsychiques définitives (2).

Diagnostic

Une crise convulsive généralisée est caractérisée par des secousses musculaires soudaines, brèves et généralisées qui surviennent chez un adulte ayant perdu connaissance. La survenue d'une crise convulsive généralisée ne suffit pas pour porter le diagnostic d'épilepsie, maladie qui suppose la répétition des crises (12).

Le diagnostic de crise convulsive

généralisée est fondé sur le constat de signes musculaires successifs apparaissant au décours d'une perte de connaissance : une phase tonique de 10 à 20 secondes ; une phase clonique d'une trentaine de secondes ; puis une phase post-critique, avec une reprise de la respiration, qui est bruyante (dite stertoreuse), et une reprise progressive de la conscience. D'autres symptômes (perte d'urine, morsure de langue, etc.), réputés caractéristiques d'une crise convulsive, sont d'interprétation délicate (12 ;13).

Une crise qui se prolonge ou des crises qui se succèdent sans reprise de la conscience constituent un état de mal convulsif (11).

Après un premier épisode de crise convulsive ou d'état de mal convulsif, un interrogatoire minutieux et d'éventuels examens complémentaires à la clinique, tels qu'une tomodensitométrie cérébrale (alias scanner cérébral), sont utiles pour chercher une cause décelable (1 ;14).

Extraits de la documentation CEDIM

- 1- Prescrire Rédaction "Traitement après une première crise d'épilepsie" Rev Prescrire 1995 ; 15 (155) : 697-698.
- 2- Prescrire Rédaction "Face à un état de mal convulsif" Rev Prescrire 1995 ; 15 (148) : 135-136.
- 3- Prescrire Rédaction "Le coup de chaleur. Une urgence vitale" Rev Prescrire 2004 ; 24 (252) : 526-532.
- 4- Prescrire Rédaction "12-1. Patients épileptiques" Rev Prescrire 2011 ; 31 (338 suppl. interactions médicamenteuses) : 190-313.

LA CIGARETTE ÉLECTRONIQUE EST-ELLE UNE ALTERNATIVE POUR LES FUMEURS ?

La dangerosité de la consommation de tabac est clairement établie. Le fardeau du tabac sur la mortalité et la morbidité est lourd. En l'absence d'arrêt de sa consommation, le tabac est la cause du décès de la moitié de ses consommateurs réguliers. Depuis l'interdiction de fumer dans les lieux publics dans certains pays, les cigarettes électroniques se sont développées en tant qu'alternative à la cigarette classique, dont elles ont la même apparence. Selon leurs revendications ou leurs concentrations en nicotine, ces produits peuvent être considérés comme des médicaments ou des produits de consommation courante.

L'usage de la cigarette électronique ou e-cigarette, se répand dans de nombreux pays, mais est l'objet de multiples interrogations. Le manque d'études scientifiques neutres et indépendantes rend les réponses apportées à ces interrogations particulièrement difficiles. Il est pourtant nécessaire que les utilisateurs du produit, le public, les professionnels de santé et tous ceux qui assurent la promotion de ce produit reçoivent des messages clairs.

Des dispositifs qui génèrent de la vapeur.

Les cigarettes électroniques ont la même apparence que les cigarettes classiques, des cigares ou des pipes. À une extrémité, on trouve une diode rouge qui simule visuellement la combustion ; à l'autre extrémité qui a l'apparence d'un filtre de cigarette, il y a une résistance qui plonge dans une cartouche contenant un support

imbibé d'"e-liquide", de composition variable. Les cartouches sont soit pré-remplies d'"e-liquide", soit rechargeables à l'aide d'un flacon d'"e-liquide", généralement d'une contenance de 10 ml à 50 ml. Certaines cigarettes électroniques sont jetables, d'autres contiennent une batterie au lithium rechargeable. Les cigarettes électroniques contiennent un microprocesseur : lors de l'aspiration, la solution d'"e-liquide" s'échauffe et la vapeur produite est inhalée par l'utilisateur (1 ;3 ;4).

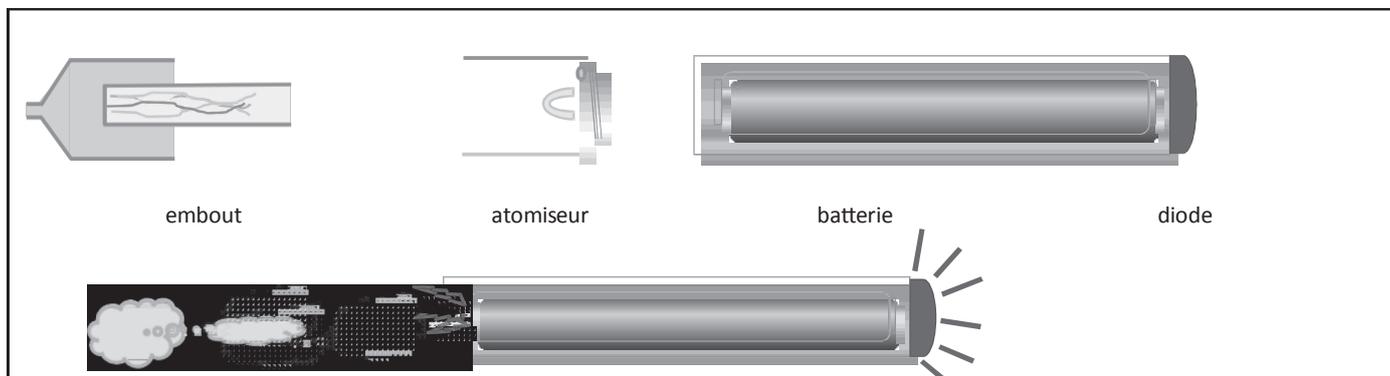
Se méfier de la composition des "e-liquides".

La composition des "e-liquides" est variable. Certains "e-liquides" contiennent de la *nicotine*, d'autres non. Les quantités de *nicotine* contenues dans certaines cigarettes électroniques ou flacons d'"e-liquides" pour recharge exposent à des effets indésirables graves par contact cutané accidentel ou en cas d'ingestion,

notamment par les enfants (b,c). La *nicotine* est une substance toxique ; en cas de surdose, la mort par paralysie des muscles respiratoires peut survenir en quelques minutes. Par ailleurs, comme pour les cigarettes classiques, l'utilisation de cigarettes électroniques contenant de la *nicotine* (quelle qu'en soit la quantité) expose à un risque de dépendance (1 ;3 ;4).

Certains "e-liquides" contiennent aussi du *propylène glycol*. Ce solvant expose à des effets indésirables neurologiques, proches de l'état d'ébriété. Un risque d'irritation respiratoire n'est pas exclu, d'autant que sa toxicité par inhalation sur le long terme est peu connue. Des terpènes, tels le *menthol* et le *linalol*, sont parfois présents. Ils exposent à des risques de convulsions (1 ;3).

Certains cigarettes électroniques contenant des "e-liquides" avec des



Sous l'effet de l'inspiration la valve déclenche le processus.

- La pile allume la diode et chauffe instantanément le filament de l'atomiseur.
- La température du filament monte à 50-250°C et transforme en gaz

l'e-liquide absorbé sur les fils de textile.

- La diode s'allume quelques secondes sous l'impulsion électrique reçue de la pile (si existe).
- Le gaz formé par l'atomiseur se refroidit et forme de très fines

gouttelettes qui constituent le brouillard simulant la fumée d'une cigarette

- Le brouillard formé est inhalé par le consommateur.

arômes attractifs (chocolat, menthe, fruits, etc.) sont suspectées d'être un produit d'initiation au tabagisme auprès des adolescents et des jeunes adultes. Certaines impuretés sont parfois retrouvées. Par exemple, la Food and Drug Administration (FDA) étatsunienne a trouvé différents composés toxiques, tels du *diéthylène glycol* ou des substances carcinogènes dont des nitrosamines lors d'analyses de divers "e-liquides" (1 ;3).

Début 2014, pas d'AMM en France. D'après l'Agence nationale de sécurité des médicament et des produits de santé (ANSM) en France, les cartouches de cigarettes électroniques et les flacons d'"e-liquide" relèvent du statut de médicament avec obligation pour les firmes les commercialisant d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM), s'ils répondent à au moins l'un des critères suivants : une aide au sevrage tabagique est revendiquée (médicament par présentation) ; « *la quantité de nicotine contenue dans la cartouche est supérieure ou égale à 10 mg* » (médicament par fonction) ; « *la solution de recharge de "e-liquide" a une concentration de nicotine supérieure ou égale à 20 mg/ml* » (d). Dans ces trois situations, le dispositif électronique réutilisable « *constituant la cigarette répond à la définition de dispositif médical et doit, à ce titre, disposer d'un marquage CE* ».

Les cigarettes électroniques, cartouches ou solutions de recharge « *qui ne rempliraient aucun de ces 3 critères sont considérées comme des produits de consommation courante. À ce titre, elles doivent répondre à l'obligation générale de sécurité conformément aux dispositions du code de la consommation* ». Début 2014, en France, aucune cigarette électronique n'est munie d'une AMM.

Éviter ces cigarettes électroniques de composition incertaine. En 2011, compte tenu de l'absence de statut de médicament avec AMM, les conditions de commercialisation des cigarettes électroniques en France n'offrent aucune garantie aux consommateurs concernant leur composition et leur surveillance. Mieux vaut avertir les patients qui sont dans une démarche de sevrage tabagique, ou ceux qui utilisent ces cigarettes électroniques, des risques encourus. D'autres pays ont aussi mis en garde les consommateurs contre l'usage des cigarettes électroniques, ou ont pris des mesures restrictives, tel le Canada qui a rappelé l'interdiction d'importation, de vente et de publicité en l'absence d'AMM pour celles contenant de la *nicotine*.

L'e-cigarette est aussi nocive et dangereuse qu'une cigarette ordinaire. Selon une étude menée par l'Institut néerlandais de la Santé et de l'Environnement, les résultats réfutent les arguments selon lesquels l'e-cigarette est bonne pour la santé : Les fumeurs de cigarettes électroniques, aussi appelés "vapoteurs", souffrent fréquemment d'irritations de la bouche ou de la gorge, d'étourdissements et de nausées. Le taux de nicotine inhalée par les femmes enceintes est par ailleurs aussi nocif pour leur bébé que si elles fumaient une cigarette ordinaire. L'étude démontre aussi que l'air expiré lors du vapotage contient de nombreuses substances néfastes pour la santé (2).

En pratique. Chez des fumeurs ayant décidé d'arrêter de fumer, une aide psychologique, assortie ou non d'une substitution de la cigarette par des spécialités pharmaceutiques à base de *nicotine*, est la méthode de sevrage de premier choix. La *nicotine* augmente modestement le taux de succès : environ 16 % d'abstinents durant 1 an, versus 10 % avec un placebo.

a- La Food and Drug Administration étatsunienne (FDA) a analysé des cartouches étiquetées « sans nicotine » qui en contenaient quand même (réf. 1).

b- Selon l'inclinaison de la cigarette électronique, certains modèles ont présenté des fuites avec vidange des cartouches dans la bouche de l'utilisateur (réf. 1).

c- La nicotine expose à des stimulations respiratoires, digestives (hypersialorrhées, vomissements, diarrhées), cardiovasculaires (tachycardies, hypertensions) et neurologiques (tremblements des extrémités) ; et, à des doses élevées, à des pertes de conscience avec convulsions, insuffisances respiratoires et collapsus anoxiques. Par voie orale ou cutanée, la dose mortelle de nicotine chez les adultes est de 40 mg à 60 mg ; la dose létale semble de l'ordre de 10 mg chez les enfants. D'après des analyses effectuées par l'Afssaps, certaines cartouches pour cigarettes électroniques contiennent jusqu'à 7 mg de nicotine et certains flacons d'"e-liquide" jusqu'à 155 mg (réf. 1).

d- L'Afssaps a considéré la quantité de 10 mg de nicotine par cartouche comme référence « dans la mesure où le seul médicament à base de nicotine inhalée disponible en France [Nicorette® inhalateur] se présente sous la forme de cartouches dosées à 10 mg » (réf. 1). D'après l'Afssaps, une cartouche contenant environ 500 µl de solution, une concentration en nicotine d'au moins 10 mg/500 µl, soit 20 mg/ml, impose aussi un statut de médicament pour les cigarettes électroniques (réf. 1).

Extraits de la documentation CEDIM

1- Prescrire Rédaction "Cigarettes électroniques : gare au contenu "e-liquide" à inhaler, vente non autorisée en officine" *Rev Prescrire* 2012 ; 32 (340) : 103-104.

2- Ministry of health, Welfare and sport "E-Cigarette Factsheet. What is an electronic cigarette? And a shisha-pen?" www.rivm.com sortie papier, 8 pages.

3- Office français de prévention du tabagisme "Rapport et avis d'experts sur l'e-cigarette" Mai 2013, 212 pages.

4- ANSM "Cigarette électronique - Point d'information" 30/05/2011 www.ansm.sante.fr visité le 05 mars 2013.

Nouvel organigramme du Ministère de la Santé , changement de position du CEDIM

Un nouvel organigramme du Ministère de la Santé a été adopté en 2013 par le décret N° 2013-926/PRES/PM/MS. Dans ce nouvel organigramme des directions et des services ont disparus au profit d'autres directions. L'organisation du Ministère de la Santé s'articule autour du cabinet du Ministre et du Secrétariat générale.

Le cabinet du Ministre comprend : le directeur du cabinet, les conseiller techniques, l'inspection technique des services de santé, la cellule des chargés de mission, le secrétariat permanent du conseil national de santé, le secrétariat particulier, le service courrier, le protocole du Ministre, la sécurité.

Le secrétariat général comprend : les services du secrétaire générale, les structures centrales, les structures déconcentrées, les structures rattachées, et les structures de mission.

Le CEDIM qui était un service rattaché au Secrétariat général est maintenant un service de la DGPML, avec de nouvelles missions qui sont :

- Concevoir et diffuser l'information pharmaco-thérapeutique et scientifique sur les produits de santé
- Contribuer à l'organisation de l'évaluation des pratiques de prescription et d'utilisation des médicaments et autres produits de santé
- Concevoir, coordonner et suivre la mise en œuvre des outils et

d'un programme d'éducation et de sensibilisation pour le bon usage du médicament et autres produits de santé

- Élaborer et mettre à jour les normes et directives en matière d'utilisation rationnelle des produits pharmaceutiques
- Former les prescripteurs et dispensateurs en matière d'utilisation rationnelle du médicament

Ce nouveau positionnement vise à réunir toutes les fonctions du système national de réglementation pharmaceutique au sein de la DGPML.

Au niveau du personnel, suite à l'Arrêté N° 2014-102/MS/CAB, portant nomination de chefs de service à la Direction générale de la pharmacie, du médicament et des laboratoires (DGPML), une passation de service s'est déroulée le 27/3/2014 dans les locaux du CEDIM entre le Docteur Clotaire NANGA pharmacien, chef de service sortant et le Docteur Sandrine Estelle KOUASSI/GAMPINI, pharmacien chef de service entrant, sous la présidence du Pr Rasmané SEMDÉ Directeur général de la pharmacie, du médicament et des laboratoires et du personnel.

©LDC

Suite de la page 13

Extraits de la documentation CEDIM

5- Prescrire Rédaction "Orlistat sans ordonnance : interactions, pancréatites, néphropathies, etc. " *Rev Prescrire*

2010 ; **30** (317) : 187.

6- Prescrire Rédaction "Bupropione, alias amfébutamone : bilan après 5 ans" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (300) : 749.

7- Prescrire Rédaction "Varénicline : bilan français après 6 mois" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (300) : 748.

8- Prescrire Rédaction "Digoxine : gare aux interactions médicamenteuses graves" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (314) : 908-911.

9- Prescrire Rédaction "Oméprazole : hypomagnésémies symptomatiques" *Rev Prescrire* 2010 ; **30** (323) : 672.

10- Prescrire Rédaction "Les principes du traitement de l'épilepsie au long cours" *Rev Prescrire* 1995 ; **15** (157) : 851-853.

11- Prescrire Rédaction "L'état de mal épileptique" *Rev Prescrire* 1996 ; **16** (165) : 636.

12- Prescrire Rédaction "Faut-il traiter toutes les épilepsies ?" *Rev Prescrire* 1987 ; **7**(61) : 21-23.

13- Prescrire Rédaction "Épilepsies généralisées. Des classifications utiles au choix du traitement" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (236) : 124-126.

14- Prescrire Rédaction "Première crise convulsive de l'adulte. Et après ?" *Rev Prescrire* 1989 ; **9** (82) : 79-80.