

Cours de troisième année
2013/2014

Cours de Pharmacologie

Le traitement de l'épilepsie

Plan

I. Epilepsie

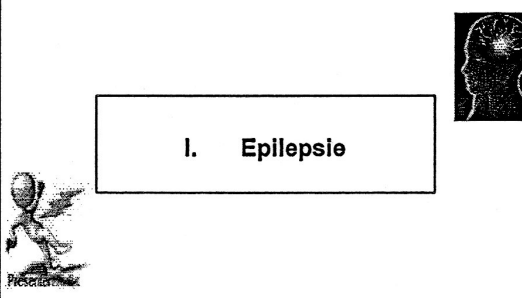
- 1) Définition
- 2) Classification
- 3) Etiologies
- 4) Physiopathologie

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

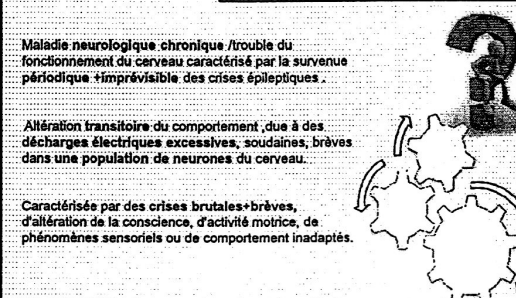


1) Définition

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.

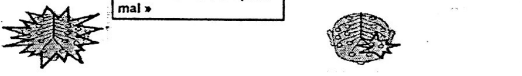
Caractérisée par des crises brutales+brèves, d'altération de la conscience, d'activité motrice, de phénomènes sensoriels ou de comportement inadaptés.



2) Classification

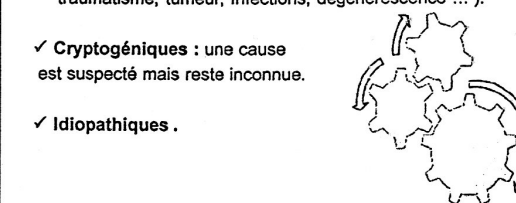
Selon le type de crises épileptiques

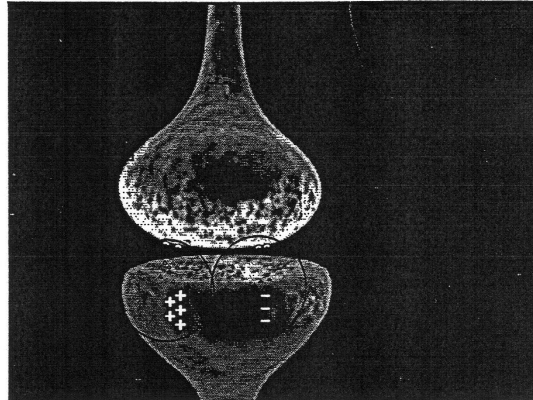
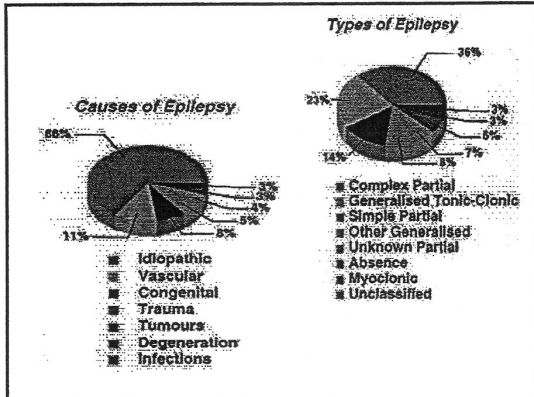
Crises généralisées	Crises focales (partielles)	Spasmes épileptiques
<ul style="list-style-type: none"> → Les crises tonico-cloniques « grand mal » → Les myoclonies → Les crises toniques → Les crises atoniques → Les absences ou « petit mal » 	<ul style="list-style-type: none"> → Crises partielles simples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



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

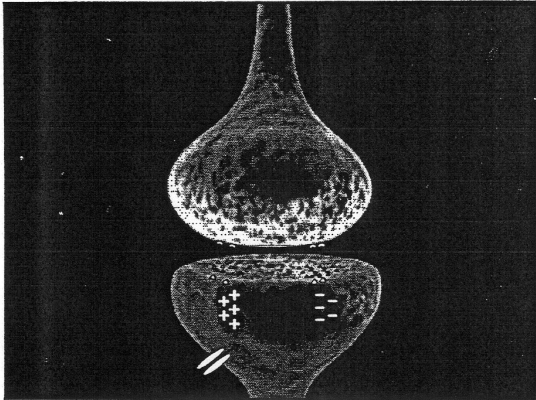
Selon l'efficacité

Selon les générations

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

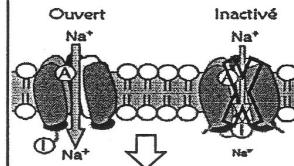
AE majeurs: Phénobarbital, Phénytoïne, Valproate
AE mineurs: Vigabatrin, Lamotrigine

3) Mécanismes d'action des AE



3) Mécanismes d'action des AE

Action sur les canaux Na⁺ voltage-dépendants

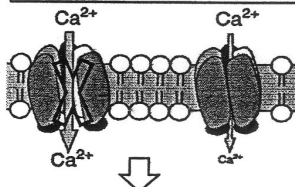


Inhibition des bouffées répétées de potentiels d'action de fréquence élevée

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

3) Mécanismes d'action des AE

Action sur les canaux Ca²⁺ 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

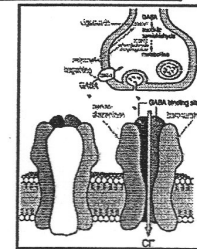
Action sur la transmission GABAergique

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

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

5) Principaux MAE

Les AE de première génération

Primidone

Mécanisme d' action : Voisin du Phénobarbital.

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

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

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

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

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

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

5) Principaux MAE

Les AE de deuxième génération

Carbamazépine -Tégreto[®]

Mécanisme d'action: Blocage des canaux Na⁺ voltage dépendant

5) Principaux MAE

Les AE de deuxième génération

Carbamazépine -Tégreto[®]

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[®]

5) Principaux MAE

Les AE de deuxième génération

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

5) Principaux MAE

Les AE de deuxième génération

Ethosuximide - Zarontin[®]

Mécanisme d'action: ↓ courant Ca⁺⁺ « 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⁺.
-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 96-100% . -Pc plasmatique 1-4H.
D	-Forte liaison protéique 80 à 94 %.
M	-Hépatique : Dérivés glycoconjugués. Dérivés β oxydés acifis. (Ac 2propylpentenoïque, Ac 2propylpentenoïque) -Inhibiteur enzymatique.
E	-Excrétion : Urinaire des métabolites . Cycle entérohépatique (7%) . -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⁺ v-dep + favorise l'entrée de Cl⁻ 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 intramitochondriale]
      B1 --> D[HYPERAMMONIEMIE]
      B2 --> D
      C1 --> E[Déminution de la sérotonine]
      C1 --> F[Épuisement des réserves de carnitine]
      C1 --> G[Déminution CoA/acetyl-CoA]
      C2 --> H[2-propyl-pentanoate 4-hydroxyvalproate]
      C2 --> I[5-hydroxyvalproate]
      E --> J[HEPATOTOXICITE]
      F --> J
      G --> J
      H --> J
      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⁻

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"> 1) Gabapentine : Neurontin ® 2) Felbamate : Taloxa ® 3) Tiagabine : Gabitril ® 4) Lamotrigine : Lamictal® 5) Topiramate: Eptimax® 6) Oxcarbazépine : Trileptal® 7) Prégabaline: Lyrica ® 8) Levetiracetam: Keppra ® 9) Zonisamide: Zonergan ® 10) Vigabatrin : Sabril ® 	

5) Principaux MAE	
Les nouveaux antiépileptiques	
1) Gabapentine - Neurontin ®	
Gabapentine	Analoge Structurale au GABA
Cinétique	A: Transport intestinal saturable. D: Pas de liaison aux protéines. M: Non métabolisé E: Excrété inchangé dans les urines. Demi-vie : 6 h.
Mécanisme d'action	Elle agirait probablement par facilitation de la transmission GABAergique.
Toxicité	Asthénie, céphalées, nausées, vomissements, somnolence, vertiges, convulsions. 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 ⁺ et Ca ²⁺ ⊖ système glutamatergique. ⊕ 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 A= 89%. D=Fortement liée aux protéines (96%). M=Presque totalement hépatique. E=Dans les selles 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. - Nausées et douleurs abdominales ; Vertiges ; Nervosité ; Tremblements. - Difficultés de concentration ; Dépression ; Asthénie ; Psychose ; Eruptions cutanées.

5) Principaux MAE	
Les nouveaux antiépileptiques	
4) Lamotrigine - Lamictal®	
Mécanisme d'action	-Blocage des canaux Na ⁺ volt-dépendants. -Inhibition du relargage du glutamate.
Cinétique	-Absorption gastro intestinale totale . -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 . Augmentation de l'activité GABA.
Cinétique	-Linéaire . -Liaison aux protéines : 13 à 17 % . -Métabolisé à 20 % . -Élimination rénale et hépatique.
T 1/2 en monothérapie	21 h
Effets indésirables	- Lithiase urinaire phosphocalcique. -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 %. 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) . Augmente le taux de GABA .
Cinétique	La résorption est bonne (80 à 80%) et la cinétique reste linéaire dans la fourchette thérapeutique. 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*