

La population traitée par médicaments antiépileptiques en France métropolitaine en 2000 : les données du régime général de l'Assurance maladie

The patient population treated with anti-epileptic drugs in metropolitan France in 2000: data from the general scheme of the French national health insurance fund

Karsenty D¹, Bourdel H², Cherrier C³, Dumas Y⁴, Vallier N⁵, Weill A⁶, Vincke B⁷, Fender P⁸, Allemand H⁹ et le groupe *Médipath*¹⁰

Résumé

Objectifs : Mesurer la prévalence et décrire la population des bénéficiaires du régime général de l'Assurance maladie ayant été remboursés de médicaments antiépileptiques en France métropolitaine en 2000. Apprécier les disparités géographiques et décrire les groupes thérapeutiques utilisés.

Méthode : Etude transversale sur les bases de données de remboursement de l'Assurance maladie. Les patients inclus avaient bénéficié d'au moins un remboursement de médicament antiépileptique (hors benzodiazépines) au dernier trimestre 2000. Les calculs étaient réalisés selon une *hypothèse haute* portant sur tous les patients inclus et une *hypothèse basse* excluant ceux ayant uniquement de la carbamazépine.

Résultats : La prévalence de la population traitée en France par médicaments antiépileptiques était comprise entre 8,2 ‰ (hypothèse basse) et 10,8 ‰ (hypothèse haute), soit environ 340 000 à 450 000 patients traités, pour le régime général. La prévalence augmentait avec l'âge. L'âge moyen des patients était de 46,2 ans, le sex-ratio hommes/femmes de 1,13. La prévalence régionale la plus basse était observée en Alsace et la plus haute dans le Limousin. Parmi les patients, 85,2 % avaient eu au moins un remboursement d'antiépileptique classique, 17,8 % au moins un remboursement de nouveaux antiépileptiques et près de 40 % des patients sous nouveaux antiépileptiques n'avaient pas eu d'antiépileptiques classiques.

Conclusion : L'exploitation des bases de remboursement de l'Assurance maladie a permis d'obtenir des données objectives et précises sur la consommation de médicaments antiépileptiques. Elle a révélé des disparités géographiques. La variation des pratiques médicales liée à l'absence de référentiel consensuel pourrait expliquer partiellement ces écarts.

Rev Med Ass Maladie 2005;36(2):123-132

Mots clés : médicaments antiépileptiques, épilepsie, prévalence, pharmaco-épidémiologie, France, régions.

Summary

Aims: To determine the prevalence and more clearly define the patient population of beneficiaries in the general scheme of the French national health fund who were reimbursed for antiepileptic medications in metropolitan France in 2000, to search for geographic disparities and finally, to determine the therapeutic classes of drugs prescribed.

Method: We performed a cross-sectional study using the health fund's computer database to isolate antiepileptic drugs (excluding benzodiazepines) reimbursed to affiliates during the last quarter of 2000. For our calculations, we used a *higher postulate* for all patients included in the study and a *lower postulate* which excluded those who were only receiving carbamazepine.

Results: The prevalence of the patient population treated with antiepileptic drugs in metropolitan France was between 8.2‰ (lower postulate) and 10.8‰ (higher postulate), or approximately 340,000 to 450,000 patients affiliated with the general scheme. Prevalence increased with patient age. The average age of treated patients was 46.2 years and the male/female sex ratio was 1.13. The lowest regional prevalence was seen in Alsace and the highest was found in the Limousin region. 85.2% of all the patients had been reimbursed for at least one conventional antiepileptic drug and 17.8 % for one of the newer antiepileptic drugs. Almost 40% of the patients who had been reimbursed for one of the newer antiepileptic drugs had never received a conventional antiepileptic medication.

Conclusion: This study provided us with objective and precise data on the use of antiepileptic medications. Geographic disparities were found. The observed differences in medical practice may be related to the absence of clear consensual guidelines.

Rev Med Ass Maladie 2005;36(2):123-132

Key words: antiepileptic medications, epilepsy, prevalence, pharmaco-epidemiology, France, regions.

¹ Pharmacien-conseil, Echelon local du service médical de Paris (CNAMTS)

² Pharmacien-conseil, chef de service, Direction du service médical (CNAMTS)

³ Médecin-conseil, chef de service, Direction régionale du service médical du Nord-Est (CNAMTS)

⁴ Médecin-conseil, chef de service, Echelon local du service médical de Limoges (CNAMTS)

⁵ Statisticienne, Direction du service médical (CNAMTS)

⁶ Médecin-conseil, chef de service, Direction du service médical (CNAMTS)

⁷ Médecin-conseil régional adjoint, Direction régionale du service médical de Normandie (CNAMTS)

⁸ Médecin-conseil national adjoint, Direction du service médical (CNAMTS)

⁹ Médecin-conseil national, Direction du service médical (CNAMTS)

¹⁰ Liste des participants en fin d'article

Diane Karsenty, Hélène Bourdel et Yann Dumas étaient praticiens-conseils au service médical de Normandie en 2000.

Adresse pour correspondance : Dr Diane Karsenty, Echelon local du service médical de Paris (CNAMTS), 21 rue Georges-Auric, F-75948 Paris cedex 19
e-mail : diane.karsenty@elsm-paris.cnamts.fr

INTRODUCTION

L'épilepsie est une affection neurologique chronique, de causes variées, caractérisée par la répétition de crises épileptiques spontanées [1]. Dans les pays industrialisés, la prévalence moyenne de l'épilepsie se situerait aux environs de 7 ‰ [2]. Elle augmente avec l'âge. On estime qu'elle passerait de 5 ‰ chez les sujets de 20 à 50 ans à 7 ‰ chez ceux de 55 à 64 ans pour atteindre 12 ‰ après 84 ans [3]. En France, la fréquence de l'épilepsie est très mal connue. Il y aurait entre 300 000 et 600 000 personnes souffrant d'épilepsie active [4]. Chez l'adulte, cette affection est responsable de désinsertions sociales et professionnelles [5]. Chez l'enfant, elle peut générer des situations d'échec scolaire [6, 7].

Le traitement de l'épilepsie est essentiellement médicamenteux. Les médicaments à visée antiépileptiques sont composés par les antiépileptiques classiques et les nouveaux antiépileptiques apparus sur le marché depuis une dizaine d'années. Ces derniers sont indiqués dans la prise en charge des épilepsies résistantes aux antiépileptiques classiques. Le coût d'un traitement par nouvel antiépileptique est supérieur au coût induit par un traitement par un antiépileptique classique [1]. Depuis leur mise sur le marché, la vente des nouveaux antiépileptiques ne cesse de progresser, augmentant, pour l'Assurance maladie, de 32,3 % entre 1999 et 2000 [8].

Le régime général de l'Assurance maladie dispose de bases de données où sont enregistrées toutes les prestations remboursées aux assurés sociaux. Ces bases permettent de réaliser des études épidémiologiques à partir du traitement statistique de requêtes informatiques.

Les objectifs de cette étude étaient d'obtenir des données épidémiologiques, en particulier de prévalence, sur la population traitée par des antiépileptiques, de mesurer les disparités régionales ou départementales et de décrire les groupes thérapeutiques utilisés.

MÉTHODES

1. Population étudiée

La population étudiée était définie comme l'ensemble des bénéficiaires du régime général *stricto sensu* de France métropolitaine pour lesquels a été remboursé au moins un médicament à visée antiépileptique durant le dernier trimestre 2000. Le régime général *stricto sensu* exclut les sections locales mutualistes (Mutuelle générale de l'éducation nationale, Mutuelle de la fonction publique, mutuelles étudiantes, etc.). Il assure la couverture de 41,5 millions de personnes [9].

2. Groupes thérapeutiques

Au sein des médicaments à visée antiépileptique, on distingue les antiépileptiques classiques (phénobarbital, phénytoïne, primidone, éthosuximide, carbamazépine et valproate de sodium) et les nouveaux antiépileptiques (vigabatrine, gabapentine, lamotrigine, tiagabine, topiramate, oxcarbazépine). Parmi les antiépileptiques classiques, seuls le valproate de sodium et la carbamazépine sont des médicaments de première intention. Le premier est un antiépileptique à large spectre [10], indiqué notamment dans le traitement des épilepsies généralisées. Le second occupe une place centrale dans le traitement des épilepsies partielles [2]. Les autres molécules du groupe ont des indications plus restreintes et sont le plus souvent réservées aux traitements de deuxième intention [2]. Le valproate de sodium et la carbamazépine génèrent de nombreuses interactions médicamenteuses [1]. Le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone peuvent avoir des effets délétères sur les fonctions cognitives et d'apprentissage [1]. Les nouveaux antiépileptiques peuvent être proposés dans différentes formes d'épilepsie, en association avec des antiépileptiques classiques, en cas d'échec des monothérapies. Une monothérapie, dite de repli, supprimant progressivement le traitement le plus ancien peut être, par la suite, envisagée. Les effets indésirables des nouveaux antiépileptiques sont encore mal connus [2]. Les nouveaux antiépileptiques auraient une meilleure tolérance entraînant moins d'interruption de traitement que les anciens antiépileptiques [11] mais seraient aussi responsables d'effets indésirables rares mais graves et parfois irréversibles [1, 12-14].

Les médicaments à visée antiépileptique ont été répartis en trois groupes (tableau I) :

- les antiépileptiques classiques à l'exclusion de la carbamazépine ;
- la carbamazépine ;
- les nouveaux antiépileptiques.

En l'absence de codage des pathologies, les bases de données de l'Assurance maladie ne comportent pas d'information sur la nature des maladies traitées. Pour cette raison, la carbamazépine, médicament majeur dans la stratégie de prise en charge de l'épilepsie mais également indiquée dans le traitement des névralgies du trijumeau et des troubles bipolaires, a été individualisée du groupe des antiépileptiques classiques. De même, nous n'avons pas retenu les benzodiazépines, traitement d'appoint non spécifique de l'épilepsie.

3. Source des données

L'information a été obtenue à partir de requêtes informatiques sur les bases de données de remboursement des 128 caisses primaires d'Assurance

Tableau I
Médicaments à visée antiépileptique retenus pour sélectionner les patients (CNAMTS – 2000).

Groupe thérapeutique	Dénomination commune
Antiépileptiques classiques ^a hors carbamazépine	acide valproïque, phénobarbital, phénytoïne, éthosuximide, primidone
Carbamazépine	carbamazépine
Nouveaux antiépileptiques ^b	lamotrigine, gabapentine, topiramate, tiagabine, vigabatrine

^a Les benzodiazépines, traitement d'appoint non spécifique de l'épilepsie, n'ont pas été étudiées.

^b Les médicaments utilisés correspondaient aux antiépileptiques disponibles en ville au cours de l'année 2000. Ne figurent pas les molécules commercialisées après cette date ou disponibles uniquement en milieu hospitalier.

maladie (CPAM) de France métropolitaine. Les médicaments enregistrés, sous forme de codes, dans les bases de remboursement sont ceux délivrés en pharmacie de ville, qu'ils aient été prescrits par un médecin libéral ou par un praticien hospitalier (à la sortie d'une hospitalisation ou en consultation externe). Les médicaments délivrés au cours d'une hospitalisation dans un établissement public (budget global) ou privé (forfait pharmacie) n'étaient pas inclus dans notre étude.

En décembre 2000, le codage de la pharmacie n'était pas exhaustif sur l'ensemble du territoire ; les taux variaient de 62,9 % à 95,4 % selon les CPAM. Pour prendre en compte cette disparité, des effectifs redressés ont été calculés pour chaque CPAM en appliquant un coefficient de redressement correspondant à l'inverse du taux de codage de la pharmacie de chaque CPAM sur la période d'inclusion.

L'exploitation des données des bases de remboursement de l'Assurance maladie a fait l'objet d'une déclaration auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

4. Variables étudiées

Les variables utilisées pour l'analyse étaient les suivantes :

- variables relatives au patient : âge, sexe, département et région, prise en charge au titre d'une affection de longue durée¹ (ALD₃₀) ou de la couverture maladie universelle² (CMU) ;
- variables relatives à la nature du traitement médicamenteux : identification des différents groupes thérapeutiques délivrés.

5. Analyse et traitement des données

Certains antiépileptiques, en particulier la carbamazépine, peuvent être utilisés dans des indications

autres que l'épilepsie. Pour pallier ce manque de spécificité, les taux de prévalence ont été calculés selon deux hypothèses :

- une hypothèse haute prenant en compte l'ensemble des patients inclus, c'est-à-dire tous les patients ayant eu au moins un remboursement de médicament à visée antiépileptique appartenant à l'un des trois groupes définis plus haut ;
- une hypothèse basse excluant, par rapport à l'hypothèse haute, les patients ayant été remboursés uniquement de carbamazépine.

Les caractéristiques de la population et la nature des traitements médicamenteux ont été décrites sous l'hypothèse basse. Les prévalences brutes ont été calculées dans la population protégée du régime général *stricto sensu*. Pour le calcul des taux régionaux et départementaux, une standardisation sur l'âge et le sexe a été effectuée, en prenant comme population de référence la population française du recensement INSEE de 1999.

L'exploitation des données anonymes a été réalisée avec le logiciel SPSS®. La population incluse dans notre enquête s'apparentant à une population exhaustive, nous avons présenté les résultats sans intervalle de confiance.

RÉSULTATS

1. Prévalence et caractéristiques de la population bénéficiaire de remboursements de médicaments de la classe des antiépileptiques

L'effectif des patients ayant été remboursés d'au moins un médicament à visée antiépileptique au dernier trimestre 2000 était, après redressement, de 447 299, soit une prévalence de 10,8 ‰ (hypothèse haute), pour le régime général *stricto sensu*. En excluant les patients ayant été remboursés unique-

¹ La participation financière à la charge des assurés sociaux (ticket modérateur) est supprimée lorsque les soins prodigués sont en rapport avec une des trente affections de longue durée inscrites sur une liste fixée par voie réglementaire (art. L. 322-3-3 et D. 322-1 du Code de la sécurité sociale). L'épilepsie grave figure au nombre de ces affections depuis décembre 1999 (décret 1999 – 1035 du 6 décembre 1999).

² Loi n° 99-641 du 27 juillet 1999 portant création d'une couverture maladie universelle (JO du 28 juillet 1999).

ment pour de la carbamazépine, l'effectif était de 338 673, soit une prévalence de 8,2 ‰ (hypothèse basse).

Sous l'hypothèse basse, l'âge moyen des patients était de 46,2 ans (écart-type : 20,9 ans). Les taux de prévalence des patients ayant eu au moins un remboursement de médicaments à visée antiépileptique augmentaient avec l'âge (tableau II). Le sex-ratio hommes/femmes était de 1,13. La prédominance masculine était constatée quel que soit l'âge (figure 1).

Parmi les patients traités, 45,1 % étaient pris en charge au titre d'une ALD₃₀ et 11,8 % bénéficiaient de la CMU de base ou complémentaire.

2. Prévalences régionales et départementales

Les prévalences standardisées régionales variaient de 6,3 ‰ (Alsace) à 11,9 ‰ (Limousin) dans l'hy-

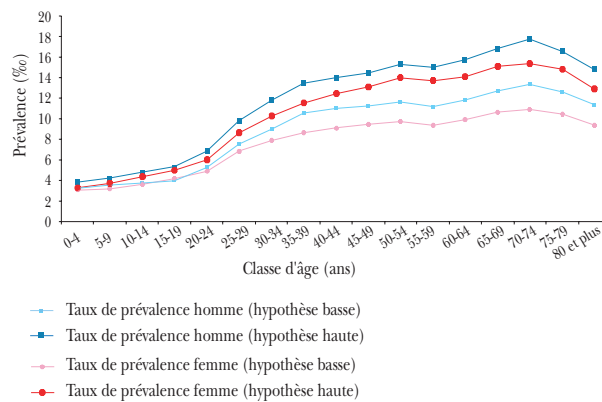


Figure 1. Prévalence par classe d'âge et par sexe des patients ayant eu au moins un remboursement d'un médicament à visée antiépileptique durant le dernier trimestre 2000 selon l'hypothèse retenue^a (CNAMTS - 2000).

^a Hypothèse basse : exclusion des patients s'étant fait rembourser uniquement de la carbamazépine.
Hypothèse haute : ensemble des patients ayant eu au moins un remboursement d'un médicament à visée antiépileptique.

pothèse basse et de 8,5 ‰ (Alsace) à 15,9 ‰ (Limousin) dans l'hypothèse haute (tableau III).

Il existait une faible prévalence dans le Haut-Rhin (6,2 ‰ à 8,5 ‰ selon l'hypothèse retenue), le Bas-Rhin (6,3 ‰ à 8,5 ‰), le Val-de-Marne (6,7 ‰ à 9,0 ‰) et une forte prévalence dans la Creuse (13,1 ‰ à 17,7 ‰), la Haute-Vienne (12,2 ‰ à 16,8 ‰) et la Lozère (12,0 ‰ à 16,2 ‰). Des zones de faibles prévalences se distinguaient dans le nord-est et le sud-est de la France. A l'inverse, de fortes prévalences étaient identifiées dans le Centre, la Bretagne, la Normandie et le quart sud-ouest de la France (figures 2 et 3).

3. Modalités de traitement

Plus de huit patients sur dix ayant eu un ou plusieurs remboursements de médicaments à visée antiépileptique étaient traités par un antiépileptique classique, seul ou en association (85,2 % selon l'hypothèse basse). Le pourcentage de patients ayant eu au moins un remboursement de nouveaux antiépileptiques était de 17,8 % (tableau IV). Les antiépileptiques classiques étaient plus fréquemment prescrits chez les sujets de moins de 15 ans (90,2 %) et les nouveaux antiépileptiques chez les 15-44 ans (19,4 %). Pour 40 % des sujets, les nouveaux antiépileptiques ont été prescrits seuls, sans association avec un antiépileptique classique. Ce pourcentage augmentait avec l'âge du patient : 29 % pour les moins de 45 ans, 49 % entre 45 et 74 ans et 69 % pour les 75 ans et plus.

DISCUSSION

1. Limites et validité

Notre étude se basait uniquement sur les informations fournies par l'analyse des bases de données de remboursement du régime général. En évitant le recours à l'interrogation des patients ou des profes-

Tableau II

Effectifs et prévalences par classe d'âge des patients ayant eu au moins un remboursement de médicament à visée antiépileptique au cours du dernier trimestre 2000 selon l'hypothèse retenue (CNAMTS - 2000).

Classes d'âge	Hypothèse basse ^a		Hypothèse haute ^b	
	Effectif	Prévalence (‰)	Effectif	Prévalence (‰)
Moins de 15 ans	26 937	3,6	31 314	4,2
15 - 44 ans	133 170	7,6	172 115	9,8
45 - 74 ans	145 191	10,9	198 413	14,8
75 ans et plus	33 375	10,6	45 457	14,5
Total	338 673	8,2	447 299	10,8

^a Hypothèse basse : exclusion des patients s'étant fait rembourser uniquement de la carbamazépine.

^b Hypothèse haute : ensemble des patients ayant eu au moins un remboursement d'un médicament à visée antiépileptique.

Tableau III
Effectifs et prévalences standardisées par régions des patients ayant eu au moins un remboursement d'un médicament à visée anti-épileptique au cours du dernier trimestre 2000 selon l'hypothèse retenue (CNAMTS – 2000).

Région administrative	Hypothèse basse ^a		Hypothèse haute ^b	
	Effectif	Prévalence standardisée (‰)	Effectif	Prévalence standardisée (‰)
Alsace	8 416	6,3	11 443	8,5
Aquitaine	17 374	9,4	23 427	12,6
Auvergne	7 830	9,0	11 229	12,8
Basse-Normandie	9 676	9,9	11 704	11,9
Bourgogne	10 328	9,3	13 536	12,2
Bretagne	18 520	10,0	23 342	12,6
Centre	13 101	7,9	17 597	10,6
Champagne-Ardenne	7 400	8,0	9 392	10,2
Corse	1 307	7,8	1 888	11,1
Franche-Comté	5 886	7,3	8 393	10,4
Haute-Normandie	12 727	9,5	16 313	12,2
Ile-de-France	58 530	7,2	78 111	9,7
Languedoc-Roussillon	13 006	8,8	16 789	11,3
Limousin	5 228	11,9	7 020	15,9
Lorraine	11 957	7,3	15 940	9,8
Midi-Pyrénées	14 585	8,8	18 639	11,2
Nord - Pas-de-Calais	23 739	7,8	30 590	10,0
Pays de la Loire	19 269	8,7	24 363	11,0
Picardie	11 622	8,5	14 447	10,6
Poitou-Charentes	9 632	9,2	12 870	12,2
Provence-Alpes-Côte d'Azur	23 435	7,1	33 517	10,2
Rhône-Alpes	35 107	8,8	46 749	11,7
France	338 673	8,2	447 299	10,8

^a Hypothèse basse : exclusion des patients s'étant fait rembourser uniquement de la carbamazépine.

^b Hypothèse haute : ensemble des patients ayant eu au moins un remboursement d'un médicament à visée antiépileptique.

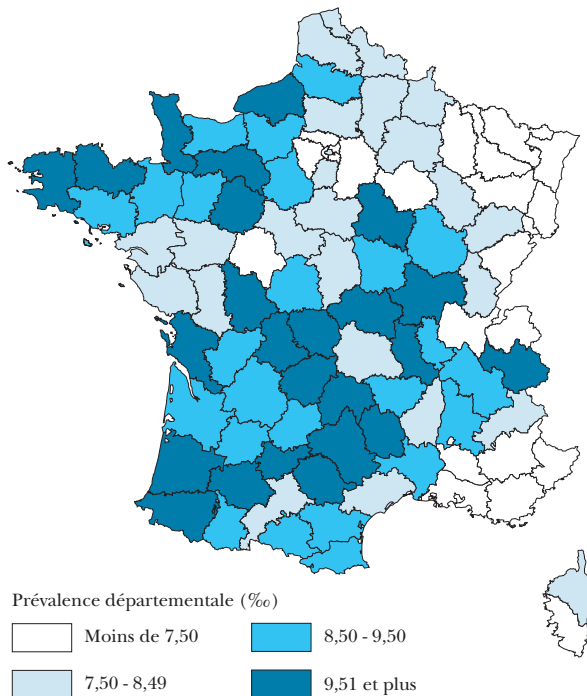


Figure 2. Prévalence standardisée départementale des patients ayant eu au moins un remboursement d'un médicament à visée antiépileptique durant le dernier trimestre 2000 (CNAMTS – 2000) - hypothèse basse (exclusion des patients s'étant fait rembourser uniquement de la carbamazépine).

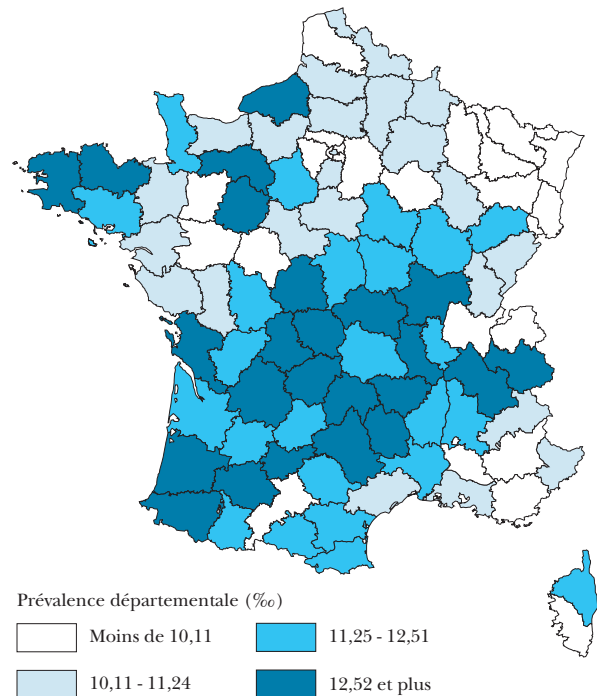


Figure 3. Prévalence standardisée départementale des patients ayant eu au moins un remboursement d'un médicament à visée antiépileptique durant le dernier trimestre 2000 (CNAMTS – 2000) - hypothèse haute (ensemble des patients ayant eu au moins un remboursement d'un médicament à visée antiépileptique).

Tableau IV
Répartition des patients ayant eu au moins un remboursement d'un médicament à visée antiépileptique durant le dernier trimestre 2000 selon la classe d'âge et les groupes thérapeutiques remboursés selon l'hypothèse basse^a (CNAMTS – 2000).

Groupe thérapeutique	Classes d'âge				Total % ^b
	Moins de 15 ans % ^b	15-44 ans % ^b	45-74 ans % ^b	75 ans et plus % ^b	
Antiépileptiques classiques (hors carbamazépine)	90,2	86,8	83,4	83,1	85,2
Carbamazépine ^c	7,2	17,3	14,9	7,4	14,5
Nouveaux antiépileptiques	17,6	19,4	16,8	15,4	17,8

^a Hypothèse basse : exclusion des patients s'étant fait rembourser uniquement de la carbamazépine.

^b La somme des pourcentages pour chaque classe d'âge est supérieure à 100, les patients pouvant avoir eu des remboursements de médicaments appartenant à des groupes thérapeutiques différents.

^c En association avec un autre antiépileptique. Si l'on prend également en compte les sujets sous carbamazépine en monothérapie (hypothèse haute) 35,3 % des sujets traités par antiépileptiques prennent de la carbamazépine.

sionnels de santé, ce mode de recueil permettait de ne pas être confronté aux biais rencontrés dans les enquêtes déclaratives (biais de mémorisation, biais de non-réponse, etc.). La prise en charge de l'épilepsie reposant sur la prescription d'antiépileptiques, notre étude, basée sur les remboursements de ces médicaments, portait sur la quasi-exhaustivité des patients ayant eu un remboursement d'antiépileptiques délivrés en pharmacie de ville.

La phénytoïne, la gabapentine et la carbamazépine possèdent, par leur autorisation de mise sur le marché, des indications autres que la prise en charge de l'épilepsie [2, 15]. Ce problème est particulièrement important pour la carbamazépine. En effet, cette molécule est utilisée dans le traitement des névralgies du trijumeau et des troubles bipolaires. En 2000, la carbamazépine représentait 24 % du nombre de boîtes d'antiépileptiques remboursées alors que la gabapentine et la phénytoïne n'en représentaient respectivement que 3 % et 2 % [8]. Une étude néerlandaise concluait que seulement 52 % des patients traités en monothérapie par de la carbamazépine étaient épileptiques [16]. Afin de tenir compte de cette limite, les données recueillies étaient analysées selon deux hypothèses : une hypothèse haute retenant l'ensemble des malades ayant eu un remboursement de médicament à visée antiépileptique et une hypothèse basse excluant les patients traités par carbamazépine en monothérapie.

2. Caractéristiques de la population et prévalence

a) Caractéristiques d'âge et de sexe

La prévalence des patients traités par des médicaments à visée antiépileptique augmentait avec l'âge. Plusieurs auteurs ont constaté la prédominance des sujets âgés au sein de populations d'épileptiques [17-20]. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette

tendance : une identification plus exhaustive des cas d'épilepsie [18], une meilleure prise en charge de la maladie accroissant l'espérance de vie des patients épileptiques [3], une amélioration du pronostic vital des malades âgés victimes de maladies neurologiques potentiellement responsables de la survenue de crises (tumeur, accident vasculaire) [3]. Le constat d'une prédominance masculine de l'épilepsie était conforme à d'autres publications [18, 19, 21].

b) Données sur la prévalence

Les études épidémiologiques sur l'épilepsie sont peu nombreuses et difficilement comparables, les critères de définition des patients épileptiques étant très variables [21]. La prévalence de l'épilepsie dans les pays industrialisés est estimée entre 5 ‰ et 8 ‰ en fonction du mode de sélection des patients (prise en compte du diagnostic médical ou uniquement de la nature des prescriptions de médicaments) [18-21]. Selon que l'on considère ou non les patients traités exclusivement par carbamazépine, notre étude permettait d'estimer la prévalence des patients traités pour une épilepsie entre 8,2 ‰ et 10,8 ‰ soit, en extrapolant à la population française, 480 000 à 635 000 patients. Ces résultats précisent les données de la littérature qui évaluent entre 300 000 à 600 000 le nombre de personnes présentant une épilepsie en France [4].

Les résultats portant sur la prévalence nationale ont été mis en perspective avec deux publications exploitant, comme notre étude, des informations issues de bases de données. Une étude danoise [19] exploitait une base de données, la Odense university pharmacoepidemiologic database (OPED), constituée à partir des prescriptions remboursées par le système d'assurance maladie danois et délivrées par les pharmacies d'un même comté (472 000 habi-

tants). Cette étude dénombrait 3 756 patients ayant eu pendant l'année 1998 deux remboursements ou plus de médicaments à visée antiépileptique non associés à un antalgique de niveau II, en excluant les sujets sous clobazam seul. Ces critères de sélection devaient limiter le recrutement de patients utilisant des antiépileptiques comme antalgique. Une étude anglaise [17] utilisait une base de données, la General practice research database (GPRD), construite à partir des données informatiques fournies par des médecins généralistes et comportant, sous forme de codes, la pathologie et les médicaments prescrits. L'étude portait sur les données de 1995 provenant de 294 médecins généralistes prenant en charge une population de 2,05 millions d'habitants. Elle incluait les patients classés épileptiques et traités par un médicament à visée antiépileptique, soit au total 10 564 patients. Les taux de prévalence par classe d'âge de ces deux études ont été comparés avec ceux fournis par notre étude (figure 4).

Avant 20 ans, les quatre courbes de prévalence étaient presque superposables. Ce constat pouvait être le reflet d'une utilisation peu fréquente des médicaments à visée antiépileptique dans des indications autres que l'épilepsie. Une étude néerlandaise analysant la concordance entre prescription d'antiépileptique et existence d'une épilepsie a observé qu'entre 0 et 24 ans, les prescriptions d'antiépileptiques dans des indications non spécifiques étaient rares. Près de 90 % des patients traités par

carbamazépine en monothérapie présentent une épilepsie [16].

Entre 20 et 70 ans, notre prévalence calculée sous l'hypothèse haute était supérieure à la prévalence observée par l'étude danoise ; l'écart observé augmentait avec l'âge. Cette différence évoquait une utilisation croissante avec l'âge des médicaments à visée antiépileptique dans des indications autres que l'épilepsie. Une étude néerlandaise a montré que la carbamazépine utilisée en monothérapie était un traitement peu spécifique de l'épilepsie au-delà de 25 ans. Seuls 40 % des patients ainsi traités âgés de 25 à 54 ans présentaient une épilepsie ; ce pourcentage était d'environ 50 % entre 55 et 74 ans [16]. La prévalence calculée sous l'hypothèse basse était supérieure à la prévalence obtenue par l'étude anglaise. Notre étude se basant uniquement sur les données issues du remboursement des médicaments, deux hypothèses pouvaient justifier cette différence : une prévalence réellement plus importante de l'épilepsie en France ou des schémas thérapeutiques différents.

Après 70 ans, la prévalence basse devenait inférieure à la prévalence de l'étude danoise mais restait supérieure à celle relevée au Royaume-Uni. L'exclusion de tous les patients traités uniquement par de la carbamazépine en monothérapie pouvait conduire à ne pas prendre en compte de nombreux épileptiques parmi les sujets âgés. En effet, plus de 70 % des épilepsies à début tardif se mani-

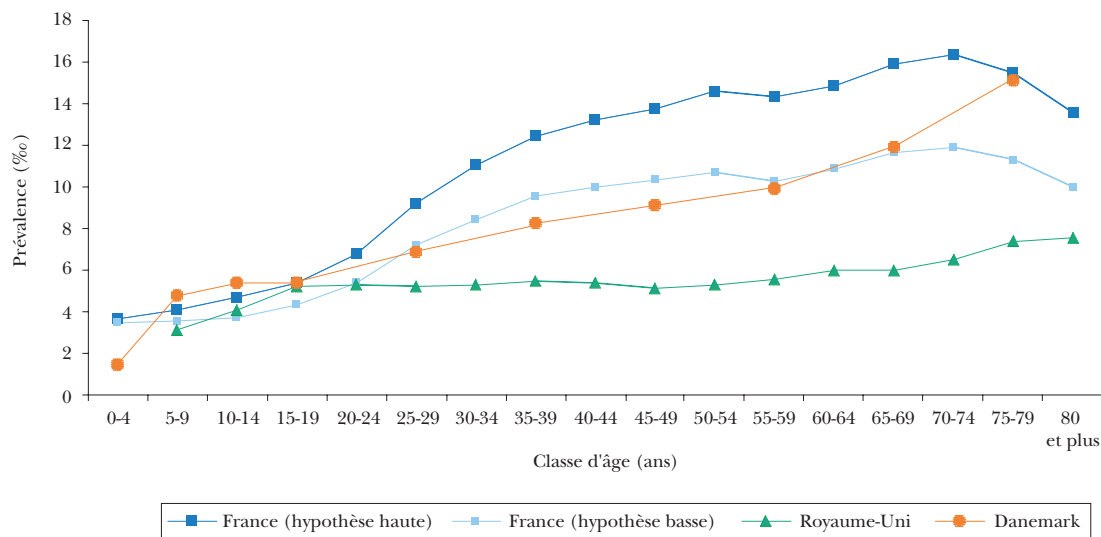


Figure 4. Comparaison par classe d'âge de la prévalence des patients ayant eu au moins un remboursement de médicament à visée antiépileptique au cours du dernier trimestre 2000 selon l'hypothèse retenue ^a (CNAMTS - 2000) avec la prévalence des patients traités pour épilepsie au Royaume-Uni ^b et au Danemark ^c.

^a Hypothèse basse : exclusion des patients s'étant fait rembourser uniquement de la carbamazépine. Hypothèse haute : ensemble des patients ayant eu au moins un remboursement d'un médicament à visée antiépileptique.

^b Wallace H *et al.* [17].

^c Rochat P *et al.* [19].

festent par des crises partielles complexes [3] pour lesquelles la carbamazépine représente un traitement de choix [22].

3. Prise en charge par l'Assurance maladie

Les malades ayant eu au moins un remboursement de médicament à visée antiépileptique bénéficiaient plus fréquemment d'une exonération du ticket modérateur pour ALD₃₀ que la population du régime général (45,1 % *versus* 16,1 % à âge et sexe égal). Plusieurs pathologies pouvaient être à l'origine de l'attribution de cette exonération : l'épilepsie grave, inscrite en décembre 1999 dans la liste des ALD₃₀, mais aussi des pathologies pouvant générer secondairement des crises épileptiques telles que les accidents vasculaires cérébraux et les tumeurs cérébrales.

Notre étude retrouvait également une plus grande proportion de malades bénéficiant de la CMU que dans la population du régime général (11,8 % *versus* 7,2 % à âge et sexe égaux). L'épilepsie est reconnue comme un facteur d'échec à l'insertion sociale et professionnelle. On estime que 15 à 20 % des épileptiques se heurtent à des difficultés d'insertion professionnelle et que 10 % ne trouvent pas de travail [5]. L'accès à l'emploi peut être difficile pour les malades dont l'épilepsie a débuté pendant l'enfance perturbant leurs cursus scolaires [5]. Le lien potentiel entre épilepsie et alcoolisme [4, 23, 24] d'une part, et consommation d'alcool et situation sociale [25-27] d'autre part, pourrait expliquer en partie la prévalence plus forte de l'épilepsie dans les milieux économiquement défavorisés. En France, on estime qu'un quart des épilepsies de l'adulte est secondaire à une intoxication alcoolique et que la survenue de crise épileptique sera observée chez 5 % à 15 % des sujets alcooliques chroniques [23, 24].

4. Disparités géographiques

Nous n'avons pas retrouvé de publication faisant état de données de prévalences régionales ou départementales de l'épilepsie. Notre étude révélait l'existence de fortes disparités géographiques, les chiffres de prévalence régionale des patients ayant eu au moins un remboursement de médicaments à visée antiépileptique variant selon la localisation géographique du simple au double. Nous avons rapproché nos taux de prévalences départementales des données sur l'attribution initiale d'une exonération du ticket modérateur pour maladies alcooliques du foie et pour tumeurs malignes de l'oropharynx. Ces deux affections, liées directement à la surconsommation d'alcool, prédominent dans les régions Bretagne, Normandie et Centre [28]. Ces mêmes régions présentent une forte prévalence de l'épilepsie traitée.

Concernant les pratiques médicales, à quelques exceptions près (épilepsie bénigne, épilepsie avec lésions hautement épileptogènes), il n'existe actuellement pas de consensus sur les modalités d'initiation et d'arrêt d'un traitement antiépileptique [3, 22, 29]. L'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé souligne que les données disponibles sont actuellement insuffisantes pour se prononcer sur les modalités et l'indication de l'arrêt d'un traitement médicamenteux des épilepsies partielles pharmaco-résistantes [30]. Dès lors, on peut supposer que les critères de mise en route et d'arrêt d'un traitement médicamenteux peuvent varier d'une région à l'autre, expliquant en partie les variations des taux de prévalence de l'épilepsie traitée.

5. Aspects thérapeutiques

Au cours du dernier trimestre 2000, plus de huit patients sur dix traités par médicaments à visée antiépileptique avaient eu un ou plusieurs remboursements d'antiépileptiques classiques. Ils constituaient, chez les enfants de moins de 15 ans, un traitement de choix de l'épilepsie, le recours à ce groupe thérapeutique étant le plus fréquemment observé pour cette classe d'âge. Ce constat pouvait être le reflet de la place privilégiée du valproate de sodium, premier antiépileptique classique remboursé [8], dans le traitement des épilepsies de l'enfant [31]. Cette molécule est largement utilisée en première intention car elle constitue un antiépileptique à large spectre, actif sur de nombreux types de crises et ayant une excellente tolérance [1, 31, 32]. Nous n'avons pas constaté une utilisation plus importante de la carbamazépine chez le sujet âgé de 75 ans et plus, alors que plus des deux tiers des épilepsies débutant chez le sujet âgé sont des épilepsies partielles [3], répondant de façon satisfaisante à cette molécule. Toutefois, notre étude ne permettait pas de différencier les épilepsies récentes des plus anciennes.

La place des nouveaux antiépileptiques n'était pas négligeable en 2000, puisque plus d'un patient sur six avaient eu au moins un remboursement d'un médicament de ce groupe thérapeutique. Leur prescription était aussi fréquente chez les enfants (17,6 % avant 15 ans) que chez les patients plus âgés (15,4 % après 74 ans). Cette observation peut surprendre, la majorité des nouveaux antiépileptiques étant contre-indiqués avant 12 ans. On peut dès lors s'interroger sur les indications motivant cette prescription. Les nouveaux antiépileptiques sont réservés, sauf rares exceptions, au traitement de seconde intention, en association avec un antiépileptique classique. Au cours du dernier trimestre 2000, nous avons constaté que près de 40 % des patients sous nouveaux antiépileptiques n'avaient pas demandé de remboursement d'anti-

épileptique classique. Le recours unique au groupe des nouveaux antiépileptiques était particulièrement fréquent chez les sujets âgés. Les données de notre étude ne nous permettaient pas de différencier les patients pour lesquels il s'agissait d'une initiation d'un traitement de ceux pour lesquels cette prescription résultait d'une monothérapie de repli. Plusieurs travaux de l'Assurance maladie avaient déjà mis en évidence dans d'autres classes thérapeutiques une évolution des modes de prescription conduisant à privilégier les médicaments nouveaux, souvent plus onéreux, par rapport aux médicaments plus anciens [33]. Aucune étude n'a montré une efficacité supérieure des nouveaux antiépileptiques sur le traitement des crises épileptiques les plus fréquentes [11, 34]. De plus, bien que les effets indésirables des nouveaux antiépileptiques restent encore mal connus, des effets graves et parfois irréversibles ont déjà été décrits [1, 12-14].

L'exploitation des bases de remboursement de l'Assurance maladie a permis d'obtenir des données objectives sur la consommation des médicaments à visée antiépileptique à l'échelle nationale, régionale et départementale. Elle a révélé des disparités géographiques concernant la prévalence des sujets traités, peu documentées jusque-là, sans pouvoir en identifier les causes, à l'exception d'un lien avec l'incidence de pathologies consécutives à la surconsommation d'alcool. Ce constat justifierait la mise en œuvre de travaux complémentaires. Les pratiques d'instauration et d'arrêt des traitements peuvent également constituer, en l'absence de référentiel consensuel, un facteur explicatif de disparités.

Remerciements

Nous tenons à remercier le Docteur Yann Mikaeloff, neuropédiatre et épidémiologiste, CHU de Bicêtre et unité Inserm 149, Paris ; les Docteurs Annick Alpérovitch, épidémiologiste et Jean-Sébastien Vidal, neurologue, Inserm UMR 708 « Neuroépidémiologie », GH Pitié-Salpêtrière, Paris et le Docteur Philippe Ricordeau, médecin-conseil chef de service, Direction du service médical (CNAMTS), Paris, pour la lecture critique de ce travail.

Groupe Médipath régional (CNAMTS)

Isabelle Aminot, médecin-conseil, Direction régionale du service médical de la Normandie ; Anne Costaz, médecin-conseil, Echelon local du service médical de Paris.

Groupe Médipath (CNAMTS)

Robert Bourrel, médecin-conseil chef de service, Direction régionale du service médical de Midi-Pyrénées ; Michel Damagnez, pharmacien-conseil, Echelon local du service médical de Carcassonne ; Jérôme Lecadet, médecin-conseil chef de service, Direction régionale du service médical d'Auvergne ; Martial Lombart, pharmacien-conseil, Echelon local du service médical de Sélestat ; Sophie Pépin, pharmacien-conseil chef de service, Direction du service médical ; Michelle Ricatte, pharmacien-conseil chef de

service, Direction du service médical ; Philippe Ricordeau, médecin-conseil chef de service, Direction du service médical ; Yves Singlan, pharmacien-conseil, Echelon local du service médical de Quimper.

RÉFÉRENCES

1. Thomas P, Arzimanoglou A. *Epilepsie*. 3^e éd. Paris : Masson ; 2003.
2. Agence du Médicament. *Les épilepsies. Fiches de Transparence*. Paris : Agence du médicament ; 1999, p. 223-33.
3. Belmin J, Marquet T, Oasi C, Pariel-Madjlessi S. Les médicaments de l'épilepsie et leur utilisation chez le sujet âgé. *Presse Med* 2000;29:2143-8.
4. Direction générale de la santé en collaboration avec l'Inserm. *Rapport du groupe technique national de définition des objectifs de santé publique 2003-2008. Loi d'orientation en santé publique*. Paris : Ministère des solidarités, de la santé et de la famille ; 2003, p. 307-11.
5. Hoppenot I. Comment concilier épilepsie et travail. *Impact médecin hebdo* 2001;531:15.
6. Dulac O. *Convulsions fébriles et épilepsies de l'enfant. Avant-propos*. *Rev Prat* 1999;49:1498-9.
7. Livet MO, Cournelle MA, Mancini J. Retentissement cognitif et socio-éducatif des épilepsies de l'enfant. *Rev Prat* 1999;49:1540-4.
8. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS). *Medic'Assurance maladie : les médicaments remboursés par le régime général de l'Assurance maladie au cours des années 1999 et 2000. Bases de données*. Paris : CNAMTS ; avril 2001.
9. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés. *La population protégée par les régimes de sécurité sociale. Répartition géographique par département et par circonscription de caisse primaire au 31 décembre 1999*. Paris : CNAMTS, Dossier Etudes et Statistiques ; 2001, n° 48, p 28-30.
10. Thomas P. *Traitement médical des épilepsies*. *Encycl Med Chir*. Paris : Elsevier. Neurologie 1999;17-045-A-50:11p.
11. French JA, Kanner AM, Bautista J et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, I: Treatment of new-onset epilepsy: Report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2004;45:401-9.
12. French JA, Kanner AM, Bautista J 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;45:410-23.
13. Foletti GB. Que faire des nouveaux antiépileptiques ? *Rev med Suisse romande* 2000,120:703-7.
14. Hilton EJ, Hosking SL, Betts T. The effect of antiepileptic drugs on visual performance. *Seizure* 2004;13:113-28.
15. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. *Les avis de la Commission de la transparence*. Paris : AFSSAPS ; 2005. (<http://afssaps-prd.afssaps.fr/html/has/sgt/index.htm>)
16. Shackleton DP, Westendorp RG, Kasteleijn-Nolst Tremité DG, de Boer A, Herings RM. Dispensing epilepsy medication: A method of determining the frequency of symptomatic individuals with seizures. *J Clin Epidemiol* 1997;50:1061-8.
17. Wallace H, Shorvon S, Tallis R. Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2 052 922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy. *Lancet* 1998;352:1970-3.
18. Allan Hauser W, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1996;71:576-86.

19. RoCHAT P, Hallas J, Gaist D, Friis ML. Antiepileptic drug utilization: a Danish prescription database analysis. *Acta Neurol Scand* 2001;104:6-11.
20. De la Court A, Breteler MM, Meinardi H, Hauser WA, Hofman A. Prevalence of epilepsy in the Elderly: The Rotterdam Study. *Epilepsia* 1996;37:141-7.
21. Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:433-43.
22. Lowenstein DH. Crises épileptiques et épilepsie. Isselbacher, Braunwald, Wilson eds. *Harrisson. Principes de médecine interne*. 15^e éd. Paris : Flammarion ; 2002:2354-69.
23. Weber M. Epilepsie de l'adulte. Etiologie, diagnostic, évolution, pronostic, traitement. *Rev Prat* 2001;51:1139-44.
24. Weber M, Bouly S. Alcoolisme et épilepsie. *Lett Neurol* 2002;6:124-7.
25. McBride S. Towards permanent insecurity: The social impact of unemployment. *J Can Stud* 1999;34:13-30.
26. Gregoire TK. Subtypes of alcohol involvement and their relationships to exits from homelessness. *Subst Use Misuse* 1996;31:1333-57.
27. Caillot L. Les enseignements des travaux récents autour de la pauvreté et de l'exclusion : une relecture des études menées sous l'égide de la DREES en 2002. *Doss solidar santé* 2002;4:97-105.
28. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés. Incidences médico-sociales des AID 30 en 1999. Données du régime général de l'Assurance maladie. Paris : CNAMTS ; avril 2004.
29. Bednarek N, Motte J. Traitements et surveillance des épilepsies de l'enfant. *Rev Prat* 1999;49:1532-9.
30. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES). Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. Conférence de consensus. Paris : ANAES ; mars 2004.
31. Hirsch E, Schmitz B, Carreno M. Epilepsy, antiepileptic drugs (AEDs) and cognition. *Acta Neurol Scand* 2003;108,suppl 180:23-32.
32. Pedespan JM. Epilepsies idiopathiques de l'enfant. *Rev Prat* 1999;49:1516-20.
33. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés. *Medic Assurance maladie : les médicaments remboursés par le régime général d'assurance maladie au cours des années 2001 et 2002*. Paris : CNAMTS ; juillet 2003.
34. Kwan P, Brodie MJ. Clinical trials of antiepileptic medications in newly diagnosed patients with epilepsy. *Neurology* 2003;60(suppl 4):S2-S12.