

Cours de troisième année  
2013/2014

Cours de Pharmacologie

# Le traitement de l'épilepsie

## Plan

### I. Epilepsie

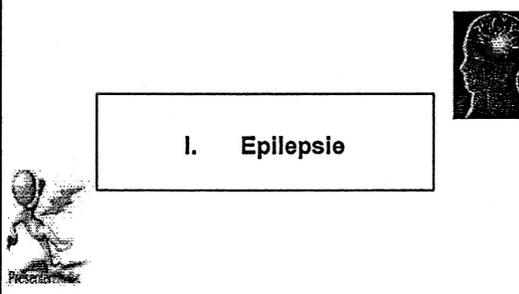
- 1) Définition
- 2) Classification
- 3) Etiologies
- 4) Physiopathologie

### II. Les antilépileptiques

- 1) Historique
- 2) Classification des antilépileptiques
- 3) Mécanismes d'action
- 4) Pharmacocinétique des MAE
- 5) Principaux MAE
- 6) Interactions Médicamenteuses

**Conclusion**

## I. Epilepsie

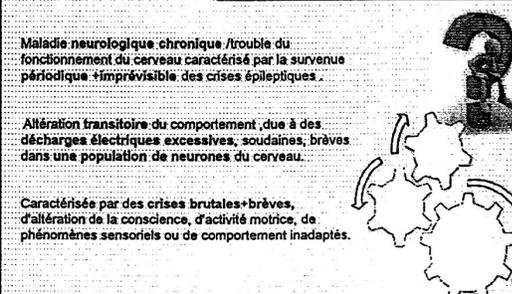


### 1) Définition

Maladie neurologique chronique /trouble du fonctionnement du cerveau caractérisé par la survenue périodique +imprévisible des crises épileptiques.

Altération transitoire du comportement, due à des décharges électriques excessives, soudaines, brèves dans une population de neurones du cerveau.

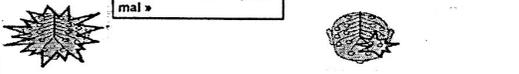
Caractérisée par des crises brutales+brèves, d'altération de la conscience, d'activité motrice, de phénomènes sensoriels ou de comportement inadaptés.



### 2) Classification

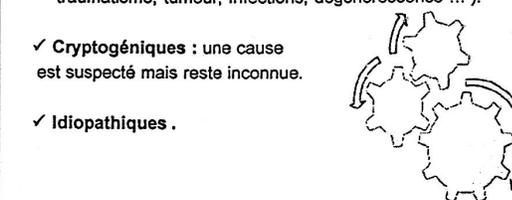
Selon le type de crises épileptiques

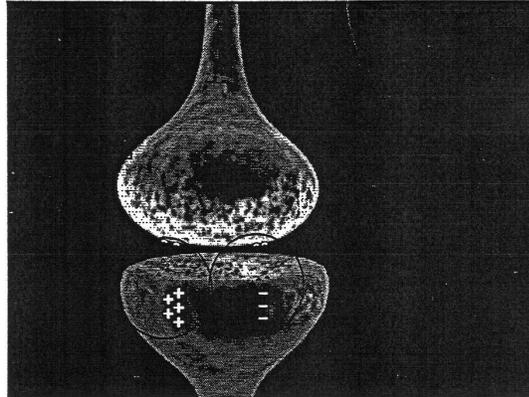
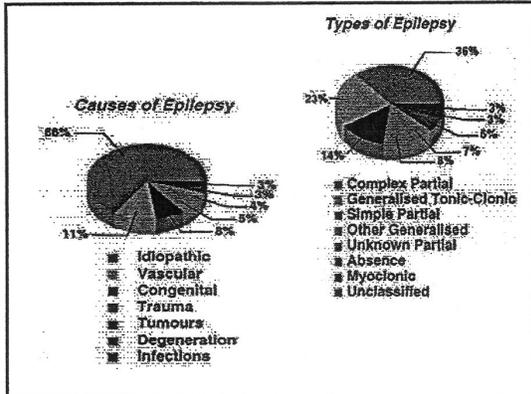
| Crises généralisées   | Crises focales (partielles)  | Spasmes épileptiques |
|---|--|----------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Les crises tonico-cloniques « grand mal »</li> <li>→ Les myoclonies</li> <li>→ Les crises toniques</li> <li>→ Les crises atoniques</li> <li>→ Les absences ou « petit mal »</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Crises partielles simples</li> <li>→ Crises partielles complexes</li> </ul> |                      |



### 3) Etiologies

- ✓ **Symptomatiques** : lésion cérébrale( encéphalite, traumatisme, tumeur, Infections, dégénérescence ... ).
- ✓ **Cryptogéniques** : une cause est suspecté mais reste inconnue.
- ✓ **Idiopathiques** .





## II. Les antiépileptiques

### 1) Historique

En 1857: Molécule de Bromure de potassium pour ces propriétés anti convulsivantes.

En 1912: Phénobarbital.

En 1937: Phénytoïne.

Années 1960: Carbamazépine / Valproate de sodium.

Années 1990 : Antiépileptiques « nouveaux » dits de 3ème et 4ème génération.

*La majorité des prescriptions*

### 2) Classification des AE

Selon le mécanisme D'action

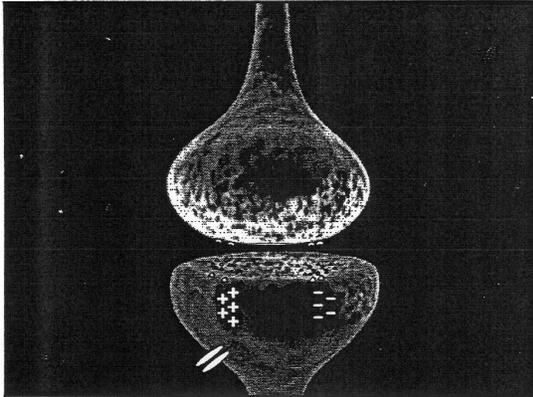
Selon l'efficacité

Selon les générations

|   |   |  |  |
|---|---|--|--|
| 1 <sup>ère</sup> génération (<1960)                           | 2 <sup>ème</sup> génération (1960-1989)                                   | 3 <sup>ème</sup> génération (1990-2000)  | 4 <sup>ème</sup> génération (>2000)              |
| Phénobarbital (1912)<br>Phénytoïne (1937)<br>Primidone (1953) | Carbamazépine (1960)<br>Ethosuximide (1962)<br>Valproate de sodium (1957) | Vigabatrin (1990)<br>Gabapentine (1984)<br>Felbamate (1995)<br>Lamotrigine (1995)<br>Tiagabine (1997)<br>Topiramate (1996)<br>Phosphénytoïne<br>Oxcarbazépine (2000) | Acétazolamide (2001)<br>Lacosamide<br>Zonisamide |
| Antiépileptiques classiques                                   |   |  | Antiépileptiques nouveaux                        |

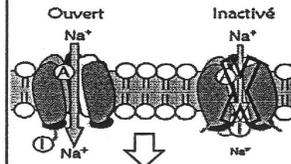
AE majeurs: Phénobarbital, Phénytoïne, Valproate  
AE mineurs: Vigabatrin, Lamotrigine

### 3) Mécanismes d'action des AE



### 3) Mécanismes d'action des AE

#### Action sur les canaux Na<sup>+</sup> voltage-dépendants

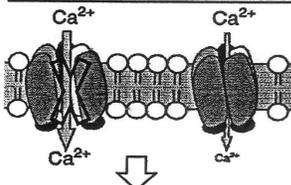


Inhibition des bouffées répétées de potentiels d'action de fréquence élevée

- Carbamazépine
- Phénytoïne
- Primidone
- Valproate
- Oxcarbazépine
- Lamotrigine
- Topiramate
- Zonisamide
- Phénobarbital à [ ] ↑

### 3) Mécanismes d'action des AE

#### Action sur les canaux Ca<sup>2+</sup> voltage-dépendants



Réduction Courant T

- Éthosuximide
- Valproate
- Zonisamide
- Lamotrigine

Diminue la formation des décharges répétitives + diffusion + empêche la genèse des absences.

### 3) Mécanismes d'action des AE

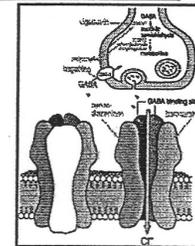
#### Action sur la transmission GABAergique

Sur le système GABA post synaptique:  
 → Les benzodiazépines, les barbituriques.  
 → Topiramate.

Sur le métabolisme du GABA:

- 1) Inhibition de la GABA transaminase:  
Vigabatrin.
- 2) Augmente la synthèse du GABA (GAD):  
Gabapentine.

Sur la recapture présynaptique:  
Tiagabine.



### 3) Mécanismes d'action des AE

#### Action sur la transmission glutamatergique

Diminution des fonctions des synapses excitatrices à glutamate:

- ❖ Les antiépileptiques peuvent agir comme antagonistes du récepteur à glutamate (NMDA et non NMDA).
- ❖ Diminution du flux sodique excitateur.

- Felbamate
- Topiramate
- Lamotrigine

### 4) Propriétés pharmacocinétiques AE

#### D'une manière générale

- Peu solubles, mais absorption bonne.
- Forte liaison aux protéines plasmatiques.
- Marge thérapeutique étroite.
- Élimination :
  - Surtout hépatique.
  - Quelques métabolites actifs (Valproate, Carbamazépine).
  - Clairance plasmatique relativement lente.

**5) Principaux MAE**

**Objectifs**

- Bloquer les dépolarisations en chaîne.
- Bloquer la synchronisation des dépolarisations.
- Bloquer la propagation des dépolarisations.

**Traitement symptomatique, préventif**

**Monothérapie recommandée**

**5) Principaux MAE**

**Les AE de première génération**

- Phénobarbital
- Prémidone
- Phénytoïne
- Méphénytoïne

**5) Principaux MAE**

**Les AE de première génération**

**Phénobarbital**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| <b>Toxicocnétiq</b>          |   |
| <b>Résorption digestive</b>  | -Acide faible .<br>-Lente/Biodisponibilité 80-90%.<br>-Pic plasq : 30min-4 h.                               |
| <b>Distribution</b>          | -Lente dans le SNC (urgence?).<br>-Passage transplacentaire/le lait.<br>-Fixation prot plasq:45-60 %.       |
| <b>Biotransformation</b>     | -Hépatique par hydroxylation =>parahydroxyphenyl (inactif)<br>=>dihydrodiol phénobarbital                   |
| <b>Induction enzymatique</b> | -Accélère sa propre biotransformation.  |
| <b>Excrétion</b>             | -Rénale :25% s/f inchangée/ pH-dépendante.<br>-Bile: métabolite inactif s/f glucuroconjugués .<br>-T ½=100h |

**5) Principaux MAE**

**Les AE de première génération**

**Phénobarbital**

- ½ vie très + /cinétique régulière .
- Rapport très fixe entre dose administrée/taux plasmatiques.
- Marge confortable entre dose utile et doses toxiques.
- Faible coût.

sédation: le phénobarbital est un hypnotique.  
problèmes psycho-éducatifs chez l'enfant (retard scolaire  
effets paradoxaux: hyper-réactivité, irritabilité.  
anémie mégaloblastique par carence en folates.  
risque d'ostéomalacie nécessitant un apport de vitamine D

**5) Principaux MAE**

**Les AE de première génération**

**Phénobarbital**

**Mécanisme d'action** Renforce l'inhibition synaptique par une action au niveau du GABA-A/ canaux Cl<sup>-</sup>

The diagram on the left shows a GABA-A receptor channel with Phénobarbital binding to the benzodiazepine site, leading to an increase in Cl<sup>-</sup> channel opening. The diagram on the right shows a synapse where Phénobarbital enhances the inhibitory effect of GABA on the postsynaptic neuron.

**5) Principaux MAE**

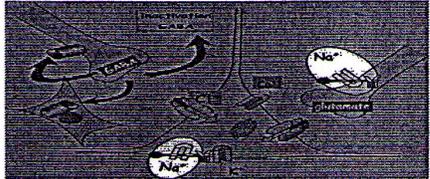
**Les AE de première génération**

**Primidone**

**Mécanisme d' action :** Voisin du Phénobarbital.

The chemical structure of Primidone is shown as a pyrimidine ring with a methyl group at position 2 and a 2-oxoethyl group at position 4.

| 5) Principaux MAE             |   |
|-------------------------------|---|
| Les AE de première génération |   |
| Toxicocinétique               | Phénytoïne<br>Cinétique non linéaire  |
| Résorption digestive          | -Absorption orale lente/variable /incomplète<br>-Biodisponibilité difficile à déterminer -non-linéarité 20-90%<br>-Pic plasmatique:3-12heures |
| Distribution                  | -Cinétique varie selon de la dose.<br>-Fixation prot plasm: 90 %<br>-Se distribue rapidement dans tous les tissus /VD=0.6 L/kg.               |
| Biotransformation             | -Hépatique par hydroxylation =>parahydroxyphenyl (inactif).<br>-Le métabolisme enzymatique est saturable.                                     |
| Induction enzymatique         | +++   |
| Excrétion                     | -Rénale:5% s/f inchangée.<br>-Bile: métabolite inactif s/f glucuroconjugués .<br>-T 1/2=20-60 h (->10j si surdosage).                         |

| 5) Principaux MAE  |  |
|--|--|
| Les AE de première génération  |  |
| <b>Phénytoïne</b>  |  |
| Mécanisme d'action   | Diminue l'excitation synaptique /Blocage des canaux Na <sup>v</sup> -dép |
|  |  |

| 5) Principaux MAE             |  |
|-------------------------------|--|
| Les AE de première génération |  |
| <b>Phénytoïne</b>             |  |
|                               | Large spectre    |
|                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Cinétique non linéaire, l'ajustement de la posologie nécessite des dosages plasmatiques répétés.</li> <li>-Ataxie et nystagmus (surdosage).</li> <li>-Effets dermatologiques marqués.</li> <li>-Puissant effet inducteur enzymatique.</li> <li>-Chez ♀ enceinte ↑ le risque de malformations. </li> </ul> |

- | 5) Principaux MAE             |  |
|-------------------------------|--|
| Les AE de deuxième génération |  |
|                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carbamazépine -Tégreto®</li> <li>• Ethosuximide - Zarontin®</li> <li>• Acide valproïque - Valproate de sodium</li> <li>• Les benzodiazépines</li> </ul> |

| 5) Principaux MAE              |  |
|--------------------------------|--|
| Les AE de deuxième génération  |  |
| <b>Carbamazépine -Tégreto®</b> |  |
|                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>-C'est un dérivé d'imino-stilbène.</li> <li>-Proches des ADT.</li> <li>-Traitement de second intention.</li> <li>-Prévention des rechutes.</li> </ul> |
| Spécialités                    | Une seule spécialité : Tégreto®  |

| 5) Principaux MAE             |   |
|-------------------------------|---|
| Les AE de deuxième génération |   |
| Toxicocinétique               | Carbamazépine -Tégreto®   |
| A                             | -VO lente.<br>-Pic plasmatique 4-8h jusqu'à 24h.  |
| D                             | -Fixation prot plasmatiques: 75-80 %.<br>-Se distribue rapidement dans tous les tissus.<br>- [C plasmatique]/[C cérébrale]=1.   |
| M                             | -97%<br>-Epoxydes actif carbamazépine 10-11 époxyde :Majeur.<br>-Carbamazépine 10-11 transdihydrodiol inactif. Mineur.<br>-Inducteur enzymatique .  |
| E                             | -Fécale (30%) et rénale des métabolites.<br>- Cycle entérohépatique.<br>- Environ 2% du produit d'origine dans l'urine /1% bile.<br>-Demi-vie : 10-25 heures/Métabolite époxyde : 5 à 8 heures. |

**5) Principaux MAE**

Les AE de deuxième génération

Carbamazépine -Tégreto<sup>®</sup>

Mécanisme d'action: Blocage des canaux Na<sup>+</sup> voltage dépendant

**5) Principaux MAE**

Les AE de deuxième génération

Carbamazépine -Tégreto<sup>®</sup>

Large spectre

- ❖ sédation
- ❖ leucopénie transitoire modérée (10% des patients),
- ❖ agranulocytose, aplasie rare, anémie, sujet âgé+, exacerbation des crises,
- ❖ Allergies cutanées

**5) Principaux MAE**

Les AE de deuxième génération

Ethosuximide -Zarontin<sup>®</sup>

**5) Principaux MAE**

Les AE de deuxième génération

| Toxicocinétique | Ethosuximide - Zarontin <sup>®</sup>   |
|-----------------|--|
| A               | -VO rapide et complète.<br>-Pic plasmatique 3h.  |
| D               | -Liaison aux protéines plasmatiques: non significative 6-10%.<br>-Vd=0,7l/kg                             |
| M               | -Hépatique ; dérivé hydroxyéthyl inactif.  |
| E               | -Urinaire , s/f glucuronocconjuguée et hydroxyéthylée.<br>- 25% sous forme inchangée.<br>-T 1/2=40-50h . |

**5) Principaux MAE**

Les AE de deuxième génération

Ethosuximide - Zarontin<sup>®</sup>

Mécanisme d'action: ↓ courant Ca<sup>++</sup> « courant T » impliqué dans la genèse de l'absence.

**5) Principaux MAE**

Les AE de deuxième génération:

Acide valproïque - Valproate de sodium

-C'est le dipropylacétate.  
-Valproate de Na<sup>+</sup>.  
-Actif sur les différentes formes de l'épilepsie.  
-Surdosage fréquent.

Spécialités: **DEPAKINE**

RSA: Les acides à chaînes non ramifiées n'ont pratiquement pas d'effets.  
-L'amide de l'acide valproïque est ≈2 fois plus actif que la molécule mère.

**5) Principaux MAE**

**Les AE de deuxième génération:**

Acide valproïque - Valproate de sodium

**Toxicocinétique**

Sa configuration spatiale est proche de celle des acides gras avec lesquels il entre en compétition lors de:

- \* Son transport
- \* Son métabolisme intra mitochondrial
- \* Son élimination

**5) Principaux MAE**

**Les AE de deuxième génération**

Acide valproïque - Valproate de sodium

| Toxicocinétique | Acide valproïque   |
|-----------------|--|
| A               | -Rapide +totale 98-100% .<br>-Pic plasmatique 1-4H.  |
| D               | -Forte liaison protéique 80 à 94 %.  |
| M               | -Hépatique : Dérivés glycoconjugués.<br>Dérivés β oxydés acifis.<br>(Ac 2propylpentenoïque, Ac 2propylpentenoïque)<br>-Inhibiteur enzymatique. |
| E               | -Excrétion : Urinaire des métabolites .<br>Cycle entérohépatique (7%) .<br>-Demi-vie : 6-15 heures.  |

**5) Principaux MAE**

**Les AE de deuxième génération**

Acide valproïque - Valproate de sodium

**Mécanisme d'action**

-Antiépileptique mède.  
-Inhibe canaux Na<sup>+</sup> v-dep + favorise l'entrée de Cl<sup>-</sup> par effet GABA-mimétique ( inhibiteur de la GABA T+ stimuler GAD)

**5) Principaux MAE**

**Les AE de deuxième génération**

Acide valproïque - Valproate de sodium

**Toxicité**

**EFFETS DÉRIVÉS DE L'ACIDE VALPROIQUE**

```

    graph TD
      A[EFFETS DÉRIVÉS DE L'ACIDE VALPROIQUE] --> B[SUR LE REIN]
      A --> C[SUR LE FOIE]
      B --> B1[Stimulation de la glutamine réale]
      B --> B2[Blocage du cycle de l'urée au niveau de la Carbamoyl-phosphate synthase]
      C --> C1[Compétition avec la bêta-oxydation des acides gras]
      C --> C2[Déviations vers une oméga-oxydation intramicrosomiale]
      B1 --> D[HYPERAMMONIEMIE]
      B2 --> D
      C1 --> E[Déminution de la sérotonine]
      C1 --> F[Épuisement des réserves de carnitine]
      C1 --> G[Déminution CoA/acétyl-CoA]
      C2 --> H[2-propyl-pentanoate 4-hydroxyvalproate]
      C2 --> I[5-hydroxyvalproate]
      E --> D
      F --> D
      G --> D
      H --> J[HEPATOTOXICITE]
      I --> J
  
```

**5) Principaux MAE**

**Les AE de deuxième génération**

VALPROATE (Depakine)

- signes de cytolysé hépatique
- nausées et vomissements.
- douleurs abdominales.
- tremblements, alopécies,
- prise de poids.
- hépatotoxicité idiosyncrasique
- teratogène: spina bifida

**5) Principaux MAE**

**Les AE de deuxième génération**

Les benzodiazépines

**BZD anti-épileptiques :**

- Diazépam (VALIUM®)
- Clonazépam (RIVOTRIL®)

**Mode d'action:**

- † la transmission GABAergique:
- \*potentialisation de son action.
- \*† la fréquence d'ouverture du canal Cl<sup>-</sup>

Clonazépam Rivotril®

Diazépam VALIUM®

**Les benzodiazépines entraînent :**

- accoutumance /dépendance, limitant leur emploi dans le traitement chronique des épilepsies ; avec récurrence des crises épileptiques à l'arrêt brusque du traitement.

| 5) Principaux MAE  |  |
|--|--|
| Les nouveaux antiépileptiques  |  |
|  <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Gabapentine : Neurontin ®</li> <li>2) Felbamate : Taloxa ®</li> <li>3) Tiagabine : Gabitril ®</li> <li>4) Lamotrigine : Lamictal®</li> <li>5) Topiramate: Eptimax®</li> <li>6) Oxcarbazépine : Trileptal®</li> <li>7) Prégabaline: Lyrica ®</li> <li>8) Levetiracetam: Keppra ®</li> <li>9) Zonisamide: Zonergan ®</li> <li>10) Vigabatrin : Sabril ®</li> </ol> |  |

| 5) Principaux MAE             |  |
|-------------------------------|--|
| Les nouveaux antiépileptiques |  |
| 1) Gabapentine - Neurontin ®  |  |
| Gabapentine                   | Analoge Structurale au GABA  |
| Cinétique                     | A: Transport intestinal saturable.<br>D: Pas de liaison aux protéines.<br>M: Non métabolisé<br>E: Excrété inchangé dans les urines.<br>Demi-vie : 6 h. |
| Mécanisme d'action            | Elle agirait probablement par facilitation de la transmission GABAergique.   |
| Toxicité                      | Asthénie, céphalées, nausées, vomissements, somnolence, vertiges, convulsions.<br>hépatotoxique  |

| 5) Principaux MAE                           |  |
|---|--|
| Les nouveaux antiépileptiques               |  |
| 2) Felbamate - Taloxa ®                     |  |
| C'est un analogue structural du meprobamate |  |
| Pharmacocinétique                           | varie si la prise se fait en monothérapie ou en association.   |
| Mécanisme d'action                          | Soit par : canaux Na <sup>+</sup> et Ca <sup>2+</sup><br>⊖ système glutamatergique.<br>⊕ effets GABAergiques.                      |
| Effets indésirables                         | * 4000 à 12000 mg/j = effets graves : insomnie, irritabilité, nausées, anorexie + anémies aplasiques/insuffisance hépatique aiguë. |

| 5) Principaux MAE             |  |
|-------------------------------|--|
| Les nouveaux antiépileptiques |  |
| 3) Tiagabine - Gabitril ®     |  |
| Pharmacocinétique             | La cinétique linéaire. ni inducteur, ni inhibiteur<br>A= 89%.<br>D=Fortement liée aux protéines (96%).<br>M=Presque totalement hépatique.<br>E=Dans les selles<br>T 1/2=5-8h(2-3h si co-médication avec des AE inducteurs enzymatiques). |
| Mécanisme d'action            | ↑ la transmission GABAergique en réduisant la recapture du GABA par inhibition du transporteur spécifique du GABA.   |
| Effets indésirables           | - La dose toxique= 300 mg.<br>- Nausées et douleurs abdominales ; Vertiges ; Nervosité ; Tremblements.<br>- Difficultés de concentration ; Dépression ; Asthénie ; Psychose ; Eruptions cutanées.  |

| 5) Principaux MAE             |  |
|-------------------------------|--|
| Les nouveaux antiépileptiques |  |
| 4) Lamotrigine - Lamictal®    |  |
| Mécanisme d'action            | -Blocage des canaux Na <sup>+</sup> volt-dépendants.<br>-Inhibition du relargage du glutamate. |
| Cinétique                     | -Absorption gastro intestinale totale .<br>-Éliminations rénale et hépatique.                  |
| T 1/2 en monothérapie         | 29 h   |
| Effets indésirables           | Atteintes cutanées graves, vertige, somnolence, diplopie, agressivité.                         |

| 5) Principaux MAE             |  |
|-------------------------------|--|
| Les nouveaux antiépileptiques |  |
| 5) Topiramate - Eptimax®      |  |
| Mécanisme d'action            | 2 hypothèses : Blocage des canaux sodium .<br>Augmentation de l'activité GABA.                                   |
| Cinétique                     | -Linéaire .<br>-Liaison aux protéines : 13 à 17 % .<br>-Métabolisé à 20 % .<br>-Élimination rénale et hépatique. |
| T 1/2 en monothérapie         | 21 h   |
| Effets indésirables           | - Lithiase urinaire phosphocalcique.<br>-Vertige, ataxie, somnolence, perte de poids.                            |

| 5) Principaux MAE             |  |
|-------------------------------|--|
| Les nouveaux antiepileptiques |  |
| 7) Prégabaline - Lyrica ®     |  |
| Mécanisme d'action            | Blocage des canaux calciques.                        |
| Métabolisme                   | Liaison aux protéines : 0 %.<br>Élimination rénale.  |
| T ½ en monothérapie           | 5 à 7 h  |
| Effets indésirables           | Somnolence/vertiges/confusion/irritabilité/diplopie. |

| 5) Principaux MAE             |   |
|-------------------------------|---|
| Les nouveaux antiepileptiques |   |
| 9) Zonisamide - Zonergan ®    |   |
| Mécanisme d'action            | Blocage des canaux calciques et sodiques Inhibe le relargage du glutamate et renforce l'activité GABA |
| Métabolisme                   | Éliminations par voie rénale et hépatique   |
| T ½ en monothérapie           | 50 h  |
| Indications                   | Épilepsies partielles avec ou sans généralisation   |
| Effets indésirables           | Somnolence, vertiges, anorexie, éruption cutanée et lithiase rénale                                   |

| 5) Principaux MAE             |   |
|-------------------------------|---|
| Les nouveaux antiepileptiques |   |
| 10) Vigabatrin - Sabril ®     |   |
| Mécanisme d'action            | Inhibiteur irréversible du GABA-aminotransférase (enzyme responsable du métabolisme du GABA) .<br>Augmente le taux de GABA .  |
| Cinétique                     | La résorption est bonne (80 à 80%) et la cinétique reste linéaire dans la fourchette thérapeutique.<br>Il n'y a ni métabolisme, ni liaison aux protéines, ni induction enzymatique. |
| E II                          | Des troubles neuro-psychiques associant désorientation, agitation intense et défile.  |

| 6) Interactions médicamenteuses |  |
|---------------------------------|--|
|                                 |  |

## LES RECOMMANDATIONS

- > *s'assurer du diagnostic*
- > *commencer toujours en monothérapie*
- > *vérifier que la prise médicamenteuse soit effective*
- > *attendre un délai suffisant*
- > *ne jamais interrompre un traitement brutalement*
- > *proscrire les boissons alcoolisées*
- > *contrôler la relation entre la concentration sanguine-la posologie -l'état clinique*