

Médicaments antiépileptiques

Introduction :

Les antiépileptiques sont des médicaments indiqués principalement le traitement pharmacologique de l'épilepsie ; il s'agit d'un traitement symptomatique.

I/ Epilepsie :

- 1) **Définition :** Trouble paroxystique récidivant de la fonction cérébrale caractérisée par la survenue périodique et imprévisible de Crises Epileptiques
 - **La crise épileptique :** Altération transitoire du comportement due à une décharge désordonnée, synchrone et rythmique d'un groupe de neurone. Elle conduit à une activation locale ou généralisée des fonctions motrices (convulsions, crampes), sensorielles (cris), et végétatives (salivation)
 - **L'Etat de mal épileptique :** Une crise de durée anormalement longue (5 à 10 minutes) ou survenue de crises si rapprochées que le malade n'a pas le temps de retrouver ses esprits
- 2) **Origine des crises d'épilepsie :**
 - **Crises occasionnelles :** convulsions fébriles, hypoglycémie, troubles ioniques, surdosage ou sevrage de médicament...
 - **Epilepsies symptomatiques:** tumeur, AVC, traumatisme crânien.
 - **Epilepsies héréditaires**
 - **Epilepsies idiopathiques**
- 3) **Classification des crises épileptiques :**
 - **Crises partielles :** La décharge est limitée à une partie d'un hémisphère cérébral, ainsi les symptômes seront en étroite corrélation avec la zone de la décharge épileptique. On distingue les *crises simples partielles* et les *crises complexes partielles* selon que l'état de conscience est conservé ou non
 - **Crises généralisées :** Les crises généralisées entraînent une activation neuronale dans les 2 hémisphères cérébraux. Elles peuvent être convulsives ou non-convulsives. On distingue :
 - a) **Les absences ou « petit mal »** Les absences représentent une forme fréquente d'épilepsie. Elles se manifestent par une perte brusque du contact avec regard vitreux, non réactivité aux stimuli.
 - b) **Les crises myocloniques :** Plus rares, elles se manifestent par des secousses musculaires brutales, rythmées, intenses, bilatérales ou unilatérales et synchrones, concernant les bras ou les jambes.
 - c) **Les crises toniques** Brèves, entraînent un raidissement plus ou moins étendu de la musculature squelettique,
 - d) **Les crises atoniques** Également très brèves, elles comportent une perte brutale de tonus qui peut entraîner un simple fléchissement de la partie haute du corps ou éventuellement une chute brutale (effondrement épileptique).
 - e) **Les crises tonico-cloniques ou « grand mal »** 30% des crises Ce sont les plus connues des crises épileptiques à cause de leur aspect spectaculaire : chute puis phase tonique pendant laquelle le corps se contracte en extension avec élévation des paupières et des globes oculaires, morsure fréquente du bord latéral de la langue, parfois vocalisation ; la phase clonique lui succède : succession rythmique de contractions et de relâchement musculaire bien visible au niveau des membres. Le sujet ne conserve aucun souvenir de sa crise mais reste fatigué, avec céphalées et courbatures.

II/ Rappels physiologiques :

- ✓ **Glutamate:** Principal neurotransmetteur excitateur il a plusieurs types de récepteurs:

* NMDA : lié à un canal Calcique

*AMPA: lié à un canal sodique

*Kaïnique: lié à un canal calcique

*Métabotrope: lié à une protéine G excitatrice.

✓ GABA: Principal neurotransmetteur inhibiteur :

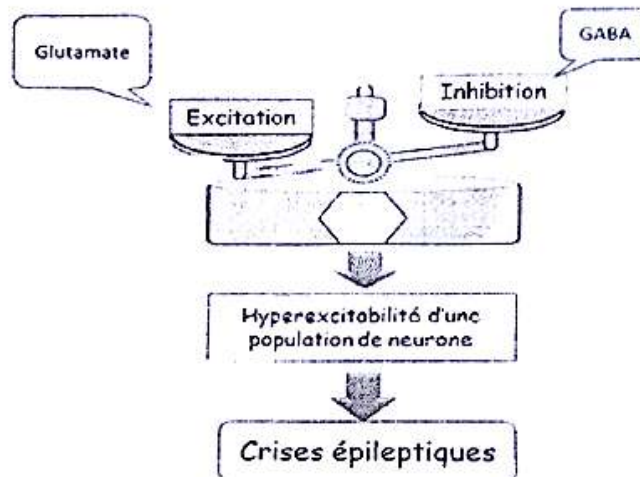


2 types de récepteurs:

* GABA-A : lié à un canal ionique (chlorure)

* GABA-B : lié à une protéine G inhibitrice

III/ Physiopathologie :



Des anomalies de fonctionnement de divers canaux ioniques neuronaux (canaux voltage dépendants Na⁺ ou Ca²⁺ responsables de la dépolarisation neuronale ou K⁺ et Cl⁻ responsables de la repolarisation ou de l'hyperpolarisation) conduisant à des flux ioniques qui génèrent des dépolarisations.

IV/ Classification des antiépileptiques : Classification chronologique

Molécules de 1 ^{ère} génération (antiépileptiques classiques ou anciens)	Molécules de 2 ^{ème} génération (antiépileptiques nouveaux, après 1990)	Molécules de 3 ^{ème} génération (antiépileptiques nouveaux)
Phénobarbital GARDENAL* (1912) Phénytoïne DIHYDAN* (1938) Triméthadione (1946, retiré) Primidone (1953) Carbamazépine TEGRETOL* (1960, 1974 comme antiépileptique) Ethosuximide ZARONTIN* (1962) Acide valproïque DEPAKINE* (1967) Benzodiazépines (diazépam VALIUM [®] , clonazépam RIVOTRIL [®]) Progabide (1984, retiré)	Vigabatrin (1991) Gabapentine NORONTIN* (1995) Felbamate (1996) Lamotrigine LAMICTAL* (1996) Tiagabine (1997) Topiramate EPITOMAX* (1998) Fosphénytoïne (1999) Oxcarbazépine (2000)	Lévétiracétam KEPRA* (2001) Prégabaline LYRICA* (2004) Zonisamide (2005) Stiripentol (2003) Lacosamide (2008) Rufinamide (développée en 2004 et approuvée en 2009) Rétigabine (2011) Ganaxolone, Losigamone Rémacémide

* Les médicaments en gras sont enregistrés en Algérie.

V/ Mécanismes d'action des antiépileptiques :

Les approches pharmacologiques consistent en :

- Stabilisation de la membrane neuronale (augmenter le seuil de dépolarisation)
- Limiter la propagation (la transmission synaptique)
- Réduire la conductance au sein de la fibre nerveuse

3 principaux mécanismes d'action expliquent l'effet pharmacologique des médicaments antiépileptiques :

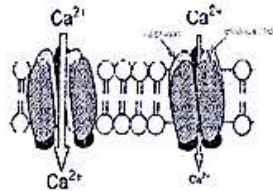
- ✓ Blocage des canaux voltages dépendants (sodiques et calciques)
- ✓ Augmentation de la transmission GABAergique
- ✓ Blocage de la transmission glutamergiques

VI/ Principaux antiépileptiques

A/ Antiépileptiques conventionnels:

- **La Phénytoïne:**
 - Inhibiteur des canaux sodiques voltages dépendant
 - Active sur toutes les formes sauf les absences.
 - Inducteurs enzymatiques (risque d'interactions médicamenteuses IM)
- **La Carbamazépine:**
 - Même mécanisme que la Phénytoïne
 - Active sur toutes les formes sauf les absences, premier choix : crises partielles
 - Inducteurs enzymatiques puissant (IM)
- **L'Acide valproïque:**
 - Antiépileptique mixte:
 - ✓ Inhibiteur des canaux Ca²⁺
 - ✓ Effet GABA mimétique (entrée Cl⁻): ↗ [GABA] cérébrale suite à:
 - ↗ synthèse : + GABA Décarboxylase
 - ↘ catabolisme : - GABA Transaminase
 - Actif sur tous les types de crises: +++ crises généralisées
 - Inhibiteur enzymatique
- **Phénobarbital et Primidone:**
 - Agonistes des récepteurs GABAergique : sensibilisent le récepteur au GABA (↗ durée d'ouverture du canal Cl⁻)

- Indiquer dans tous les types d'épilepsie sauf les absences
- Inducteurs enzymatiques
- **Les Benzodiazépines: Clonazépam, Diazépam, Clorazépate, Lorazépam**
- ↗ fréquence d'ouverture du canal Cl⁻ (↗l'affinité du GABA sur son récepteur)
- Indications : Crises convulsives généralisées
 - Crises myocloniques
 - Les absences
 - État de mal épileptique (Diazépam)
- **L'Ethosuximide:**
- Blocage de certains canaux Ca⁺⁺ (de type T) +++Thalamus
- Indication: épilepsie de type absences



☐ Suivi thérapeutique:

Nécessitent un Monitoring plasmatique pour vérifier si on a atteint les concentrations plasmatiques optimales

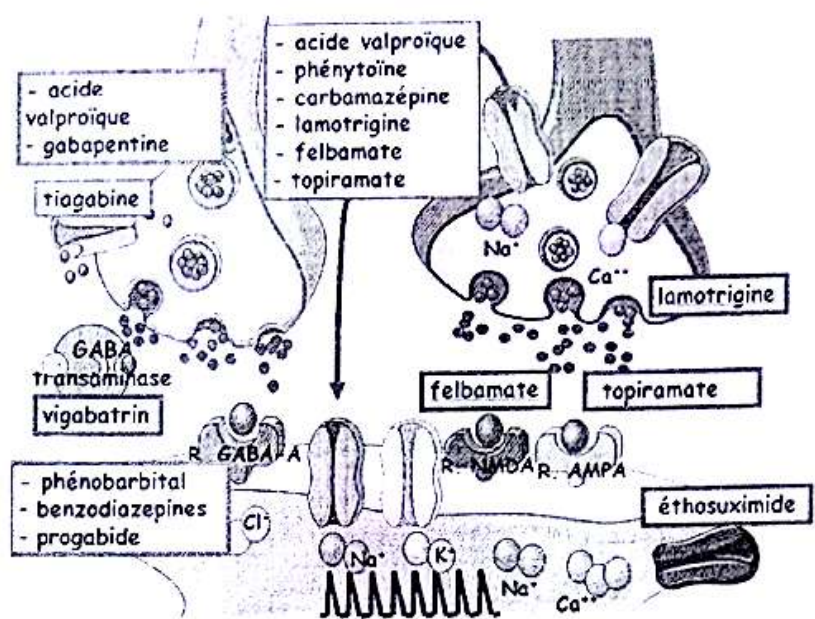
B/ les Nouveaux antiépileptiques:

- **Lamotrigine:**
 - Inhibiteurs des canaux sodiques voltage-dépendant et ↘ libération du Glutamate
 - Indications: Epilepsies rebelles
- **Felbamate:**
 - Blocage des canaux sodiques, effet agoniste sur le récepteur du GABA A, Antagonisme du récepteur NMDA
 - Indication: traitement du Syndrome de « Lennox Gastaux »
 - Non commercialisé en Algérie.
- **Topiramate:**
 - Blocage des canaux sodiques, agonisme Des récepteurs du GABA et antagonisme des récepteurs au glutamate AMPA
 - Indications: épilepsies partielles (complément)
- **Gabapentine:**

- Augmente la transmission GABAergique: mécanisme pas complètement élucidé
- Indications: crises partielles (seul ou associé)
- **Tiagabine:**
 - inhibiteur de la recapture du GABA
 - Indication: épilepsies partielles (en complément)
- **Vigabatrin:**
 - inhibiteur spécifique, sélectif et irréversible de la GABA-transaminase
 - Indication: épilepsies partielles rebelles (en complément)
- **Progabide:**
 - Blocage des canaux sodiques, agonisme des récepteurs du GABA et antagonisme des récepteurs au glutamate AMPA
 - Indications: épilepsies partielles (complément)
- **Oxcarbazépine:** dérivé de Carbamazépine
 - Propriétés thérapeutiques semblables : n'est pas un inducteur enzymatique (- IM)
- **Lévétiracétam:**
 - Indications: Traitement des crises épileptiques partielles, il peut être prescrit seul ou en association.
- **Prégabaline:**
 - indication: traitement des crises partielles
- **Zonisamide:** + récent
 - Indication: Traitement de l'épilepsie partielle de l'adulte, en association.

En résumé, les nouveaux antiépileptiques

- ▣ nombreux mécanismes
- ▣ efficacité large mais en ASSOCIATION
- ▣ utilisés en seconde intention
- ▣ pharmacocinétique plus simple
- ▣ moins d'effets secondaires



Principales Interactions médicamenteuses:

<p>AE inducteurs enzymatiques: Carbamazépine Phénytoïne Phénobarbital Primidone Estroprogestatif isoniazide</p>	<p>Médicaments abaissant le seuil convulsivant: Psychotropes: Neuroleptique, ATD, IMAO, IRS, Sevrage d'alcool ou de BZD Non psychotrope: Mefloquine, Quinolone, β lactamines à fortes doses</p>
<p>Les AE métabolisés par le CYP 450: (Conventionnels) Augmentation des concentrations les inhibiteurs: Macrolides Antifongiques Diminution des concentrations Les inducteurs: Rifampicine</p>	<p>AE inhibiteurs enzymatiques: Valproate de sodium Felbamate</p>

VII/Epilepsie et grossesse

- Le risque de mal formation : 4 et 8% (3 à 5% population normale)
- Rôle épilepsie Vs rôle du traitement ?
- \nearrow du risque: 1^{er} trimestre. (Anoxie fœtale)

Il faut traiter l'épilepsie pendant la grossesse mais il y a certaines précautions à prendre :

- Arrêter la poly thérapie
- Eviter l'acide valproïque
- Apport d'acide folique

Il existe un risque néonatal: syndrome hémorragique (vitamine K) et l'allaitement : déconseillé