

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM

وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME

SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE DES ANTIEPILEPTIQUES

Présenté par

BENHAZIL Imane
BENKHEDDA Soumia

Soutenu le 18/06/2013

Le Jury

Président : Dr. ABI-AYAD. C

Professeur en Chirurgie

Membres

Dr. BARKA. Z
Dr. BENABADJI. S
Dr. GHERBI. M
Dr. ADDA. F

Maitre-assistante en Neurologie
Maitre-assistante en Neurologie
Maitre-assistante en Pharmacologie
Maitre-assistante en Hémobiologie

Encadreur

Dr. ABOURECAL. N

Maitre-assistante en Toxicologie

Co-encadreur

Dr. SEDJELMACI. N
Dr. MASSEN. S

Assistante en Toxicologie
Assistante en Toxicologie

Dédicace

*A nos parents, avec toute notre reconnaissance
Notre gratitude
Notre affection*

*Maman, Papa, C'est pour votre Présence,
Confiance,
Et immense Patience*

*Pour ce travail on doit beaucoup
Sans vous, il n'aurait jamais vu le jour*

Merci

Remerciements

Nous remercions le «Bon Dieu» tout puissant pour nous avoir accordé la foi et la force de pouvoir réaliser ce travail et l'achever à terme.

C'est avec un grand plaisir que nous réservons ces lignes en signe de gratitude et de reconnaissance aux personnes que nous avons rencontré à l'occasion de la réalisation de ce mémoire.

Nos remerciements s'adressent tout d'abord à Dr. ABOUREJAL. N, maitre assistante en toxicologie et notre directeur de mémoire, de nous avoir soutenu et guidé tout au long de ce travail. Nous vous remercions de nous avoir accordé votre temps, toute votre confiance et votre aide pertinente. Nous n'oublierons jamais votre disponibilité et votre réactivité face aux problèmes rencontrés au cours de ce travail. Soyez assurée de notre profond respect et de notre sincère estime pour votre soutien personnel et vos conseils. Nous avons pu apprécier vos grandes qualités humaines que nous n'oublierons jamais.

Nous tenons à remercier tout particulièrement nos codirecteurs Dr. SEDJELMACI. N et Dr. MASSEN. S, assistantes en toxicologie, sans qui rien n'aurait pu être possible. Merci pour vos conseils nombreux et judicieux, pour votre soutien et pour votre disponibilité permanente jour et nuit. Nous n'oublierons jamais votre aide. Le temps passé avec vous nous a beaucoup appris d'un point de vu scientifique mais aussi personnel. Merci pour votre sympathie et votre bonne humeur. Nous vous souhaitons une bonne continuité pour le reste de votre carrière.

Un vif remerciement à Pr BERBER .N doyen de la faculté de médecine de Tlemcen et chef de service de médecine nucléaire au CHU Tlemcen où a été réalisé notre travail, ainsi qu'à toute l'équipe du service.

Nous remercions Monsieur ABI-AYAD. C, Professeur en chirurgie d'avoir bien voulu nous faire l'honneur de présider le jury de ce mémoire ainsi que tous les membres du jury. Qu'ils trouvent ici les marques de nos profonds respects.

Dr. GHERBI. M, maître assistante en pharmacologie, Merci pour votre aide.

Nous remercions très sincèrement Dr. BARKA.Z et Dr. BENABADJI. S, maître assistantes en neurologie, de nous avoir accueillies au cours leurs consultations, pour leurs conseils, leur rigueur scientifique ainsi que leur disponibilité.

Dr. ADDA. F, maitre assistante en hémobiologie, Merci d'avoir accepté d'être membre du jury de ce mémoire.

Nous remercions aussi tous les Spécialistes neurologues qui ont participé à l'enquête réalisée auprès des patients.

Un remerciement particulier aux Patients qui ont répondu au questionnaire qui leur a été adressé.

Il nous est difficile de placer une limite à ces remerciements et de citer chaque personne qui a par ses encouragements, ses conseils, son aide, son intervention, ou par le temps passé à relire ce manuscrit, contribué à ce travail. Aussi, que tous ceux qui ont, d'une façon ou d'une autre, participé au bon déroulement de ce mémoire, trouvent ici l'expression de notre profonde gratitude.

Enfin, nous souhaitons bonne chance à tous les étudiants de sixième année pharmacie promotion 2007 ununiversité de Tlemcen .

INTRODUCTION

L'épilepsie est une maladie neurologique chronique qui concerne tous les pays du monde. On estime que, dans la population générale, la proportion de personnes souffrant d'épilepsie évolutive se situe entre 4 et 10 pour 1000 personnes. Toutefois, certaines études dans les pays en développement conduisent à penser que le chiffre réel se situe entre 6 et 10 pour 1000. À l'échelle mondiale, environ 50 millions de personnes souffrent d'épilepsie (OMS, 2012).

De nombreux médicaments anticonvulsivants sont commercialisés, certains anciens (phénobarbital, phénytoïne), d'autres plus récents (Carbamazépine, Valproate). Cela permet aux cliniciens de pouvoir choisir celui ou ceux le plus adaptés aux particularités de chaque patient épileptique.

Selon des études récentes, les médicaments anti épileptiques permettent de traiter avec succès jusqu'à 70% des enfants et des adultes chez qui une épilepsie vient d'être diagnostiquée.

La prescription de ces médicaments a été autrefois soumise à une stratégie thérapeutique traditionnelle commençant par prescrire une dose faible, puis l'augmenter progressivement, par palier, en cas de persistance des crises et la diminuer si des effets secondaires indésirables apparaissaient. Ceci entraînait de longues périodes de tâtonnements et d'erreurs et certains faits restaient sans explication.

Pour pallier à cela et afin d'obtenir l'effet thérapeutique maximal sans risque de toxicité, un schéma thérapeutique optimal (dose et horaire

d'administration) permettrait de maintenir les concentrations du médicament dans une zone thérapeutique définie.

Actuellement la nécessité de procéder à la mesure des niveaux des médicaments anticonvulsivants dans les liquides biologiques ou « Suivi thérapeutique pharmacologique » s'impose de manière régulière à chaque fois qu'il y a modification posologique, coprescription ou échappement thérapeutique.

Plusieurs méthodes ont été développées permettant le dosage plasmatique des anticonvulsivants. L'immunoanalyse est une technique simple, rapide, peu onéreuse, largement répandue et adaptée à l'urgence.

Pendant longtemps, le suivi thérapeutique de ces médicaments au CHU Tlemcen a été réalisé à distance en sollicitant les prestations du service de toxicologie du CHU Oran. Cette pratique confrontait les malades, les cliniciens et les toxicologues aux inconvénients des analyses multicentriques. D'une part, les patients -souvent en situation précaire- étaient découragés par le préjudice moral et économique du déplacement. D'autre part, en raison de la défaillance du réseau de communication inter hospitalier ; cliniciens et toxicologues souffraient du manque de collaboration clinico-biologique. Tout cela réduisait des performances et de l'efficacité du monitoring thérapeutique au CHU Tlemcen.

Pour toutes ces raisons, il paraît impératif de prendre des mesures efficaces en vue d'améliorer la prise en charge de ces patients. L'existence d'une unité de suivi thérapeutique au sein même du CHU Tlemcen réduirait nombre de ces contraintes. Dans cet idéal, le réseau de communication serait raccourci et la collaboration clinico biologique intra-hospitalière deviendrait largement plus efficace voire optimale. De cette manière, les patients seraient inscrits dans un espace personnalisé

informatisé qui permettrait un recueil des données cliniques et biologiques et un suivi régulier des taux plasmatiques, des schémas thérapeutiques, de la récurrence des crises d'épilepsie et des interactions médicamenteuses potentielles. Les résultats communiqués immédiatement au clinicien favoriseraient une stratégie thérapeutique judicieuse. « Rationaliser les méthodes thérapeutiques » sera la devise.

L'objectif de cette étude est la création d'une unité de suivi thérapeutique au sein du CHU Tlemcen permettant une meilleur prise en charge pour les patients sous traitement chronique entre autre les malades sous antiépileptique.

Ce présent mémoire s'articule autour de deux axes principaux :

Une revue de la littérature concernant la maladie et ses traitements ainsi que le monitoring thérapeutique de ces derniers

Une étude pratique portant sur l'évaluation initiale de l'activité de cette unité nouvellement créée.

Table des matières

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	i
TABLE DES MATIERES	v
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	1
Chapitre I PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ÉPILEPSIE	2
I.1. Historique de l'épilepsie	3
I.2. Définition	5
I.2.1. La crise épileptique	5
I.2.2. L'épilepsie.....	5
I.3. Classification.....	6
I.3.1. Classification symptomatologique.....	6
I.3.2. Classification étiopathogénique.....	9
I.4. Physiopathologie de l'épilepsie	12
I.4.1. Déroulement d'une crise épileptique	12
I.4.2. Conséquences de l'EME	14
I.5. Diagnostic.....	15
I.6. Traitement de l'épilepsie	18
I.6.1. Traitement symptomatique par les antiépileptiques (AE).....	18
I.6.2. Traitement chirurgical.....	18
Chapitre II LES ANTIÉPILEPTIQUES.....	19
II.1. Définition	20
II.2. Historique	20
II.3. Classification	21
II.3.1. Classification Selon l'ordre chronologique d'apparition.....	21
II.3.2. Classification selon l'efficacité	22
II.4. Mécanismes d'action et effets pharmacologiques	22
II.4.1. Blocage des canaux sodiques voltage-dépendants	22
II.4.2. Blocage de la transmission glutaminergique.....	23
II.4.3. Blocage des canaux calciques type « T »	24
II.4.4. Augmentation de la neurotransmission GABAergique inhibitrice	24

II.5. Pharmacocinétique	25
II.5.1. Absorption.....	26
II.5.2. Distribution	26
II.5.3. Métabolisme	27
II.5.4. Élimination.....	28
II.6. Indications thérapeutiques	28
II.7. Effets secondaires.....	30
II.7.1. Les AE classiques.....	30
II.7.2. Les nouveaux AE.....	30
II.8. Interactions médicamenteuses.....	32
II.8.1. Interactions entre anticonvulsivants de 1 ^{ère} génération.....	32
II.8.2. Interactions entre 1 ^{ère} et 2 ^{ème} génération d'AE.....	33
II.8.3. Interactions entre anticonvulsivants de 2 ^{ème} génération	34
II.8.4. Interactions avec les œstrogénostatifs	34
II.8.5. Nouveaux anticonvulsivants et autres médicaments	34
II.9. Intoxication par les antiépileptiques	35
II.10. Monographies des antiépileptiques classiques.....	37
II.10.1. CARBAMAZÉPINE	37
II.10.2. VALPROATE	38
II.11. Traitement pharmacologique de l'épilepsie	39
II.11.1. Stratégie thérapeutique.....	39
II.11.2. Epilepsie pharmaco résistante	45
II.11.3. Prise en compte des populations particulières.....	46
Chapitre III SUIVI THERAPEUTIQUE DES ANTIEPILEPTIQUES	49
III.1. Définition	50
III.2. Principes généraux du suivi thérapeutique	50
III.2.1. Principes pharmacocinétiques.....	50
III.2.2. Intérêt et modalité du suivi thérapeutique.....	52
III.3. Processus du TDM.....	54
III.3.1. La phase pré-analytique.....	55
III.3.2. La phase analytique	57
III.3.3. La phase post analytique.....	59
III.4. Suivi thérapeutique des antiépileptiques.....	60

III.5. Protocole de suivi des deux antiépileptiques (Carbamazépine et Acide valproïque)	62
III.5.1. Prélèvement, transport et conservation.....	62
III.5.2. Techniques analytique	62
III.6. Interactions médicamenteuses	67
PARTIE PRATIQUE	68
Chapitre V PRESENTATION DE L'ETUDE.....	69
V.1. Matériels et méthodes	71
V.1.1. Population étudiée	71
V.1.2. Recueil des informations	71
V.1.3. Paramètres étudiés.....	72
V.1.4. Prélèvement et conservation	72
V.1.5. Dosage plasmatique des antiépileptiques	73
Chapitre VI RESULTATS	77
VI.1. Echantillon analysé.....	78
VI.2. Caractéristiques de la population générale	81
VI.2.1. Répartition des malades en fonction du sexe.....	81
VI.2.2. Répartition des malades en fonction de l'âge	81
VI.2.3. Répartition des malades en fonction du poids	82
VI.3. Caractéristiques de l'épilepsie et du traitement.....	82
VI.3.1. Répartition en fonction de l'âge du diagnostic	82
VI.3.2. Répartition en fonction de la durée du traitement.....	83
VI.3.3. Répartition en fonction du type de thérapie	83
VI.3.4. Répartition en fonction du traitement antiépileptique.....	84
VI.3.5. Répartition en fonction de la stabilisation de la maladie.....	84
VI.3.6. Répartition en fonction de la durée de traitement et la stabilisation de l'épilepsie	85
VI.3.7. Répartition en fonction du type de la thérapie et de la stabilisation de la maladie	86
VI.3.8. Répartition selon l'âge et la stabilisation de la maladie	86
VI.3.9. Répartition des malades en fonction de la dose de médicament.....	87
VI.4. Paramètres biologiques	87
VI.4.1. Résultat du dosage plasmatique	90
VI.4.2. Etude de corrélation entre les concentrations plasmatiques thérapeutiques de l'acide valproïque et la stabilité de l'épilepsie	93
VI.4.3. Bilans hépatiques	93

Chapitre VII DISCUSSION	94
CONCLUSION	101
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	102
ANNEXE I.....	107
ANNEXE II.....	Erreur ! Signet non défini.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation schématique de la classification des crises épileptiques	6
Figure 2 : Enregistrement intracellulaire sur pièce de résection chirurgicale de cortex épileptique humain.	13
Figure 3 : Date de découverte des médicaments antiépileptiques.	21
Figure 4 : Action du Felbamate et du Topiramate sur le canal sodique.	23
Figure 5 : Mécanismes d'action des antiépileptiques au niveau de la synapse excitatrice glutamatergique	23
Figure 6 : Mécanismes d'action des antiépileptiques au niveau de la synapse inhibitrice GABAergique.	24
Figure 7 : Structure de la Carbamazépine.....	37
Figure 8 : Structure du Valproate.....	38
Figure 9 : Stratégie du traitement médical.....	43
Figure 10 : Courbe de la concentration sérique d'un antiépileptique après administration <i>per os</i>	51
Figure 11 : Répartition des concentrations plasmatiques en trois zones : inefficace, thérapeutique et toxique	52
Figure 12 : Principe de la méthode : Enzyme Multiplied Immunoassay Technic (EMIT). ..	64
Figure 13 : Principe de la méthode Cloned Enzyme Immuno Donor Assay (CEDIA).	65
Figure 14 : Principe de la méthode FPIA.	65
Figure 15 : Principe de la méthode Fluorescence immuno Assay (FIA).....	66
Figure 16 : Analyseur AxSYM (7A 69-20*).	73
Figure 17 : Répartition des malades selon le sexe.....	81
Figure 18 : Répartition des malades en fonction de l'âge.....	81
Figure 19 : Répartition des malades en fonction du poids.....	82
Figure 20 : Répartition des malades par classes en fonction de l'âge du diagnostic.	82
Figure 21 : Répartition des malades selon la durée de traitement.....	83
Figure 22 : Répartition des malades en fonction de la thérapie.	83
Figure 23 : Répartition des malades en fonction du traitement antiépileptique.	84
Figure 24 : Répartition des malades en fonction de la stabilisation de la maladie.	84
Figure 25 : Répartition des malades en fonction de la durée de traitement et la stabilisation de l'épilepsie.	85
Figure 26 : Répartition des malades en fonction du type de la thérapie et de la stabilisation de la maladie	86
Figure 27 : Répartition des malades en fonction de l'âge et la stabilisation de la maladie.....	86

Figure 28 : Répartition des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque selon l'intervalle thérapeutique.....	90
Figure 29 : Répartition des valeurs selon l'intervalle de la carbamazépine seuls et en association.	91
Figure 30 : Répartition des malades en fonction des concentrations plasmatiques du médicament.....	91
Figure 31 : Répartition des concentrations plasmatiques en fonction de l'âge.	92
Figure 32 : Répartition des malades en fonction des concentrations plasmatiques et la stabilité de l'épilepsie.....	92

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification des crises épileptiques	9
Tableau II : Principaux paramètres pharmacocinétiques des médicaments antiépileptiques	26
Tableau III : Indications thérapeutiques des antiépileptique.	29
Tableau IV : Principaux effets indésirables des antiépileptiques	31
Tableau V : Interactions pharmacodynamiques entre anticonvulsivants de 1ère génération.....	32
Tableau VI : Évolution des concentrations plasmatiques des anciens produits lorsque l'on rajoute un médicament de seconde génération	33
Tableau VII : Intoxications par les antiépileptiques.....	36
Tableau VIII : Informations obligatoires et supplémentaires lors d'une demande de TDM.	57
Tableau IX : Effets des associations médicamenteuses sur les taux plasmatiques des AE.....	67
Tableau X : Concentrations des calibrateurs de la carbamazépine et de l'acide valproïque AxSYM (7A 69-20*).	74
Tableau XI : Concentrations et plages des contrôles (QC1, QC2, QC3) de la carbamazépine AxSYM (7A 69-20*).....	74
Tableau XII : Concentrations et plages des contrôles (QC1, QC2, QC3) de l'acide valproïque AxSYM(7A 69-20*).	74
Tableau XIII : Précision du dosage de la carbamazépine AxSYM (7A 69-20*).....	76
Tableau XIV : Précision du dosage de l'acide valproïque AxSYM (7A 69-20*)....	76
Tableau XV : Spécificité du dosage de la carbamazépine et de l'acide valproïque AxSYM (7A 69-20*).....	77
Tableau XVI : Exactitude de correspondance de la Carbamazépine AxSYM vs TDx/TDxFLx.	78
Tableau XVII : Exactitude de correspondance de l'acide valproïque AxSYM vs TDx/TDxFLx.	78
Tableau XVIII : Caractéristiques individuelles des patients suivis dans le cadre de l'étude.	79
Tableau XIX : Répartition des malades en fonction de la dose d'acide valproïque (mg/jour).	87

Tableau XX : Répartition des malades en fonction de la dose de la Carbamazépine (mg/jour).....	87
Tableau XXI : Résultats des dosages plasmatiques et des bilans hépatiques chez les patients épileptiques.	88
Tableau XXII : Les antiepileptiques : DCI, forme galénique, dosage unitaire.	107

LISTE DES ABREVIATIONS

AE	Antiépileptique
AINS	Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
ALAT	Alanine Amino Transférase
AMPA	Acide N-méthyl-D-aspartique
ASAT	Aspartate Amino Transférase
AUC	Aire sous la courbe
BZ	Benzodiazépines
C0	Concentration résiduelle
C2	Concentration 2 heures après la prise orale
CBZ	Carbamazépine
CEDIA	Cloned Enzyme Immuno Donor Assay
CHU	Centre hospitalo Universitaire
Cmax	Concentration maximale
Cmin	Concentration minimale
CQ	Contrôles de qualité
CV	Coefficient de variation
DCI	Dénomination commune international
ECG	Electrocardiogramme
EDTA	Acide Ethylène Diamine Tétra acétique
EEG	Electroencéphalogramme
EGI	Epilepsie généralisée idiopathique
EGS/C	Epilepsie généralisée symptomatique/ cryptogénique
EIA	Enzymo Immuno Assay
EME	Etat de mal épileptique
EMIT	Enzyme Multiplied Immunoassay Technic
EP	Epilepsie partielle
EPI INFO	Epidemiology Information
ETH	Ethosuximide
FBM	Felbamate
FFRE	Fondation Française pour la Recherche sur l'Épilepsie
FIA	Fluorescence Immuno Assay.
FNS	Formule Numeration Sanguine
FOS	Fosphénytoïne
FPIA	Fluorescence Polarisation Immuno Assay
GABA	Acide gamma-aminobutyrique
GBP	Gabapentine
GC	Chromatographie Gazeuse
GC-MS	Gaz chromatography – Mass spectrometry
GVG	Vigabatrin
HPLC	Liquide A Haute Performance

IATDMCT	International Association for Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology
IBE	International Bureau for Epilepsy
ILAE	Internationale Ligue Anti Epilepsy
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LC-MS	Liquid Chromatography–Mass Spectrometry
LCMS/MS	Liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry
LTG	Lamotrigine
MAE	Médicament antiépileptique
mL	Millilitre
NCCLS	National Comity Clinical Laboratory Standards
NMDA	N-methyl-D-aspartate
OXC	Oxcarbamazépine
PAL	Phosphatase Alcaline
PB	Phénobarbital
PDS	Paroxysmal dépolarisation shift
Pg	Picogramme
PHT	Phénytoïne
SD	Série de dosage
SNC	Système nerveux central
SPECT	Tomographie à émission mono photonique
STP	Suivi Thérapeutique Pharmacologique
t/min	Tour par minute
TDM	Therapeutique Drug Monitoring
TEP	Tomographie à émission de positon
TGB	Tiagabine
UV	Ultraviolet
VPA	Acide valproïque
µg	Microgramme
µL	Microlitre

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

**Chapitre I PHYSIOPATHOLOGIE DE
L'ÉPILEPSIE**

I.1. Historique de l'épilepsie

Le mot épilepsie vient du verbe grec « epilambanein » qui signifie « criser ou attaquer par surprise ». L'épilepsie est depuis les temps anciens considérée par les populations comme une maladie surnaturelle témoignant de la colère des dieux à travers un individu (L'oiseaux, 1981). Une tablette Babylonienne datant d'au moins 2000 ans avant J.-C, décrit les différentes crises épileptiques et associe chaque type de crise au non d'un esprit ou d'un dieu malfaisant. Au Ve siècle avant J.C, Hippocrate, dans un traité titré « la maladie sacrée » a donné la première explication naturelle des crises épileptiques ; il écrivait que le sacré « *Movbus divinus* » témoin du courroux des dieux ne lui paraît avoir « rien de plus divin ni de plus sacré que les autres maladies ni dans sa nature ni dans sa source ». Hippocrate voyait dans l'épilepsie non une maladie sacrée, mais un dérèglement cérébral (OMS, 2001).

Pendant les 20 siècles suivant la théorie d'Hippocrate ; ce sont les conceptions surnaturelles qui ont prévalu. L'idée d'épilepsie comme dérèglement cérébral n'a commencé à prendre racine qu'aux XVIIIe et XIXe siècles de notre ère. Ainsi, « Le traité de l'épilepsie » de TISSOT en 1770 constitue l'une des premières approches scientifiques de la maladie ; une approche dont l'originalité et la modernité demeurent remarquables : « pour produire l'épilepsie, il faut nécessairement deux choses : premièrement une disposition du cerveau à entrer en contraction plus aisément qu'en santé, deuxièmement, une cause d'irritation qui met en action cette disposition » (Genton, 1996).

Au XIXe siècle, l'œuvre du neurologue Britannique John Hughlings Jackson domine la littérature épileptologique ; on lui doit notre conception moderne de la physiopathologie de l'épilepsie. Les premiers essais thérapeutiques à base de bromure ont lieu à la même époque.

CHAPITRE I : PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ÉPILEPSIE

Au XXe siècle, l'essor des technologies médicales fut d'un apport remarquable dans la connaissance de l'épilepsie tant sur le plan diagnostique que thérapeutique :

- En 1912, Hauptman a introduit le Phénobarbital ; puis Merrit et Putman ont utilisé la Phénytoïne en 1938 dans le traitement des épileptiques ;
- L'introduction de l'électroencéphalogramme (EEG) en 1929 par Hans Berger et les travaux de Gibbs, Lennox et Gastaut ont permis une approche nouvelle dans la compréhension et le diagnostic de l'épilepsie ;
- Dans les années 50, Penfield et Jaspers améliorent la thérapeutique en y introduisant la chirurgie. L'électrocorticographie peropératoire a permis de dresser une véritable carte anatomo-fonctionnelle du cerveau humain.
- Plus récemment des progrès dans la nosographie des crises ont été réalisés par Henri Gastaut et l'école de Marseille dont les travaux inspirent l'ILAE (Snow, 1994).
- En 1989 fut créée une classification syndromique de l'épilepsie.

L'épilepsie est une maladie universelle, au sens où elle ne fait aucune distinction entre les classes sociales ou les régions du monde. Le degré d'intelligence n'est pas en cause. L'histoire est riche d'épileptiques célèbres, parmi lesquels Jules César, Dostoïevski, Van Gogh, Flaubert, Nobel ou encore Napoléon.

Aujourd'hui encore, la vie d'un épileptique porte un lourd tribut à cette symbolique chargée, double héritage d'un passé mêlé d'une composante irrationnelle, irréductible aux yeux de certains et d'une expression clinique de la grande crise impressionnante qui provoque trop souvent effroi et stupeur.

I.2. Définition

L'Internationale Ligue Anti Epilepsy (ILAE) et l'International Bureau for Epilepsy (IBE) ont mis au point une définition consensuelle des termes crise épileptique et épilepsie.

I.2.1. La crise épileptique

C'est la survenue transitoire brève et brutale de signes et/ou symptômes dus à une activité anormale excessive ou synchrone des neurones cérébraux. Elle résulte de décharges électriques excessives dans un groupe de cellules cérébrales. Ces décharges peuvent se produire dans une seule partie du cerveau (crises partielles) ou se propager aux différentes autres parties (crises généralisées).

Les crises peuvent varier en intensité, allant de brèves pertes d'attention ou de petites secousses musculaires à des convulsions sévères et prolongées. Leur fréquence est également variable, de moins d'une fois par an à plusieurs fois par jour.

I.2.2. L'épilepsie

Se caractérise par des crises récurrentes se manifestant par de brefs épisodes de tremblements involontaires touchant une partie ou l'ensemble du corps. Elles s'accompagnent parfois d'une perte de conscience et du contrôle de la vessie et de l'évacuation intestinale.

Dans ce cas, l'atteinte cérébrale est due à une prédisposition persistante à la production de crises épileptiques.

Une crise unique ne signe pas l'épilepsie (jusqu'à 10% de la population mondiale en a une au cours de la vie). La maladie se définit par la survenue d'au moins deux crises spontanées (ILAE, 2005).

I.3. Classification

Les bases de la classification des syndromes épileptiques sont constituées par deux axes : symptomatologique et étiopathogénique.

I.3.1. Classification symptomatologique

Elle se fait selon les manifestations cliniques. En effet, l'analyse électro clinique des crises permet de distinguer *les crises partielles*, dans lesquelles la décharge épileptique a un début focal et unilatéral et *les crises généralisées*, où la décharge épileptique est d'emblée bilatérale, synchrone et symétrique. Les différentes symptomatologies de l'épilepsie sont représentées dans la **figure 1**.

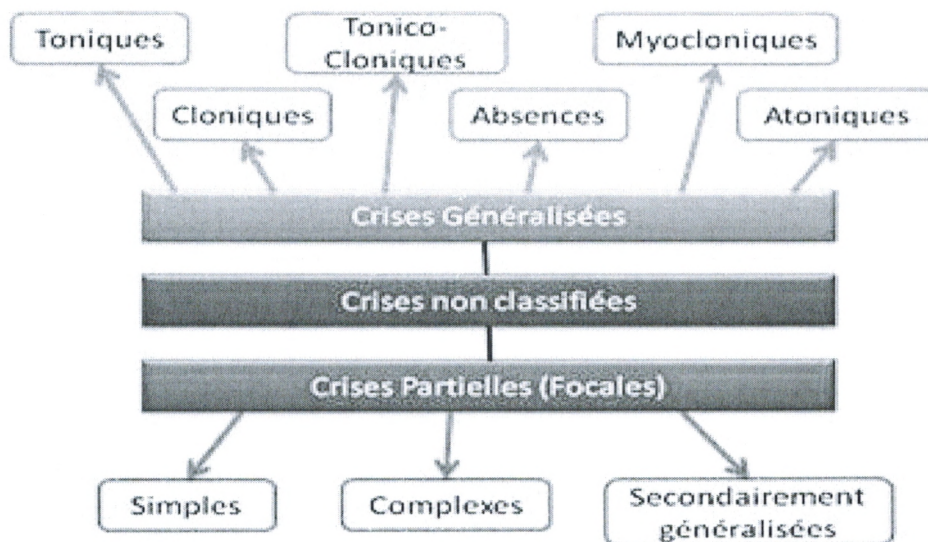


Figure 1 : Représentation schématique de la classification des crises épileptiques (Alvarez, 2004).

I.3.1.1. Les crises partielles

Ces crises sont présentes chez au moins 60% des épileptiques, elles impliquent une région anatomiquement ou fonctionnellement bien délimitée. Ainsi les symptômes

CHAPITRE I : PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ÉPILEPSIE

seront en étroite corrélation avec la zone de la décharge épileptique. Ils peuvent être d'ordre moteur, sensitif, végétatif, psychique, dysphasique ou encore dysmnésique. La décharge peut s'étendre sur plusieurs zones corticales différentes, donnant ainsi naissance à d'autres symptômes (Alvarez, 2004).

La classification internationale des crises d'épilepsie distingue les crises partielles simples et complexes, en fonction de l'état de conscience (Cambier, 2004).

Cependant, l'intérêt de cette distinction est discuté car l'appréciation du niveau réel de la conscience durant certaines crises est souvent difficile. Ainsi, on a :

A. Les crises partielles simples

Sans altération de la conscience, comportant :

- Les crises motrices ;
- Les crises sensitives ;
- Les crises sensorielles ;
- Les formes mixtes.

B. Les crises partielles complexes

Avec altération de la conscience. Elles peuvent être très différentes selon les manifestations qui accompagnent les troubles de la conscience : troubles mnésiques, automatismes moteur, hallucinations, troubles végétatifs (tachycardie, frissons...).

C. Crise partielle secondairement généralisée

Caractérisée par un début partiel puis généralisation à l'ensemble du cortex (Jouvent, 2010).

I.3.1.2. Les crises généralisées

Contrairement aux crises partielles, les crises généralisées sont caractérisées par :

- Une décharge paroxystique intéressant les deux hémisphères cérébraux. Aucun signe ne permet de localiser une région précise de l'épilepsie;
- Une perte de connaissance (sauf dans les crises myocloniques) ;
- L'absence de signes annonciateurs, ce qui rend la prévision des crises difficile.

On distingue :

CHAPITRE I : PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ÉPILEPSIE

A. Les crises tonico-cloniques ou de « grand mal »

Elles se divisent en trois phases. Au début, il y a une phase tonique, dans laquelle le patient perd brusquement connaissance, se raidit et chute. De plus, à cause de la contracture de la musculature respiratoire, il y a une apnée, qui peut provoquer une cyanose. Après quelques secondes, survient la phase clonique caractérisée par des secousses rythmiques des quatre membres qui durent généralement moins de quelques minutes. Durant cette phase, il peut y avoir une morsure de la langue, des pertes d'urines ou encore des pertes de selles. L'obnubilation et une respiration bruyante marquent la phase résolutive. Ensuite, le patient s'endort généralement (Bear, 2007).

B. Les crises cloniques

Elles se caractérisent par des secousses cloniques rythmiques, plus ou moins régulières et généralisées. Un déficit moteur, régressif en quelques heures, est habituel après la crise.

C. Les crises myocloniques

Elles consistent en des secousses musculaires violentes, toujours brèves, bilatérales, plus ou moins rythmées et répétitives. Elles touchent préférentiellement les membres supérieurs; les objets tenus dans la main sont alors projetés ou lâchés au moment de la crise. Elles peuvent également toucher les membres inférieurs, impliquant ainsi la chute de la personne. Ce sont les seules crises d'emblée généralisées qui ne s'accompagnent pas d'altération de la conscience.

D. Les crises toniques

Elles se caractérisent par une contracture musculaire soutenue, s'installant brutalement ou progressivement. Le spasme commence généralement dans la musculature du cou, puis s'étend à la face, aux muscles respiratoires et enfin à la musculature abdominale. Souvent, il touche également les muscles proximaux des membres. Les crises toniques sont souvent responsables de chutes pouvant avoir des conséquences importantes.

E. Les crises atoniques

Elles se manifestent par une diminution ou une abolition du tonus musculaire. Lorsqu'elles sont brèves, elles peuvent se limiter à la tête qui chute brusquement en

CHAPITRE I : PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ÉPILEPSIE

avant. Si elles touchent les muscles posturaux, elles entraînent une chute brutale. Les crises atoniques peuvent également durer plus longtemps. Dans ce cas, le sujet reste immobile à terre avec une perte de connaissance.

F. Les absences ou « petit mal »

Elles se manifestent par une altération de la conscience plus ou moins brève (10 secondes en moyenne), isolée ou associée à d'autres symptômes. Ce type de crise se retrouve principalement chez les enfants. Si l'altération de la conscience est isolée, on parle d'*absences simples*, dans le cas contraire on parle d'*absences complexes*.

Le **tableau I** regroupe la classification des crises épileptiques par ILAE (2005).

Tableau I : Classification des crises épileptiques proposée par ILAE (2005).

Les crises généralisées (25%)	Les crises partielles (75%)
Absences (petit mal)	Crises partielles simples
Crises myocloniques	Crises partielles complexes
Crises cloniques	Crises partielles secondairement généralisées
Crises toniques	
Crises tonico-cloniques	
Crises atoniques	

L'imprévisibilité des crises peut rendre la vie difficile. Néanmoins certaines personnes apprennent à ressentir l'approche d'une crise et peuvent s'organiser en conséquence.

Certaines crises peuvent sembler effrayantes ou spectaculaires pour l'observateur. En revanche, suite à une crise, le patient ne souffre généralement pas et peut même ne pas s'en souvenir. Il peut avoir mal à la tête, se sentir confus et avoir besoin de repos.

I.3.2. Classification étiopathogénique

Dans cette classification, deux facteurs doivent être pris en compte : le facteur génétique, prédominant dans les épilepsies primaires, et le facteur lésionnel. Toutefois, l'opposition entre ces deux facteurs doit être nuancée, car certaines lésions épileptogènes relèvent d'une maladie génétique (sclérose tubéreuse de Bourneville, maladie de Lfora...), et pour une lésion acquise semblable, les individus ne sont pas égaux devant le risque épileptique, d'où le concept de seuil épileptogène héréditaire (Cambier, 2004).

CHAPITRE I : PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ÉPILEPSIE

La plupart des épilepsies mono géniques sont liées à des pathologies de canaux ioniques :

- Canaux sodiques dans le syndrome d'épilepsie généralisée associée à des convulsions fébriles ;
- Récepteurs GABA dans certaines formes d'épilepsies généralisées associées à des convulsions fébriles ;
- Canaux potassiques dans les convulsions néonatales familiales bénignes ;
- Récepteurs nicotiniques dans l'épilepsie frontale nocturne autosomique.

Les gènes identifiés pourraient également être impliqués dans des épilepsies plus communes, à hérédité multi génique, en combinaison avec d'autres gènes qui restent à découvrir.

L'axe étiologique regroupe :

I.3.2.1. Les épilepsies idiopathiques

Elles surviennent indépendamment de toute lésion cérébrale. Elles sont généralement dues à une prédisposition génétique, réelle ou présumée. C'est le cas de :

- L'épilepsie myoclonique juvénile ;
- L'épilepsie bénigne, l'absence et le syndrome des convulsions fébriles chez l'enfant ;
- L'épilepsie idiopathique de type grand mal ;
- L'épilepsie nocturne autosomique dominante du lobe frontal.

I.3.2.2. Les épilepsies symptomatiques

Résultent d'une lésion structurelle diffuse ou focale, évolutive ou fixée, du système nerveux central (traumatisme crânien, accident vasculaire cérébrale, alcool, infections,...).

I.3.2.3. Les épilepsies crypto géniques

Elles sont présumées symptomatiques, de cause indéterminée qui échappe aux moyens d'investigation. Elles sont dans la majorité des cas symptomatiques d'une encéphalopathie sous-jacente, acquise ou génétique. Elles comprennent divers

CHAPITRE I : PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ÉPILEPSIE

syndromes dont la gravité tient à leur association à d'autres troubles neurologiques, cognitifs ou moteurs (Alvarez, 2004). On distingue trois syndromes:

- ↳ **Le syndrome de West** : affection grave touchant le nourrisson avant 1 an, caractérisée par des spasmes, des troubles psychomoteurs avec un retard du développement intellectuel, et un EEG montrant une hypersyndrome typique. L'enfant garde des séquelles neurologiques sévères.
- ↳ **Le syndrome de Lennox-Gastaut** : affection grave touchant les jeunes enfants de 2 à 6 ans. On retrouve des crises généralisées toniques ou des absences pluriquotidiennes et des troubles intellectuels. L'EEG entre deux crises est également typique. L'enfant garde habituellement des séquelles neurologiques plus ou moins sévères. Cependant, des cas rares peuvent évoluer sans séquelles.
- ↳ **Le syndrome de Landau-Kleffner** : dominé par une aphasie acquise, parfois associée à une véritable agnosie auditive. L'épilepsie ne confère pas de gravité à ce syndrome. En effet, les crises, partielles ou généralisées, sont au second plan et les anomalies de l'EEG sont variables, pouvant réaliser le syndrome des pointes-ondes continues du sommeil. Le pronostic est fonction des séquelles aphasiques (Cambier, 2004).

Les épilepsies non lésionnelles, en particulier frontales et temporales, autrefois taxées de cryptogénique, peuvent être d'origine purement génétique, liées à un désordre moléculaire. En effet, de nouveaux syndromes épileptiques familiaux ont été décrits, et des mutations ont été mises en évidence pour certains d'entre eux par des généticiens.

I.3.2.4. Cas particulier de l'état de mal épileptique

L'extrême variabilité des formes cliniques de l'EME et de leur pronostic souligne l'impossibilité de donner une définition univoque. Une définition opérationnelle paraît actuellement plus souhaitable. Il s'agit d'une condition dans laquelle l'activité épileptique persiste 30 min ou plus, responsable de manifestations cliniques diverses, et regroupant des caractéristiques physiopathologiques, anatomiques et étiologiques très variables (Shorvon, 1994).

La classification des états de mal épileptique dépend du type de crise qui survient. Ainsi, on retrouve des états de mal tonico-cloniques, toniques ou cloniques.

CHAPITRE I : PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ÉPILEPSIE

L'EME est effectif et nécessite une prise en charge spécifique dès que la durée de la condition épileptique est anormalement prolongée et expose à un risque vital ou fonctionnel (Tenaillon, 1995).

I.4. Physiopathologie de l'épilepsie

Les mécanismes impliqués dans l'épilepsie sont complexes et multiples. L'hyperexcitabilité et l'hyper synchronie neuronales observées au cours de l'EME ne sont que l'exagération des anomalies existant lors d'une crise d'épilepsie (Jallon, 1999)

Trois hypothèses mettent en jeu trois processus:

- Un déséquilibre entre le système excitateur et inhibiteur synaptique : par excès d'activité excitatrice des neurotransmetteurs (Glutamate, Aspartate), ou un déficit de l'activité inhibitrice du GABA ;
- L'effet des facteurs extra synaptiques : modification des concentrations ioniques extracellulaires en ions Ca^{++} , K^+ , Mg^{++} ,...;
- Des modifications des réseaux neuronaux en rapport avec des phénomènes de plasticité neuronale.

I.4.1. Déroulement d'une crise épileptique

I.4.1.1. Initiation de la décharge épileptique

La dépolarisation massive paroxystique (*Paroxysmal depolarisation shift : PDS*), génère des bouffées de potentiels d'action (*Burst*) au sein d'une population de neurones. Ces PDS que l'on peut enregistrer sur des cellules nerveuses inaccessibles dans la pratique courante, s'expriment pour le clinicien sous la forme de « *pointe* » sur l'EEG d'un patient épileptique. Après la phase de dépolarisation massive, il apparaît une forte hyperpolarisation. Ce phénomène est plus marqué dans les cellules avoisinantes, ce qui permettrait « d'encercler » la décharge et ainsi, d'éviter qu'elle ne se propage et ne se répète immédiatement (Genton, 1996).

La **figure 2** montre l'enregistrement intracellulaire sur pièce de résection chirurgicale de cortex épileptique humain.

CHAPITRE I : PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ÉPILEPSIE

Selon un des modèles, les neurones hyperexcitables qui produisent beaucoup de PDS, seraient au centre de ce que l'on appelle le *foyer épileptique*. Entourant ce centre, se trouve une zone de cellules hyper polarisées.

Pour expliquer l'origine de ces PDS, il existe deux hypothèses :

- La première est *l'hypothèse neuronale*, qui s'explique par un trouble des canaux ioniques, entraînant des troubles d'équilibre de la perméabilité membranaire ;
- La deuxième est *l'hypothèse synaptique*, qui s'expliquerait par des potentiels post-synaptiques excitateurs géants. Selon cette hypothèse, le comportement du neurone serait normal ou peu altéré.

Chez l'épileptique, on retrouve ces manifestations électriques entre les crises (anomalies inter critiques), sans pour autant qu'il y ait des symptômes. En effet, normalement la propagation des potentiels d'action répétitifs est prévenue par l'intégrité de l'hyperpolarisation suivant le PDS et l'existence d'une zone environnante d'inhibition créée par des neurones inhibiteurs.

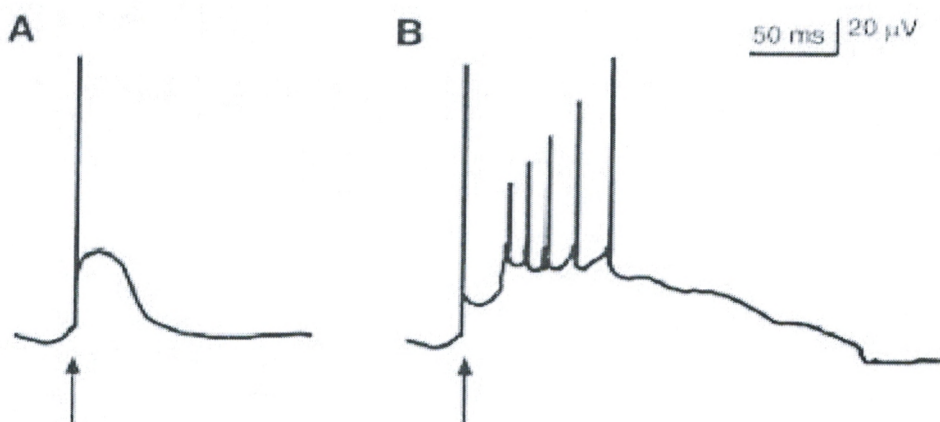


Figure 2 : Enregistrement intracellulaire sur pièce de résection chirurgicale de cortex épileptique humain.

En A : neurone avec potentiel d'action unique. En B : neurone hyperexcitable épileptique : la stimulation électrique entraîne une bouffée de potentiels d'action répétitifs (Schwarzkröin, 1987).

I.4.1.2. Propagation de la décharge épileptique

Au cours d'une activation suffisante, il y a un recrutement des neurones environnants. En effet, s'il y a une mobilisation d'un nombre suffisant de neurones, le système inhibiteur entourant « le foyer » s'épuise, permettant ainsi la synchronisation et la propagation de la décharge épileptique aux structures avoisinantes, à travers des connexions corticales locales ou à des zones plus éloignées, par le biais des fibres commissurales.

Les symptômes dépendent de la zone corticale touchée par la décharge épileptique. Par exemple, si la décharge se propage à travers le cortex sensitif, le sujet atteint percevra des paresthésies (picotements, fourmillements...).

I.4.1.3. Fin de la décharge épileptique

Plusieurs mécanismes peuvent arrêter la décharge. Parmi eux, l'accumulation des déchets cellulaires des astrocytes (cellules de soutien des neurones) secondaires à la crise et qui ont un rôle dans la recapture du potassium et enfin le rôle des neurotransmetteurs inhibiteurs (Alvarez, 2004).

I.4.2. Conséquences de l'EME

Les EME convulsifs entraînent en quelques minutes des modifications systémiques et cérébrales susceptibles d'induire des lésions neuronales rapidement irréversibles. La gravité de ces modifications et l'importance de leur retentissement dépend de la durée de l'EME. On distingue ainsi deux phases :

- **Phase I ou phase de compensation** : se caractérise par une augmentation du métabolisme cérébral couverte par une élévation du débit sanguin cérébral et de l'apport énergétique (glucose et O₂). Les modifications métaboliques et hémodynamiques préviennent la dette en O₂ cérébral ;
- **Phase II ou phase de décompensation** : elle apparaît lorsque l'EME se prolonge au-delà de 30 à 60 min. La persistance des crises motrices conduit à une augmentation croissante des besoins métaboliques cérébraux ne pouvant plus être compensés par les modifications de la phase I. L'autorégulation cérébrale disparaît et le débit sanguin cérébral devient dépendant de la pression artérielle. Il peut alors apparaître une ischémie cérébrale aboutissant, par le biais des classiques cascades métaboliques, à la mort cellulaire.

CHAPITRE I : PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ÉPILEPSIE

La mort des cellules neuronales des zones vulnérables (hippocampe, thalamus, néocortex) peut induire des séquelles permanentes suivant les EME, tels que le déficit neurologique, cognitif ou même une épilepsie secondaire par réorganisation synaptique.

L'excitotoxicité apparaît comme un processus physiopathologique univoque de mort neuronal. En effet, la libération des acides aminés excitateurs et l'activation des récepteurs du glutamate provoque l'accumulation excessive de calcium ionisé intracellulaire. Ainsi, sur le plan thérapeutique, la prévention des lésions neuronales secondaires aux EME pourrait faire appel aux antagonistes des récepteurs des neurotransmetteurs (NMDA) et/ou aux bloqueurs des canaux calciques. Cependant, cette voie de recherche reste encore expérimentale et n'a pas encore reçu d'application clinique.

I.5. Diagnostic

Le diagnostic de l'EME repose sur l'association des signes cliniques neurologiques et des signes électriques. Il existe autant de variétés sémiologiques d'EME que de crises épileptiques (Gastaut, 1967).

Chez un patient présentant des crises convulsives, (épilepsie non compliquée, situation d'urgence, impossibilité de se référer rapidement à un spécialiste), le médecin généraliste prescrit le plus souvent un premier bilan diagnostique et un traitement antiépileptique.

C'est l'apparition des critères de gravité qui permet d'évoquer le diagnostic d'épilepsie grave. La confirmation diagnostique de l'épilepsie grave et son évaluation sont du ressort d'un médecin spécialiste.

I.5.1.1. Bilan initial

A. Facteurs d'orientation

- Antécédents personnels et/ ou familiaux d'épilepsie ;
- Âge de début de crises ;
- Interrogatoire soigneux recherchant ;
 - La description des crises : L'épilepsie et les syndromes épileptiques sont extrêmement polymorphes, et varient en fonction de l'âge. Certaines

CHAPITRE I : PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ÉPILEPSIE

manifestations épileptiques sont difficiles à reconnaître, en particulier, chez le nourrisson. Des manifestations brèves, stéréotypées et répétitives doivent attirer l'attention ;

- Un épisode neurologique antérieur éventuellement oublié ;
- La présence de facteurs déclenchant ;
- La fréquence et l'horaire des crises (Dègla, 1998).

B. Examen neurologique

L'examen neurologique doit être complet et fait par un neuropsychologue afin de rechercher les symptômes et les signes cliniques. Il doit comporter une évaluation du développement cognitif et comportemental. L'examen clinique peut être, selon les cas, complété par un examen psychomoteur et orthophonique.

C. Examens para cliniques

Le diagnostic d'épilepsie et du syndrome épileptique est électro clinique. A partir du type du syndrome épileptique découlent des implications pronostiques et thérapeutiques (Haute Autorité de Santé, 2007).

C.1. Électroencéphalogramme (EEG)

- L'EEG est indispensable pour le diagnostic de l'épilepsie ou du syndrome épileptique. Il sera éventuellement répété selon la nécessité ou en cas de doute diagnostique ;
- Dans la majorité des épilepsies graves, des explorations plus complètes sont réalisées (EEG de sieste, de nuit, EEG ambulatoire, polygraphies, EEG vidéo continu et le stéréo EEG).

C.2. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

- L'IRM est un examen d'imagerie indispensable et est le plus performant pour préciser le diagnostic étiologique. L'IRM est parfois répétée dans le cadre d'une épilepsie grave (par exemple dans le suivi de l'évolution d'une lésion cérébrale) ;
- Les examens d'IRM fonctionnelle, tomographie à émission monophotonique (SPECT), tomographie à émission de positon (TEP), etc., sont parfois nécessaires, notamment en préparation à la chirurgie.

CHAPITRE I : PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ÉPILEPSIE

C.3. Examens biologiques

Aucun examen biologique n'est pratiqué systématiquement. Ils dépendent du contexte clinique.

C.4. Examens métaboliques et génétiques

Ils sont souvent nécessaires dans l'enquête étiologique d'une épilepsie grave, particulièrement chez l'enfant.

C.5. Bilan neuropsychologique

Le bilan neuropsychologique réalisé par des psychologues spécialisés est une part essentielle du bilan d'une épilepsie grave. L'évaluation initiale et le suivi post thérapeutique doivent comprendre une analyse globale de l'intelligence et des aptitudes cognitives, une étude spécifique des fonctions instrumentales, la recherche de troubles de l'attention et de la personnalité. Chez l'enfant, le suivi neuropsychologique permet l'orientation de la rééducation cognitive.

I.5.1.2. Annonce du diagnostic

C'est une étape essentielle, dont les modalités conditionnent la qualité de la prise en charge, le suivi, l'accompagnement et le soutien psychologique tout au long de la maladie.

L'annonce du diagnostic au malade et/ou à ses parents se fait selon les recommandations suivantes :

- *Qui ?* Le neurologue ou neuro-pédiatre traitant qui doit annoncer le diagnostic ;
- *Quand ?* Lorsque le diagnostic est établi ;
- *Comment ?* Il faut prévoir un temps suffisant, une écoute et la possibilité d'un deuxième entretien.

L'information porte sur un projet individuel de prise en charge, et un accompagnement des éventuelles conséquences éducatives et socioprofessionnelles. En effet, le médecin a une obligation légale d'informer son patient des risques lors d'une grossesse et d'échec de la contraception chez les femmes, ainsi que les dangers de baignade non accompagnée, la conduite d'automobiles,...

Il est utile de remettre au patient et au médecin traitant un document écrit mentionnant le diagnostic et les explorations réalisées.

I.6. Traitement de l'épilepsie

I.6.1. Traitement symptomatique par les antiépileptiques (AE)

Dans la majorité des cas, le traitement symptomatique est le seul possible. Il a pour but de mettre le malade à l'abri des crises et de lui assurer les conditions d'une vie sociale aussi normale que possible. Il repose sur des médicaments antiépileptiques dont aucun n'est dépourvu d'effets secondaires.

De nombreux antiépileptiques sont disponibles pour contrôler les crises. Le rôle du médecin est de choisir un médicament antiépileptique adapté à la forme de l'épilepsie, de contrôler la tolérance et la compliance et d'ajuster la posologie (Cambier, 2004).

Les différents traitements antiépileptiques sont détaillés dans le **chapitre II**.

I.6.2. Traitement chirurgical

Lorsque les crises ne peuvent être contrôlées malgré la prise régulière de médicaments, le neurologue peut dans certains cas et après des examens spécifiques envisager une **intervention chirurgicale** sur la zone du cerveau responsable des crises.

Une autre méthode, développée ces dernières années, est la **stimulation du nerf vagale** par un stimulateur implanté au niveau du thorax. Elle peut s'avérer efficace pour certaines épilepsies dites "réfractaires" (van Rijckevorsel, 2005).

Chapitre II LES ANTIPEPILEPTIQUES

II.1. Définition

Les médicaments antiépileptiques (AE), encore appelés « anticonvulsivants », appartiennent à des classes chimiques diverses. Leurs effets pharmacologiques sont nombreux et propres à chaque type de molécule. Les antiépileptiques sont efficaces dans le contrôle de la survenue des crises convulsives chez 50 à 80% des patients mais présentent des effets secondaires fréquents (Marquet, 2004).

Les caractéristiques de l'antiépileptique idéal sont bien identifiées (Thomas, 2004):

- Rapport efficacité/tolérance élevé ;
- Absorption rapide et totale après prise orale ;
- Relation linéaire du rapport dose/taux plasmatique ;
- Faible liaison aux protéines plasmatiques ;
- Grand volume de distribution et petit volume d'élimination ;
- Absence du pouvoir inducteur hépatique et des métabolites actifs;
- Demi-vie longue autorisant une prise quotidienne unique ;
- Disponibilité d'une forme injectable.

Malheureusement, aucun des médicaments, actuellement disponibles, ne réunit l'ensemble de ces critères.

II.2. Historique

Ces dernières années, de plus en plus d'antiépileptiques ont été découverts s'ajoutant aux AE de première génération approuvés par les organismes de la réglementation aux Etats-Unis et en Europe et qui sont : le Phénobarbital, la Phénytoïne, l'Ethosuximide, la Carbamazépine et le Valproate. Ceci a permis aux patients et aux médecins d'avoir de nombreuses options pour le traitement des épilepsies (Arzimanoglou et al, 2010 ; Schmidt, 2009 ; Smith, 2007).

En effet, depuis 1991, le programme de développement des AE a contribué à la réussite du développement de plusieurs médicaments, cliniquement efficaces, pour le traitement symptomatique de l'épilepsie et dont la tolérance et la pharmacocinétique sont meilleures (Bialer, 2010).

CHAPITRE II: LES ANTIÉPILEPTIQUES

Il s'agit notamment du Felbamate, la Gabapentine, la Lamotrigine, le Topiramate, la Tiagabine, le Lévétiracétam, le Zonisamide et l'Oxcarbazépine qui font partie de la nouvelle génération des antiépileptiques avec les autres nouveaux médicaments : Prégabaline, Rufinamide et Lacosamide découverts récemment. La **figure 3** représente les différents AE selon leur date de découverte.

Chacun de ces AE est indiqué spécifiquement dans le traitement de l'épilepsie mais malgré le succès apparent du processus de découverte, un besoin important persiste pour rendre plus efficaces et moins toxiques les AE particulièrement pour 30% des patients dont les crises restent réfractaires aux médicaments actuellement disponibles.

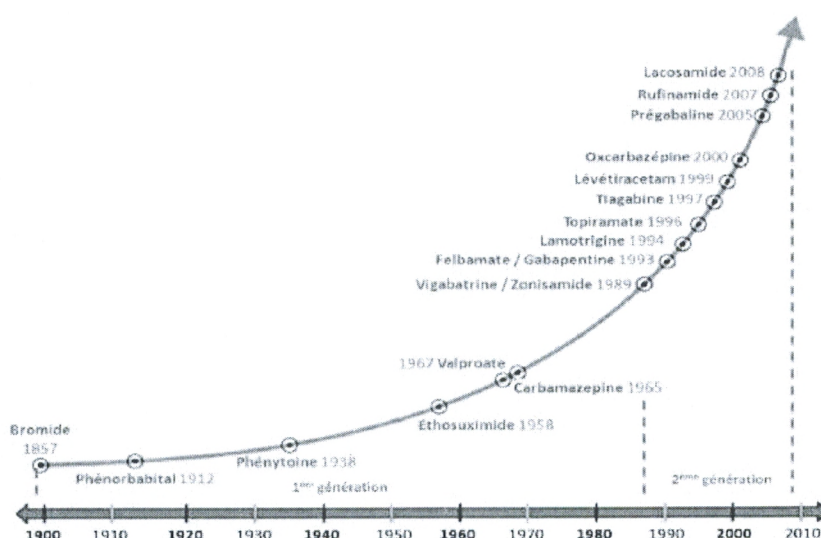


Figure 3 : Date de découverte des médicaments antiépileptiques (Arzimanoglu, 2010).

Les AE existent sous différentes formes galéniques commercialisées, ils sont répertoriés dans **Annexe I**.

II.3. Classification

Il existe plusieurs classifications des médicaments antiépileptiques :

II.3.1. Classification Selon l'ordre chronologique d'apparition

Cette classification est représentée dans la **figure 3**.

II.3.2. Classification selon l'efficacité

Dans cette classification, on distingue :

II.3.2.1. Les antiépileptiques majeurs

Ils suppriment la majorité des crises lorsqu'ils sont employés seuls (en monothérapie).

Exemples : Phénobarbital, Phénytoïne, Valproate... (Smith, 2007).

II.3.2.2. Les antiépileptiques mineurs

Ils peuvent agir seuls mais ils sont plus efficaces en association (poly thérapie).

Exemples : Vigabatrin, Lamotrigine...

II.4. Mécanismes d'action et effets pharmacologiques

Quatre mécanismes d'action principaux sous-tendent l'effet pharmacologique bénéfique des anticonvulsivants (Grima, 2006) :

II.4.1. Blocage des canaux sodiques voltage-dépendants

Lors de crises épileptiques, il y a une large dépolarisation paroxystique des neurones au niveau du foyer épileptique qui a pour effet la génération d'un terrain de potentiels d'action transmis le long des neurones. Cette dépolarisation prolongée peut être générée par la stimulation des canaux calciques et sodiques voltages dépendant (Holmes, 2008). Cet effet est représenté dans la **figure 4**.

La dépolarisation est suivie d'une hyperpolarisation générée par les courants passant à travers les canaux ioniques tels que les canaux K^+ mais aussi par le GABA.

Durant une crise épileptique, les neurones subissent une dépolarisation prolongée sans repolarisation suivante entraînant des rafales continues et rapides de potentiels d'actions se propageant à d'autres neurones.

En effet, la Carbamazépine, Felbamate, Lacosamide, Lamotrigine, Oxcarbamazépine, Phénytoïne, Rufinamide, Topiramate, Valproate et Zonisamide, ont un effet inhibiteur sur le canal sodique voltage dépendant pour atténuer la dépolarisation et donc la libération vésiculaires de neurotransmetteurs (Bialer, 2010; Rogawski, 2004).

CHAPITRE II: LES ANTIPEPILEPTIQUES

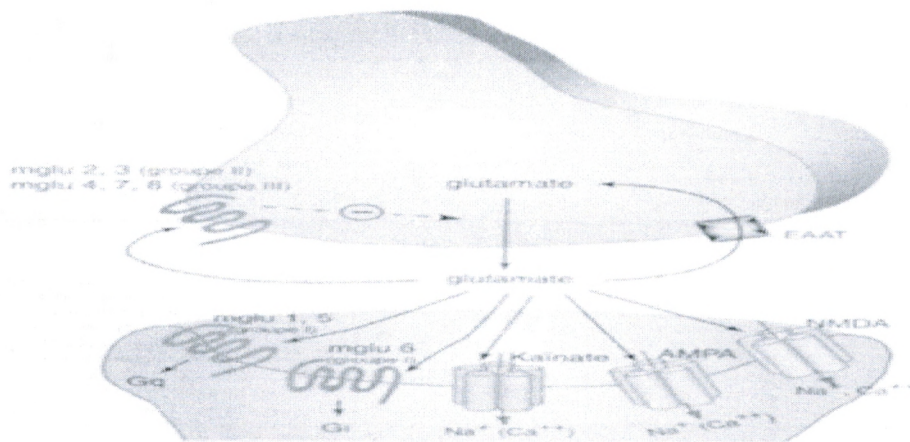


Figure 4 : Action du Felbamate et du Topiramate sur le canal sodique (Holmes, 2008).

II.4.2. Blocage de la transmission glutaminergique

La plus part des médicaments antiépileptiques agissent au niveau de la synapse excitatrice glutaminergique et ce, en ciblant les molécules présentes dans cette synapse comme le montre la **figure 5**.

Outre leur action sur le canal Na⁺, le Felbamate et le Topiramate agissent respectivement au niveau de la synapse excitatrice, sur les récepteurs NMDA et AMPA et kainate glutamatergique, en inhibant la neurotransmission excitatrice postsynaptique (Bialer, 2010 ; Holmes, 2008 ; Shank et al, 2000).

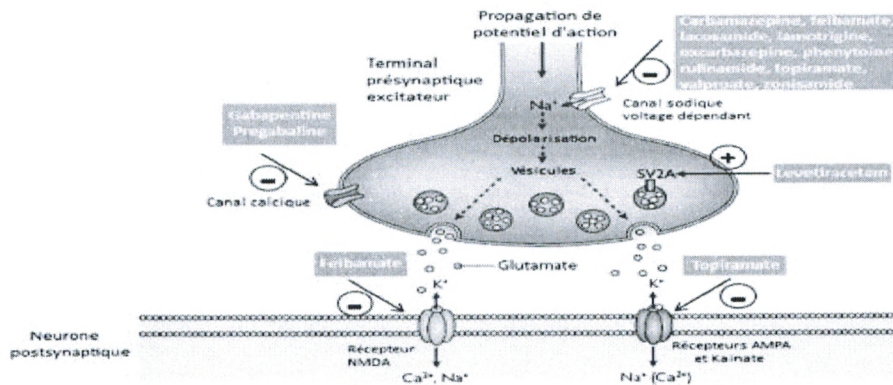


Figure 5 : Mécanismes d'action des antiépileptiques au niveau de la synapse excitatrice glutamatergique (Bialer, 2010).

II.4.3. Blocage des canaux calciques type « T »

L'inhibition des canaux calciques de type « T » (capables de s'ouvrir à des potentiels proches du potentiel de repos voire en hyperpolarisation), notamment ceux des neurones du thalamus, diminue la formation des décharges répétitives ainsi que leur diffusion et empêche la genèse des absences.

Exemples : l'association de Gabapentine et de Prégabaline se lie sur la sous-unité $\alpha 2\gamma$ des canaux calcique voltage-dépendants (Bialer, 2010 ; Dooly, 2002).

II.4.4. Augmentation de la neurotransmission GABAergique inhibitrice

- ↳ En stimulant la synthèse du GABA : Vigabatrine, Tiagabine, Felbamate, Topiramate, Zonisamide et Clonazépam ;
- ↳ En empêchant la recapture du GABA : par inhibition du récepteur GABAergique **GAT1** : Tiagabine ;
- ↳ En inhibant la GABA transcriptase : empêchant ainsi la transformation du GABA en semi aldéhyde succinique : Vigabatrine ;
- ↳ En stimulant les récepteurs GABA-A régulant le passage d'ions Cl^- : Felbamate, Topiramate, Zonisamide et Clonazépam (Bialer, 2010 ; Holmes, 2008).

Le mécanisme d'action des AE sur la neurotransmission GABAergique est représenté dans la **figure 6**.

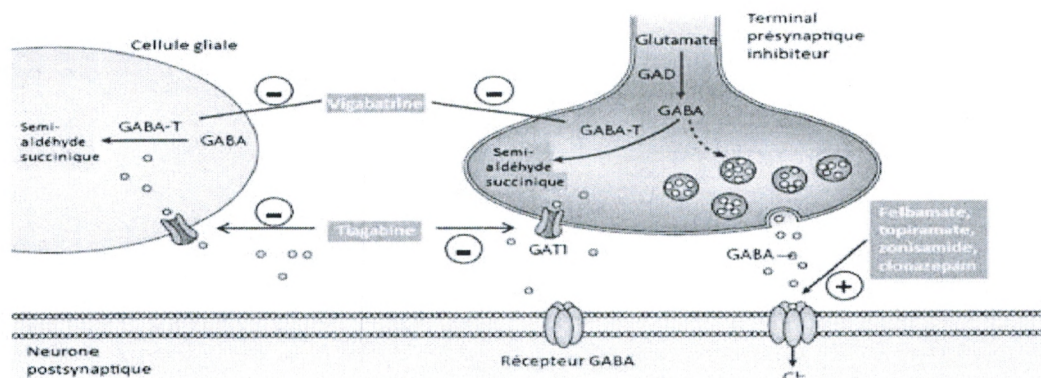


Figure 6 : Mécanismes d'action des antiépileptiques au niveau de la synapse inhibitrice GABAergique (Bialer, 2010).

II.5. Pharmacocinétique

Les anticonvulsivants de première génération présentent des caractéristiques pharmacocinétiques particulières :

- 1) Cinétique non linéaire (ex : Phénytoïne) ;
- 2) Forte liaison aux protéines plasmatiques;
- 3) Auto-induction de leur propre métabolisme hépatique ;
- 4) Présence de métabolites actifs ;
- 5) Interactions pharmacocinétiques nombreuses ;
- 6) Cinétique variable selon l'âge (enfant, sujet âgé).

Ces aléas expliquent le recours systématique, chez le malade, au suivi thérapeutique avec monitoring plasmatique, à la recherche de concentrations plasmatiques considérées comme optimales (fourchette de concentration), variables selon les médicaments.

A ce titre, les anticonvulsivants de deuxième génération représentent un progrès (le monitoring plasmatique est inutile) (M. Grima. 2006).

Les caractéristiques pharmacocinétiques des antiépileptiques sont variables d'un médicament à l'autre et sont résumées dans le **tableau II**.

CHAPITRE II: LES ANTIPEPILEPTIQUES

Tableau II : Principaux paramètres pharmacocinétiques des médicaments antiépileptiques (Pharmacomédicale.org, 2013).

Paramètres pharmacocinétiques							
DCI	Biodisponibilité orale	Tmax (h)	Fixation protéique (%) (saturable)	Métabolisme	Élimination	T1/2(h)	Délai pour l'équilibre (j)
Acide Valproïque	+++	4	90	Hépatique	Rénale	5-20	2-4
Carbamazépine	++	2	75	Hépatique (actif)	Rénale ± biliaire	8-24	3-8
Ethosuximide	+++	3-7	0	Hépatique ±	Rénale	20-60	7
Felbamate	+++	1-4	25	Hépatique	Rénale et Hépatique	15-23	4
Gabapentine	++	2-3	-	-	Rénale	5-7	1-2
Lamotrigine	+++	2-3	55	Hépatique	Rénale	25	3-15
Lévétiracétam	+++	1.3	<10	Hépatique ±	Rénale	7-11	2
Oxcarbazépine	++	-	40	Hépatique (actif)	Rénale	8-14	3
Phénobarbital	++	2-8	50	Hépatique	Rénale	40-140	10-30
Phénytoïne	+ à +++ (dose-dépendant)	-	90	Hépatique (saturable)	Rénale ± biliaire	10-24 (→48)	3 - 12 (→20)
Tiagabine	+++	2	96	Hépatique	Hépatique	7-9	2
Topiramate	+++	3-4	15	Hépatique ±	Rénale et Hépatique	2-1	4-8
Vigabatrin	++	1-2	-	-	Rénale	5-8	2

II.5.1. Absorption

Bien qu'un grand nombre de ces médicaments ne soit que modérément solubles, la résorption est habituellement bonne, avec une biodisponibilité de 80-100%.

La biodisponibilité orale est problématique avec la Phénytoïne, pour laquelle à la fois la vitesse et l'importance de la résorption dépendent beaucoup de la forme galénique.

La biodisponibilité de l'Oxcarbazépine est augmentée de 17 % par la prise concomitante d'aliments.

Pour la Gabapentine, l'absorption dépend de la saturation d'un transporteur.

II.5.2. Distribution

Ces médicaments sont distribués de façon prédominante dans l'eau totale de l'organisme.

CHAPITRE II: LES ANTIPEPILEPTIQUES

La clairance plasmatique est relativement faible ; de nombreux anticonvulsivants sont de ce fait considérés comme ayant une durée d'action moyenne ou longue.

Pour la plupart, les demi-vies plasmatiques sont supérieures à 12 heures.

Le Topiramate et le Zonisamide se concentrent dans les érythrocytes.

II.5.2.1. La liaison aux protéines plasmatiques

A l'exception de la Phénytoïne, des benzodiazépines et de l'Acide valproïque, les médicaments AE de première génération ne sont pas fortement liés aux protéines plasmatiques. La Phénytoïne et l'Acide valproïque sont capables de déplacer d'autres médicaments (anticonvulsivants) fortement liés. Les concentrations des benzodiazépines sont trop faibles pour affecter la liaison des autres médicaments.

A l'exception de la Tiagabine (liaison à 96 %) tous les nouveaux produits sont peu liés aux protéines plasmatiques et n'exposent pas au risque d'interaction (notamment avec les AINS et les anticoagulants oraux).

En cas d'affection modifiant la concentration de l'albumine plasmatique (ex : hypoalbuminémie), le dosage des médicaments fortement liés devrait être basé sur leur forme libre. Si les concentrations libres de médicaments ne sont généralement pas modifiées, les concentrations totales peuvent diminuer conduisant à l'augmentation des doses ; cette majoration de la posologie déterminera des concentrations libres de médicaments plus élevées et sera à l'origine d'effets indésirables potentiels.

Le Valproate de sodium est le seul médicament pour lequel la fraction de la concentration liée dépend à la fois de la concentration du médicament et de celle des acides gras libres dans le plasma.

II.5.3. Métabolisme

De nombreux antiépileptiques subissent un métabolisme hépatique expliquant de nombreuses interactions médicamenteuses. Ce risque d'interaction est majoré par le fait que certains antiépileptiques sont des inducteurs enzymatiques (Phénobarbital, Carbamazépine, Diphényl-hydantoïne) ou des inhibiteurs enzymatiques (Acide valproïque, Felbamate, Topiramate). La Carbamazépine est auto-inducteur enzymatique.

CHAPITRE II: LES ANTIPEPILEPTIQUES

II.5.4. Élimination

Selon les cas, l'élimination est rénale, hépatique ou mixte. Le temps nécessaire pour atteindre le plateau d'équilibre est variable mais peut atteindre plusieurs jours, ce qui est à prendre en compte dans l'évaluation de l'efficacité d'un traitement antiépileptique, lors de son instauration ou en cas de changement posologique. La demi-vie plasmatique des antiépileptiques est variable mais peut être très prolongée (100 heures dans le cas du Phénobarbital). Il n'existe pas toujours de relation entre la demi-vie plasmatique et la durée d'efficacité comme dans le cas du Vigabatrin où, en dépit d'une demi-vie plasmatique courte (5 à 8 heures), la durée d'action est prolongée en raison du caractère irréversible de l'inhibition de la GABA-transaminase, expliquant la possibilité d'une prise quotidienne unique.

II.6. Indications thérapeutiques

Certains AE de première génération sont indiqués dans le traitement de toutes les formes d'épilepsie (Acide valproïque, les benzodiazépines) ou la plupart d'entre-elles (Phénobarbital, Phénytoïne, Carbamazépine).

Globalement les anticonvulsivants de seconde génération ont tous pour indication les épilepsies partielles. Ils sont le plus souvent indiqués en bithérapie, sauf la Gabapentine et la Lamotrigine. Ce dernier médicament est également indiqué dans les épilepsies généralisées. Le Felbamate est strictement réservé au syndrome de Lennox-Gastaut et délivré par des centres de prescription réservés. Le **tableau III** résume les indications thérapeutiques des AE.

CHAPITRE II: LES ANTIPEPILEPTIQUES

Tableau III : Indications thérapeutiques des antiépileptique (Grima, 2006).

Médicaments	Effets cliniques	Indications
Phénobarbital	Sédatif	Toutes les formes
Primidone	Anticonvulsivant Inducteur enzymatique	d'épilepsies sauf le petit mal
Phénytoïne	Anticonvulsivant Antiarythmique Inducteur enzymatique	Toutes les formes d'épilepsies sauf petit mal Névralgies faciales
Valproate de Na	Anticonvulsivant Sans effet hypnotique Sans effets périphériques	Toutes les formes d'épilepsies et convulsions hyperthermiques de l'enfant
Carbamazépine	Sédatif Anticonvulsivant Anti diurétique Inducteur enzymatique	Toutes les formes d'épilepsies sauf le petit mal Psychose maniaco dépressive en cas de CI au lithium
Benzodiazépines	Anticonvulsivants Anxiolytiques Sédatifs, Hypnotiques Myorelaxants Amnésiants	Forme IV pour l'état de mal convulsif Forme per os pour le TRT de fond des épilepsies
Ethosuximide	Anticonvulsivant Sédatif	Petit mal
Progamide	Anticonvulsivant Sans effet sur la mémoire et les fonctions psychomotrices	2 ^{ème} intention dans les épilepsies rebelles à d'autres épileptiques
Vigabatrin	Anticonvulsivant Sédatif Majoration de la [GABA] dans le LCR	Epilepsie partielle en complément d'un autre TRT Epilepsie rebelle à d'autres traitements
Felbamate	Anticonvulsivant	Traitement chez l'adulte et l'enfant (à partir de 4 ans) du syndrome de Lennox Gastaut non contrôlé par d'autres anticonvulsivants et en complément du TRT antérieur
Topiramate	Anticonvulsivant	Epilepsie partielle en complément d'un autre TRT
Lamotrigine	Anticonvulsivant	Traitement des épilepsies réfractaires (crises partielles et généralisées) en complément d'un TRT antérieur ou en monothérapie en cas d'échec d'un TRT antérieur
Gabapentine	Anticonvulsivant	Epilepsie partielle en 1 ^{ère} intention ou en complément d'un autre TRT suffisamment efficace (réduction d'au moins 50% des crises)
Tiagabine	Anticonvulsivant Inhibiteur de l'anhydrase carbonique	Epilepsie partielle en complément d'un autre TRT

II.7. Effets secondaires

II.7.1. Les AE classiques

Leurs effets secondaires sont nombreux et fréquents. Ils conditionnent la compliance, l'arrêt du traitement et les posologies. Ils peuvent être précoces ou tardifs et touchent différents organes. On les divise en effets aigus et chroniques en fonction de la dose:

II.7.1.1. Effets aigus imprévisibles dose-indépendants

Graves mais rares. Ils surviennent, en général, en début du traitement. Il s'agit de réactions allergiques, le plus souvent cutanées, mais aussi de troubles hépatiques, hématologiques, voire neurologiques (Grima, 2006).

II.7.1.2. Effets aigus dose-dépendants

Allant des effets d'une intoxication accidentelle ou volontaire, à des effets liés à une simple surcharge, ou à une sensibilité particulière des patients pour des doses normales. Ils disparaissent, en général, si les doses sont réduites. Ils sont essentiellement neurologiques : somnolence, troubles de l'équilibre, dépression, excitation, troubles du comportement...

II.7.1.3. Effets chroniques dose-dépendants

Les plus fréquents, de sévérité variable mais ne surviennent que progressivement.

II.7.2. Les nouveaux AE

Le recul reste faible. Une approche moderne de ces problèmes repose sur la mise en évidence, chez certains patients, de gènes particuliers qui peuvent prédisposer à certains effets secondaires "*imprévisibles*". Le domaine de la **pharmacogénétique** n'en est qu'à ses balbutiements, de grands progrès sont attendus dans ce domaine, permettant un traitement individualisé (Genton, 2003).

Les principaux effets secondaires AE sont présentés dans le **tableau IV**.

CHAPITRE II: LES ANTIPEPILEPTIQUES

Tableau IV : Principaux effets indésirables des antiépileptiques (Thomas, 2004).

DCI	Effets indésirables aigus idiosyncrasiques	Effets indésirables aigus dose-dépendants	Effets indésirables chroniques	Tératogénicité
Phénobarbital	Éruptions cutanées graves rares ou bénignes	Sédation (adulte) Excitation (enfant)	Altération des FC Algodystrophies (épaule, poignet) Ostéomalacie Épaississement des traits du visage, hirsutisme, acné Neuropathie périphérique Maladie de Dupuytren	Oui
Phénytoïne	Éruptions cutanées graves rares ou bénignes Anémie arégénérative Syndrome lupique Lymphomes, rares	Syndrome cérébellovestibulaire Obnubilation, confusion Dyskinésies	Atteinte cérébelleuse irréversible Hypertrophie gingivale Hirsutisme, acné Épaississement des traits du visage Neuropathie périphérique Altération des FC	Oui
Ethosuximide	Aplasia médullaire, rare Éosinophilie, neutropénie	Troubles digestifs Troubles psychiatriques (adulte)	Altération des FC	Oui
Carbamazépine	Éruptions cutanées graves rares ou bénignes Leucopénie Syndrome lupique	Diplopie Vertiges Ataxie, nystagmus Asthénie, sédation	Hyponatrémie	Oui
Valproate	Hépatite cytolitique, très rare Pancréatite Thrombopénie	Troubles digestifs Asthénie	Effet orexigène avec prise de poids Tremblement d'attitude Chute des cheveux	Oui
Benzo-diazépines	Allergie bénigne	Sédation Excitation paradoxale	Altération des FC Syndrome de sevrage à l'arrêt	Faible
Vigabatrin	Psychose aiguë réversible	Asthénie, sédation	Rétrécissements concentriques du champ visuel Effet anorexigène avec prise de poids	Inconnue
Felbamate	Aplasia médullaire irréversible Hépatite cytolitique	Altération des FC Sensations vertigineuses	Altérations des FC Effet anorexigène avec perte de poids	Inconnue
Gabapentine		Asthénie, sédation	Effet anorexigène modéré	Inconnue
Lamotrigine	Éruptions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) Éruptions cutanées bénignes	Vertiges	Mouvements anormaux (tics)	Vraisemblablement faible ou nulle
Tiagabine		Vertiges Asthénie, sédation Encéphalopathies		Inconnue
Topiramate	Glaucome secondaire à angle fermé	Altération des FC Troubles psychiatriques	Altération des FC Troubles du langage Effet anorexigène Lithiases urinaires	Inconnue
Oxcarbazépine	Éruptions cutanées graves Ou bénignes	Diplopie, vertiges, ataxie, nystagmus, asthénie, sédation	Hyponatrémie	Inconnue
Lévétiracécam	Asthénie, sédation	Asthénie, sédation	Troubles du comportement	Inconnue

FC : Fonctions cognitives.

CHAPITRE II: LES ANTIPEPILEPTIQUES

II.8. Interactions médicamenteuses

Les études des interactions entre AE sont importantes pour plusieurs raisons :

- Les AE ont un intervalle thérapeutique étroit ;
- Sont administrés chroniquement ;
- Sont fréquemment prescrits en combinaison (poly thérapie).

Les mécanismes sont variables :

- ↔ Déplacement de la liaison protéique ;
- ↔ Induction enzymatique ;
- ↔ Inhibition enzymatique ;
- ↔ Altération de l'absorption ;
- ↔ Altération de l'élimination.

II.8.1. Interactions entre anticonvulsivants de 1^{ère} génération

Elles sont représentées dans le **tableau V**.

Tableau V : Interactions pharmacodynamiques entre anticonvulsivants de 1^{ère} génération (Gélisse, 2005).

Association médicamenteuse	Effet anticonvulsivant	Neurotoxicité
Phénytoïne + Phénobarbital	A	A -
Phénytoïne + Carbamazépine	A	A
Carbamazépine + Phénobarbital	A	A
Acide valproïque + Ethosuximide	A	A -
Acide valproïque + Phénobarbital	A	A
Acide valproïque + Carbamazépine	A	A -
Acide valproïque + Phénytoïne	A ++	A
Primidone + Phénobarbital	A ++	A -

A = effet additif ; A++ = forte potentialisation ; A- = très discrète potentialisation.

CHAPITRE II: LES ANTIPEPILEPTIQUES

II.8.2. Interactions entre 1^{ère} et 2^{ème} génération d'AE

II.8.2.1. Évolution des concentrations plasmatiques des anciens produits en association avec un médicament de 2^{ème} génération

Elles sont représentées dans le **tableau VI**.

Tableau VI : Évolution des concentrations plasmatiques des anciens produits lorsque l'on rajoute un médicament de seconde génération (Talbert, 2006 ; Lechat, 2004).

Nouveau produit ajouté	CBZ	PB	PHT	VPA
Felbamate	- (époxyde +)	+	+	+
Gabapentine	0	0	0	0
Lamotrigine	0 (époxyde +)	0	0	0
Oxcarbazépine	0	0	0	0
Tiagabine	0 ou -	0 ou -	0 ou -	0 ou -
Topiramate	0	0	+	0 ou -
Vigabatrin	0	0	-	0
Zonisamide	+ ou - (!)	0	0 ou +	0
Felbamate	- (époxyde +)	+	+	+

CBZ : Carbamazépine, PB : Phénobarbital, PHT : Phénytoïne, VPA : Acide valproïque.

II.8.2.2. Evolution des concentrations plasmatiques des produits nouveaux en association avec un produit de 1^{ère} génération

Le Felbamate augmente les concentrations plasmatiques de Phénytoïne, d'Acide valproïque et de Carbamazépine. La clairance du Tiagabine, Topiramate et Zonisamide est augmentée en présence d'inducteur enzymatique. Le Vigabatrin diminue les concentrations de Phénytoïne après 4 à 5 semaines de cothérapie (mécanisme inconnu).

La demi-vie de la Tiagabine peut être diminuée de 2 à 3 heures en présence d'anticonvulsivants inducteurs enzymatiques.

La prise concomitante de Lamotrigine et d'Acide valproïque peut ralentir le métabolisme et l'élimination de la Lamotrigine dont la concentration plasmatique s'élève anormalement. Le Topiramate diminue l'élimination de la Phénytoïne.

II.8.3. Interactions entre anticonvulsivants de 2^{ème} génération

Pour l'instant, peu de données démontrent des interactions pharmacocinétiques entre les produits de deuxième génération. Seul le Felbamate augmente la concentration plasmatique de la Lamotrigine (Gélisse.2005).

II.8.4. Interactions avec les œstroprogestatifs

Très schématiquement tous les anticonvulsivants de première génération, inducteurs enzymatiques, interagissent avec les oestroprogestatifs ce qui implique une pilule contraceptive macrodosée (Bessard, 2004).

En dehors du Topiramate (qui réclame également une pilule macrodosée), les anticonvulsivants de seconde génération sont considérés comme n'interférant pas avec les oestroprogestatifs. L'Oxcarbazépine est beaucoup moins inducteur enzymatique que la Carbamazépine.

Notons toutefois qu'aujourd'hui, le recul est insuffisant et que les doses utilisées lors des études d'interactions étaient en général inférieures aux posologies recommandées en thérapeutique.

II.8.5. Nouveaux anticonvulsivants et autres médicaments

A l'inverse des anticonvulsivants de 1^{ère} génération qui présentent d'innombrables interactions pharmacocinétiques (métabolisme, liaison aux protéines) et pharmacodynamiques (sédation, troubles cognitifs), les nouveaux médicaments ne présentent pas ce genre d'inconvénients (Gélisse, 2005) ; il y a simplement

- Elévation des taux plasmatiques de la Gabapentine par la cimétidine et ceux de la Tiagabine par l'érythromycine ;
- Diminution des taux de la digoxine par le Topiramate ;
- Accélération du métabolisme de la lamotrigine par le paracétamol.

II.9. Intoxication par les antiépileptiques

Une intoxication par les anticonvulsivants est classique soit par surdosage, soit par accident (chez l'enfant), soit en raison d'une maladie sous-jacente conduisant à une intoxication ou bien dans le cadre d'une tentative de suicide (Viala, 1998).

Les médicaments AE sont des dépresseurs du SNC réels ou potentiels, mais ils entraînent rarement la mort. De très fortes concentrations sont habituellement nécessaires avant que des surdosages puissent être considérés comme une menace pour la vie. L'effet le plus dangereux des médicaments AE est la dépression respiratoire qui peut être potentialisée par d'autres produits tel l'alcool. Le **tableau VII** décrit quelques signes d'intoxication classiques.

CHAPITRE II: LES ANTIÉPILEPTIQUES

Tableau VII : Intoxications par les antiépileptiques (Viala, 1998).

Carbamazépine	<ul style="list-style-type: none"> -Troubles de la conscience, convulsions, dyskésies et dystonies, signes anticholinergiques, dépression respiratoire dans les cas sévères. -Tachycardie, bradycardie, hypotension, modifications de l'ECG (troubles de la conduction auriculoventriculaire et intraventriculaire), collapsus, arrêt cardiaque. -Hypokaliémie, hyponatrémie, acidose métabolique.
Ethosuximide	<ul style="list-style-type: none"> - Léthargie, céphalées, ataxie, nausées, vomissements, dépression respiratoire.
Phénytoïne	<ul style="list-style-type: none"> -Signes de toxicité différés parfois de 60 heures : - Nausées, vomissements. - Syndrome cérébelleux, ophtalmoplogie. - Tremblement de repos, mouvements involontaires. -Opisthotonos et crises d'épilepsie. -Coma hyperosmolaire. -Mort par défaillance respiratoire et apnée.
Phénobarbital	<ul style="list-style-type: none"> -Nausées, vomissements. -Céphalées, obnubilation, confusion mentale, coma accompagné d'un syndrome neurovégétatif caractéristique (bradypnée irrégulière, encombrement trachéobronchique, hypotension).
Lamotrigine	<ul style="list-style-type: none"> A doses massives excédant de 10 à 20 fois la dose thérapeutique maximale : -Nausées, vomissements. -Nystagmus, ataxie, diplopie, hypertonie, élargissement du QRS. -Troubles de la conscience et coma.
Acide valproïque	<ul style="list-style-type: none"> -Asterixis, mouvements myocloniques, crises convulsives. -Hypotension, nausées, vomissements, diarrhée, hypernatrémie, hypoglycémie, hypocalcémie, hypophosphatémie. -Aplasia médullaire -Coma calme, ± profond, hypotonie musculaire, hyporéflexie, myosis, diminution de l'autonomie respiratoire. -Quelques cas d'hypertension intracrânienne liée à un œdème cérébral ont été décrits.
Vigabatrin	<ul style="list-style-type: none"> -Sédation,
Tigabine	<ul style="list-style-type: none"> -Coma, secousses myocloniques, délire, convulsions, somnolence, vertiges tremblements, ataxie ou incoordination. -Dans les cas les plus sévères, attitude de mutisme et comportement renfermé du patient, risque de convulsions. -Coma en cas de surdosage massif.

II.10. Monographies des antiépileptiques classiques

II.10.1. Carbamazépine

La carbamazépine (CBZ, Tégrétol), synthétisée en 1961, possède un large spectre d'activité antiépileptique s'étendant des crises partielles aux crises secondairement généralisées (Levy, 2002). Sa structure est représentée dans la **figure 7**.

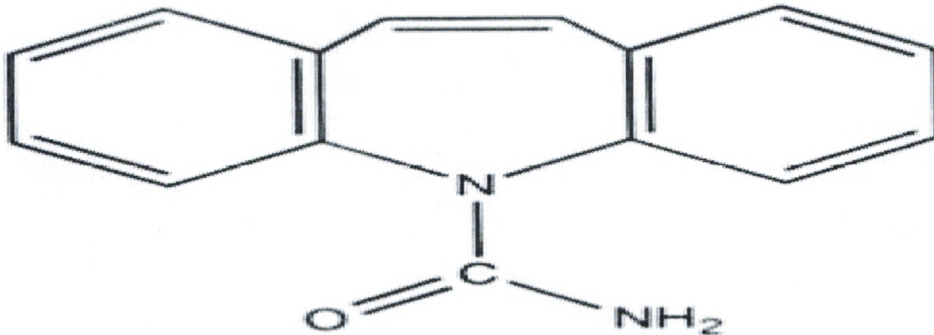


Figure 7 : Structure de la Carbamazépine (Levy, 2002).

C'est un médicament de choix dans le traitement des épilepsies partielles, en raison de son efficacité, de sa bonne tolérance clinique et de l'absence de perturbation des fonctions cognitives lors des traitements au long cours. Elle est déconseillée dans les épilepsies généralisées idiopathiques, car elle peut aggraver les absences typiques et les myoclonies. Les formes galéniques à libération contrôlée permettent de limiter le nombre de prises quotidiennes à deux. Lors de la mise en route du traitement, une éruption érythémateuse et prurigineuse survient dans 2 à 5 % des cas et impose en règle l'arrêt du traitement. Une sensation de malaise général, liée à un surdosage transitoire, avec nausées, diplopie, asthénie, difficultés de concentration, est pratiquement constante lorsque l'ascension posologique est trop rapide.

La CBZ a des effets inducteurs enzymatiques marqués sur les autres médicaments. La contraception orale est, de fait, aléatoire. Une leuconéutropénie modérée est fréquente lors des traitements chroniques à la CBZ. Une hyponatrémie est plus rare. Ces anomalies biologiques restent le plus souvent sans traduction clinique.

La posologie est de 20 à 25 mg/kg/ j chez l'enfant, sous forme de solution buvable dosée à 100 mg pour 5 mL (soit une cuillère à café) en deux ou trois prises, ou sous forme de comprimés à effet prolongé dosés à 200 ou 400 mg en deux prises. Chez l'adulte, la posologie est de 10 à 20 mg/ kg/j, soit 600 à 1 200 mg/ j en deux prises. Le

CHAPITRE II: LES ANTIPEPILEPTIQUES

traitement doit être introduit progressivement, avec une posologie initiale de 100 à 200 mg, puis une augmentation de 100 mg par semaine.

II.10.2. Valproate

Le Valproate (VPA), sel sodique de l'acide dipropylacétique ou acide valproïque ou valproate de sodium (Dépakine), synthétisé dès 1882, est un solvant organique dont les propriétés antiépileptiques ont été découvertes par hasard en 1963 (Levy, 2002).

Sa structure est représentée dans la **figure 8**.

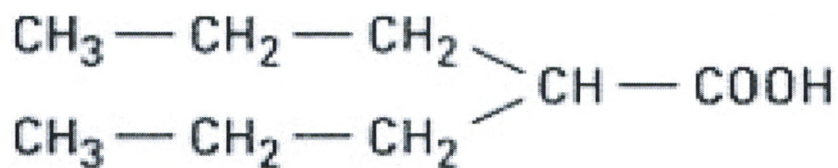


Figure 8 : Structure du Valproate (Levy, 2002).

Il s'agit d'un antiépileptique à très large spectre, actif sur tous les types de crises. Son efficacité est remarquable dans les épilepsies généralisées idiopathiques qui constituent son indication privilégiée. Son efficacité dans les épilepsies partielles est démontrée. Elle est probablement comparable à celle des produits de référence dans ce domaine (PHT, CBZ). La tolérance du VPA est le plus souvent excellente. Lors d'une administration chronique, l'altération des fonctions cognitives est nulle ou très minime. La molécule se comporte, à l'inverse du PB, de la PHT et de la CBZ, comme un inhibiteur enzymatique. Les formes galéniques à libération contrôlée peuvent autoriser une seule prise quotidienne. Les inconvénients du VPA comprennent une prise de poids par effet anorexigène, un tremblement d'attitude dose-dépendant et une alopecie partielle, inconstante et réversible. Les hépatopathies graves sont désormais exceptionnelles et doivent être prévenues par un diagnostic précoce. Les signes d'appel comportent des troubles digestifs, une recrudescence des crises et des modifications des paramètres hépatiques. Une hyperammoniémie modérée est constante mais rarement symptomatique chez les sujets à fonction hépatique normale. La posologie usuelle est de 35 mg /kg/ j chez l'enfant et de 15 à 20 mg /kg/ j chez l'adulte, soit 1 200 à 1 500 mg /jour en une ou trois prises selon la forme galénique.

CHAPITRE II: LES ANTIPEPILEPTIQUES

La posologie usuelle est de 30 mg/kg/ j chez l'enfant, en deux prises, sous forme de solution buvable à 200 mg/ml, de sirop à 200 mg par cuillère-mesure ou de microgranules à libération prolongée (Micropakine). Chez l'adolescent et l'adulte, la posologie est de 15 à 20 mg/kg/j en utilisant préférentiellement des comprimés à action prolongée sécables dosés à 500 mg, soit 1 000 à 1 500 mg/jour en une ou deux prises. Le traitement doit être introduit progressivement, avec une posologie initiale de 250 à 500 mg, puis une augmentation de 250 à 500 mg par semaine

II.11. Traitement pharmacologique de l'épilepsie

Le traitement d'une épilepsie est avant tout symptomatique : il vise à supprimer les crises.

Selon des études récentes, dans les pays développés comme en développement, les médicaments antiépileptiques permettent de traiter avec succès jusqu'à 70% des enfants et des adultes chez qui une épilepsie vient d'être diagnostiquée (avec disparition complète des crises). Au bout de deux à cinq ans de traitement réussi, on peut supprimer les médicaments chez environ 70% des enfants et 60% adultes sans risque de rechutes (OMS, 2012).

II.11.1. Stratégie thérapeutique

Étant donné le grand nombre des médicaments antiépileptiques actuellement disponibles, une utilisation judicieuse de ces médicaments nécessite une certaine expérience clinique. Le choix dépendra du type d'épilepsie, du type de crises et de l'histoire médicale individuelle du patient. Il faut savoir qu'un médicament efficace chez une personne peut se révéler tout à fait inadéquat chez une autre (Van Rijckevorsel, 2005).

Le traitement ne doit être débuté que lorsque les crises sont certaines et que l'épilepsie est suffisamment documentée aux plans clinique, neurophysiologique et neuroradiologique.

Lorsque le diagnostic d'épilepsie n'est pas certain, mieux vaut temporiser et réévaluer le problème à distance.

Devant une première crise d'épilepsie, la mise en route d'un traitement antiépileptique n'est jamais systématique. En effet, il peut s'agir d'une crise isolée, situationnelle

CHAPITRE II: LES ANTIPEPILEPTIQUES

d'un contexte épileptogène transitoire qu'il faudra s'efforcer d'identifier et de prévenir. À l'inverse, lorsque la crise inaugurale s'intègre dans un syndrome épileptique bien défini ou traduit une lésion structurelle hautement épileptogène du système nerveux central, la récurrence des crises est quasiment certaine et il semble inutile d'attendre la deuxième crise pour traiter.

Dans les autres cas, le problème, longuement débattu, n'est pas entièrement résolu. Bien souvent, la conduite finale dépend des convictions du thérapeute et des désirs du patient. Lorsque les explorations neurophysiologiques et neuroradiologiques sont négatives, il semble logique d'attendre la deuxième crise pour traiter.

Dans le cas particulier de l'épilepsie à paroxysmes rolandiques, il est parfois possible, lorsque les crises sont rares et brèves, de ne pas traiter (Thomas, 2004).

Il faut également penser à alléger un traitement, voir à l'arrêter, après une longue rémission de l'épilepsie. En effet, on ne doit plus se contenter actuellement d'une attitude très répandue, il y a encore 20 ans qui était : épilepsie = traitement associé, à vie, à doses fixes.

II.11.1.1. La conduite du traitement

Le traitement d'une épilepsie repose sur les principes suivants :

A. Une monothérapie de première intention

La première prescription consiste en une monothérapie adaptée au syndrome épileptique (70% à 80% des patients sont stabilisés par une monothérapie).

Le traitement d'une épilepsie nécessite la prise d'un seul médicament, à dose adéquate, ce qui diminue les effets collatéraux, les risques d'interférences médicamenteuses, et le coût des traitements (FFRE, 2013).

La prise de médicament doit être très régulière et quotidienne : c'est le garant de l'efficacité sur les crises.

A.1. Échec de la première monothérapie

L'échec d'une première monothérapie peut être dû à une insuffisance de dose ou à une inefficacité primaire de la molécule choisie.

CHAPITRE II: LES ANTIPEPILEPTIQUES

A.1.a. Insuffisance de dose

L'échec d'une monothérapie initiale en apparence adaptée doit faire recourir, s'il n'y a pas eu d'erreur manifeste de prescription, à un contrôle des taux plasmatiques, afin d'évaluer l'observance. Après s'être assuré de cette dernière, une augmentation de la posologie du médicament doit être menée juste en dessous du seuil où les premiers effets secondaires doses-dépendants seront ressentis par le patient. Les dosages ne sont cependant disponibles en routine que pour le VPA, la CBZ, la PHT et le PB.

En cas d'inefficacité persistante, un changement de stratégie thérapeutique s'impose avec deux options, soit changement de monothérapie, soit recours à une bithérapie établie en fonction de l'orientation syndromique.

B. Changement de monothérapie

La première stratégie consiste à reprendre une monothérapie en intervertissant les molécules de première intention (Kwan P, 2000).

Cette procédure doit cependant faire identifier les épilepsies généralisées idiopathiques, la CBZ, la GBP et la PHT pouvant aggraver ce groupe syndromique.

Cette contre-indication prise en compte, les autres options, plus ou moins empiriques, peuvent être résumées ainsi :

- ↪ Dans les épilepsies généralisées comportant des absences, monothérapie par LTG ou ETH ;
- ↪ Dans les épilepsies généralisées comportant des crises tonico-cloniques, monothérapie par LTG, PB, PRM, voire TPR ;
- ↪ Dans les épilepsies partielles initialement traitées par VPA, monothérapie par CBZ, OXC, GBP, LTG ou PHT ;
- ↪ Dans les épilepsies partielles initialement traitées par GBP, monothérapie par CBZ, OXC, VPA, LTG ou PHT ;
- ↪ Dans les épilepsies partielles initialement traitées par CBZ ou OXC, monothérapie par VPA, GBP, LTG ou PHT, ou passage rapide à une bithérapie.

C. Bithérapies

La tendance actuelle, après l'échec d'une ou de deux monothérapies de première intention, est un recours assez rapide à une bithérapie.

CHAPITRE II: LES ANTIPEPILEPTIQUES

L'emploi de molécules inductrices (PB, PHT, CBZ, OXC) ou inhibitrices (VPA, FBM) enzymatiques expose cependant à des interactions médicamenteuses qu'il faudra savoir maîtriser (Thomas, 2004).

Il faudra dans ces cas privilégier, dans la mesure du possible, une poly thérapie rationnelle, c'est-à-dire fondée sur une bonne connaissance des mécanismes d'action et de la pharmacocinétique des antiépileptiques utilisés. Après une période prolongée sans crise, dans ce cas, il est souvent possible de simplifier le traitement pour revenir à une monothérapie (FFRE, 2013).

C.1. Echec de plusieurs bithérapies

À l'évidence, il n'est nullement nécessaire de tester l'ensemble des associations médicamenteuses avant d'affirmer une pharmaco résistance, qui se définit par la persistance des crises après au moins 2 ans de traitement médical « bien conduit ».

Après l'échec de plusieurs bithérapies, une trithérapie a peu de chances de contrôler l'épilepsie. En revanche, des phénomènes de toxicité additive, d'interactions médicamenteuses multiples, d'erreurs posologiques, voire de non-compliance délibérée, expliquent que l'allègement de poly thérapies complexes en bithérapies puisse régulièrement améliorer les patients.

L'échec d'une ou de plusieurs bithérapies implique en pratique une réévaluation complète de l'épilepsie en centre spécialisé. Une cause fréquente de pharmaco résistance est l'erreur initiale de diagnostic, le patient présentant des crises non épileptiques. Une erreur dans la classification syndromique initiale, avec options thérapeutiques inadaptées est également une cause fréquente de pharmaco résistance relative.

Chez les patients présentant une épilepsie réellement pharmaco résistante, les crises sont en règle suffisamment fréquentes pour qu'il soit assez facile de les enregistrer par monitoring vidéo-EEG continu. Cet examen permet de préciser au mieux les corrélations électro cliniques, d'affiner ou de corriger la classification syndromique initiale et de cerner les indications du traitement chirurgical (Thomas, 2004).

Les Stratégies du traitement médical sont détaillées dans la **figure 9**.

CHAPITRE II: LES ANTIPEPILEPTIQUES

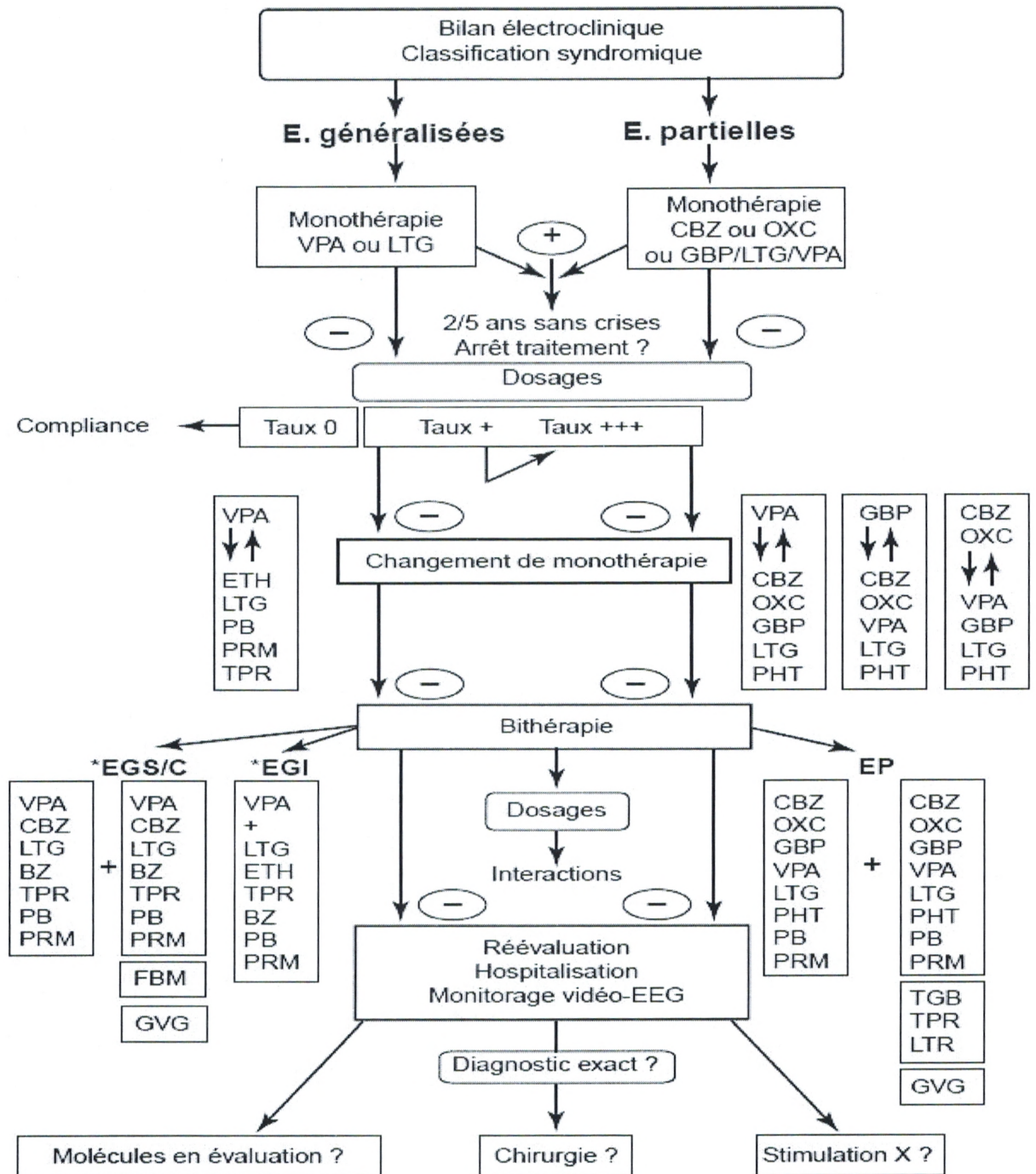


Figure 9 : Stratégie du traitement antiépileptique (Thomas, 2004).

EGI : épilepsie généralisée idiopathique; EGS/C : épilepsie généralisée symptomatique/ cryptogénique ; EP : épilepsie partielle ; dosage de l'oxcarbazépine (OXC), de la gabapentine (GBP) et de la lamotrigine (LTG) non disponible en routine ; * : bithérapie choisie selon l'orientation syndromique. PB : phénobarbital ; PHT : phénytoïne ; PRM : primidone ; ETH : ethosuximide ; CBZ : carbamazépine ; VPA : valproate ; BZ : benzodiazépines ; GVG : vigabatrin ; FBM : elbamate ; TGB : tiagabine ; FOS : fosphénytoïne ; LTR : lévétiracétam

CHAPITRE II: LES ANTIPEPILEPTIQUES

D. Quand diminuer et arrêter le traitement ?

Un traitement antiépileptique chronique doit périodiquement être réévalué.

Il faut également penser à alléger un traitement, voir à l'arrêter, après une longue rémission de l'épilepsie. En effet, on ne doit plus se contenter actuellement d'une attitude très répandue, il y a encore 20 ans qui était : épilepsie = traitement associé, à vie, à doses fixes (FFRE, 2013).

Lorsque l'épilepsie est équilibrée depuis longtemps, il est souvent indiqué de réduire le nombre des médicaments associés dans une poly thérapie. Il conviendra alors de retirer en premier lieu le médicament dont l'effet bénéfique a été le moins net. Cet allègement du traitement doit être systématiquement tenté si ce dernier associe plus de deux antiépileptiques. Toute modification doit être progressive et prudente et s'étaler sur plusieurs semaines. Après un délai de 2 à 5 années sans crises, une réduction puis un arrêt complet du traitement peuvent être envisagés. Ce programme d'arrêt du traitement doit être établi après information éclairée du patient et ne doit jamais être imposé contre sa volonté.

L'arrêt du traitement semble être d'autant plus facile dans les situations suivantes : épilepsie ne comportant qu'un seul type de crise, crises de type généralisé, crises contrôlées facilement par une monothérapie initiale, examen neurologique, examens neuroradiologiques et EEG inter critique normaux. La décroissance de la posologie doit être très progressive, s'étalant sur 6 à 18 mois. Une surveillance EEG régulière permet souvent de prévoir les récurrences qui surviennent électivement pendant la première année et concernent environ la moitié des adultes et le quart des enfants. La reprise du traitement entraîne alors souvent un nouvel équilibre avec une posologie inférieure à la dose initiale. Certains syndromes épileptiques se prêtent mal à un arrêt du traitement : épilepsie myoclonique juvénile, épilepsies partielles dont l'équilibration a été difficile, épilepsies associées à des lésions structurelles du système nerveux, par exemple (Thomas, 2004).

II.11.1.2. Surveillance du traitement

Les données cliniques sont en règle suffisantes dans la surveillance d'un traitement antiépileptique. Le critère majeur d'efficacité, obligatoire, est représenté par le contrôle complet des crises (Thomas, 2004).

CHAPITRE II: LES ANTIPEPILEPTIQUES

La surveillance se fait par dépistage systématique des effets secondaires, la vérification de la **compliance** (*c'est-à-dire de l'adhésion du patient à son traitement, de la régularité des prises médicamenteuses*) et de l'efficacité. La mesure des taux sanguins des médicaments antiépileptiques est plus ou moins justifiée selon les médications et selon les situations cliniques (FFRE, 2013).

II.11.2. Epilepsie pharmaco résistante

La variabilité de la réponse au traitement est attestée par l'existence de patients pharmaco-résistants. En effet, si environ 70% des patients vont répondre à la première ou à la deuxième monothérapie instaurée et devenir « libres de crises », on estime que 30% des patients vont présenter une épilepsie réfractaire au traitement. Cette absence de réponse peut résulter d'une pseudo-résistance ou traduire une pharmaco-résistance vraie. Les causes de pseudo-résistance peuvent être liées à la pathologie (erreur diagnostique, complexité du syndrome épileptique, inobservance thérapeutique) ou au traitement (inadéquation du choix de l'antiépileptique à la forme d'épilepsie, dose ou concentration plasmatique insuffisante, interaction médicamenteuse, effet indésirable).

Quand les causes de pseudo-résistance ont été éliminées et après échec à un essai séquentiel de plusieurs monothérapies et/ou associations, on considère qu'il s'agit d'une épilepsie pharmaco résistance vraie, qui concerne environ 20% des patients. Cette pharmaco résistance est favorisée par des facteurs cliniques particuliers (nombreuses crises avant le traitement, syndromes épileptiques avec lésions cérébrales) et pourrait résulter d'anomalies des circuits neuronaux ou de modifications, acquises ou constitutionnelles, de certains système d'efflux de la barrière hémato-encéphalique venant limiter la distribution cérébrale des antiépileptiques.

II.11.3. Prise en compte des populations particulières

II.11.3.1. Enfants

A.1. Particularités pharmacologiques

Elles portent sur les paramètres pharmacocinétiques et la pharmacodynamie qui diffèrent de l'adulte et se modifient avec l'âge au cours de la croissance et de la maturation. L'influence de l'immaturation sur la résorption des antiépileptiques administrés par voie orale est très incomplètement documentée. Les données parcellaires permettent de penser que la vitesse de résorption est diminuée : Phénobarbital, Phénytoïne, Acide valproïque. Une diminution de la biodisponibilité a été invoquée, mais la forme galénique joue un rôle très important et est un facteur de confusion pour juger de l'influence réelle de la maturation (Phénytoïne). La résorption des médicaments par voie rectale et Voie intraveineuse ne semble pas influencée par la maturation (Pons, 2001).

La distribution et la métabolisation des médicaments Au cours des premières années semblent être influencer d'une part par l'importance des proportions hydrique et lipidique par rapport de l'adulte d'autre part par l'immaturation de nombreuses voies du métabolisme.

A.2. Particularités pharmacodynamiques

L'influence de l'âge sur l'effet antiépileptique des médicaments est incomplètement documentée. On ne sait pas précisément à partir de quel âge les cibles biologiques de ces médicaments ont atteint la maturité pour permettre d'obtenir une réponse équivalente à celle de l'adulte, à un même niveau de concentration.

Les particularités pharmacodynamiques chez l'enfant dépendent aussi des syndromes épileptiques spécifiques à cet âge, qui nécessitent une évaluation de l'effet antiépileptique du médicament propre à l'enfant. C'est en particulier le cas du syndrome de West, du syndrome de Lennox-Gastaut et de l'épilepsie myoclonique juvénile sévère.

CHAPITRE II: LES ANTIPEPILEPTIQUES

Les médicaments peuvent éventuellement perturber la maturation des organes en développement. Ceci a été montré pour d'autres classes médicamenteuses. Pour les médicaments antiépileptiques, cette responsabilité a été invoquée pour l'effet du phénobarbital sur les fonctions cognitives, mais la part relative de l'influence du médicament sur ces fonctions et de la maladie épileptique elle-même est difficile à établir.

II.11.3.2. Personnes âgées

C'est parmi les personnes âgées qu'on observe aujourd'hui l'incidence la plus forte des épilepsies. Ces patients présentant des risques particuliers, dus à la diminution des fonctions hépatique et rénale et par la présence de co médications. De plus, la présence éventuelle de troubles cognitifs rend l'anamnèse difficile, voire impossible (Foletti, 2008).

Principes généraux du traitement des épilepsies du sujet âgé (Osseman, 2006) :

- Evaluation de la fonction hépatique et rénale
- Limiter les polymédications
- Préférence aux molécules non métabolisées et sans interactions
- Le moins de prises possibles
- Détection risque ostéoprose avec anciens antiépileptique
- Information et soutien du malades et de ces proches
- « Start low go slow »

Il est préférable d'utiliser un MAE présentant peu d'effets secondaires cognitifs, et ne présentant pas de risque majeur d'interférence avec les traitements associés, potentiellement nombreux. En général, les épilepsies du sujet âgé ne posent pas de problème thérapeutique, une monothérapie à faible dose est régulièrement efficace. (Gélisse, 2005).

II.11.3.3. Epilepsie et grossesse

La grossesse peut augmenter la fréquence des crises chez 35% des femmes, ne rien changer pour 55% d'entre-elles et même diminuer la fréquence des crises dans 10% des cas. Son influence sur la maladie épileptique est donc difficile à prévoir (Grosbois, 2010).

CHAPITRE II: LES ANTIPEPILEPTIQUES

Les MAE Classiques (Acide valproïque, Carbamazépine, Phénobarbital et Phénytoïne) sont responsables d'un risque de malformation 2 fois supérieur à celui de la population normale (de l'ordre de 2 %) ; ce risque est d'autant plus élevé que le traitement comporte plusieurs MAE, à doses élevées, et qu'il existe des antécédents familiaux de malformations. Les MAE nouveaux ne sont pas reconnus comme tératogènes. En cas de désir de grossesse, c'est souvent le moment de réévaluer la nécessité d'un traitement antiépileptique, de le simplifier, voire de l'arrêter. Avant la conception, une supplémentation en acide folique est conseillée (10 mg/jour) et pendant la grossesse en cas de traitement par le Valproate ou la Carbamazépine ; et par la vitamine K pendant le dernier trimestre et la période néonatale en cas de traitement barbiturique. Une surveillance obstétricale et échographique est organisée afin de détecter une éventuelle malformation. Il est clair que le fait d'être épileptique et de prendre un traitement antiépileptique ne doit pas constituer la seule et unique raison d'une interruption de grossesse.

II.11.3.4. Epilepsie et contraception

La contraception doit tenir compte des MAE inducteurs enzymatiques (Phénobarbital, Hydantoïnes, Carbamazépine) : inefficacité d'une contraception hormonale normo ou minidosée. Le Valproate et les MAE nouveaux (sauf le Topiramate) ne sont pas inducteurs enzymatiques (Legros, 2003).

Chapitre III SUIVI THERAPEUTIQUE DES ANTIPEPILEPTIQUES

III.1. Définition

Le dosage sanguin d'un médicament s'inscrit généralement dans le cadre d'une adaptation de la posologie et d'une individualisation du traitement. Cette activité est appelé "Therapeutic Drug Monitoring" (TDM) ou suivi thérapeutique pharmacologique (STP) (Claudia, 2010).

La dernière définition du STP proposée par l'Association Internationale de Suivi Thérapeutique et de Toxicologie Clinique (l'IATDMCT) est la suivante : « le STP ou TDM est une spécialité clinique pluridisciplinaire visant à améliorer la prise en charge du patient en ajustant individuellement la dose des médicaments pour lesquels le bénéfice clinique du STP a été démontré dans la population générale ou dans une population particulière. Il repose sur des informations pharmacogénétiques, démographiques et cliniques *a priori* et/ou sur la mesure *à posteriori* des concentrations sanguines des médicaments (suivi pharmacocinétique), des composés endogènes de substitution ou des paramètres biologiques d'effet (suivi pharmacodynamique) » (Marquet, 2003).

Les deux buts principaux du STP sont :

- La diminution le taux d'échecs thérapeutiques liés à une mauvaise observance ou à une dose insuffisante ;
- La réduction de la fréquence des effets indésirables et/ou toxiques des médicaments liés a une dose excessive (Lamand, 2001).

III.2. Principes généraux du suivi thérapeutique

III.2.1. Principes pharmacocinétiques

La pharmacocinétique décrit le devenir du médicament dans le corps depuis l'absorption jusqu'à l'élimination. Le rapport entre la concentration médicamenteuse dans le sang et les autres tissus et liquides, y compris le site d'action, est constant une fois l'équilibre de distribution atteint. Pour cette raison, le comportement dans l'organisme d'une molécule administrée est décrit à partir des concentrations observées dans le sang (Claudia 2010).

CHAPITRE III: SUIVI THERAPEUTIQUE DES ANTIPEPILEPTIQUES

Cette description se fait à l'aide de différents paramètres cinétiques ; la concentration sérique d'un médicament après administration *per os* peut être décrite par trois paramètres : la **concentration maximale (C_{max})**, le moment où cette dernière est atteinte (**t_{max}**) et l'**aire sous la courbe (AUC)** schématisés dans la **figure10**. Ces trois paramètres dépendent de l'étendue et de la vitesse de l'absorption du médicament qui sont en fonctions des propriétés physicochimiques de la molécule, de la formulation galénique du médicament, de sa voie d'administration et de l'effet du premier passage hépatique. Ces trois paramètres sont également influencés par l'état clinique du patient (fonction rénale, hépatique,...). Le rapport entre l'AUC et la dose est constant lorsque la cinétique est linéaire (Claudia 2010).

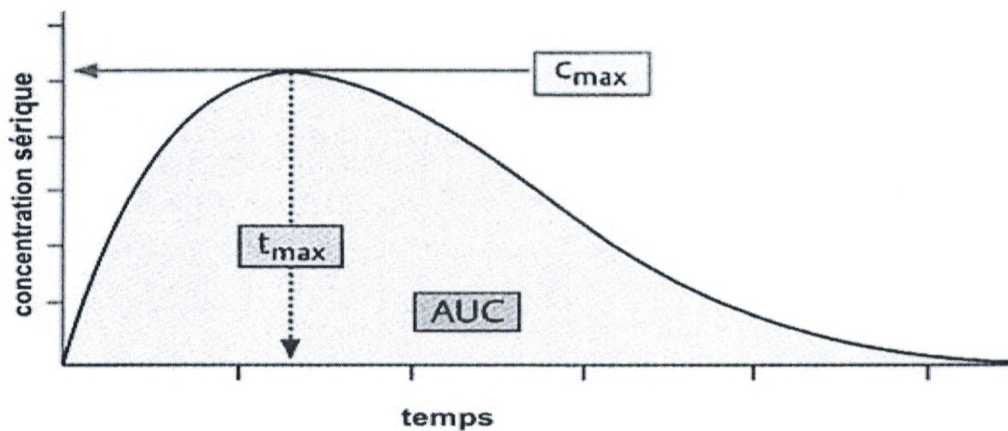


Figure 10 : Courbe de la concentration sérique d'un médicament après administration *per os* (Claudia 2010).

III.2.1.1. Notion de l'état d'équilibre

Le plateau de concentration correspond à l'état d'équilibre ou "Steady state", atteint au bout d'un certain nombre d'administrations. Pour que la concentration plasmatique augmente lors des administrations répétées, il faut qu'une concentration résiduelle persiste lors de l'administration suivante. Au plateau, si la dose et la fréquence d'administration restent stables, la concentration obtenue le sera également. Le plateau est obtenu au bout d'environ cinq demi-vies (Pharmacorama, 2009).

III.2.1.2. Notion de zone thérapeutique

Il s'agit de la différence entre la concentration plasmatique maximale (seuil de tolérance ou de toxicité) et la concentration plasmatique minimale (seuil d'efficacité).

CHAPITRE III: SUIVI THERAPEUTIQUE DES ANTIPEPILEPTIQUES

Ces zones sont présentées dans a **figure 11**. Plus la marge thérapeutique est étroite plus le médicament est difficile à manier (François, 2004).

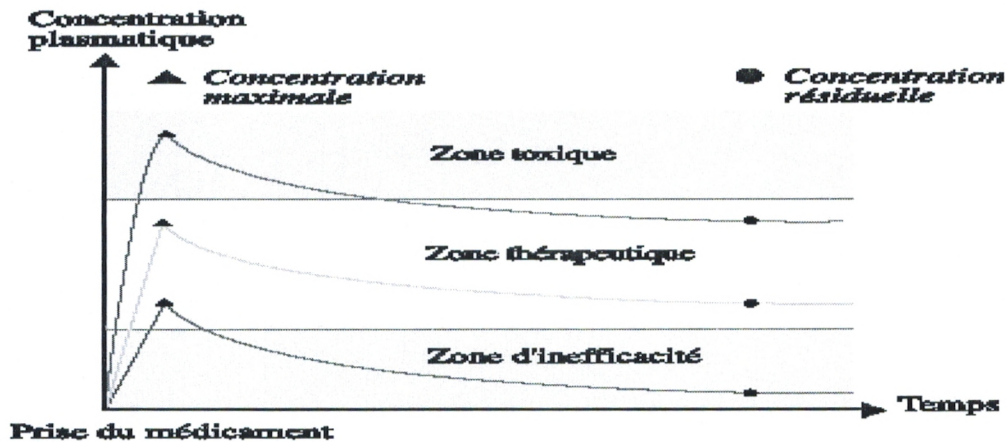


Figure 11 : Répartition des concentrations en trois zones : inefficace, thérapeutique et toxique (François, 2004).

III.2.2. Intérêt et modalité du suivi thérapeutique

III.2.2.1. Justification

Pour que le TDM ait un sens, le médicament doit remplir un certain nombre de critères :

- La relation concentration - effet pharmacologique (thérapeutique ou toxique) est meilleure que la relation dose – effet ;
- La variabilité de la relation dose - concentration plasmatique est grande d'un patient à l'autre mais faible chez un même patient ;
- Le médicament a une marge thérapeutique étroite ;
- L'effet est difficilement mesurable autrement ;
- L'existence d'une méthode d'analyse rapide et fiable (Widmer, 2008).

Le premier et le deuxième point de la liste sous-entendent que les connaissances pharmacocinétique et pharmacodynamique du médicament sont suffisantes, y compris dans la sous-population concernée.

La marge thérapeutique est un concept important du TDM. C'est un concept de *probabilité* et non pas absolu. Les limites de la marge ne sont pas des frontières au-delà desquelles l'effet thérapeutique est absent, la toxicité commence. Les valeurs à

CHAPITRE III: SUIVI THERAPEUTIQUE DES ANTIPEPILEPTIQUES

l'intérieur de la marge ne sont pas toutes équivalentes. La marge thérapeutique est définie par des études cliniques dans la population de patients à traiter (SFPT, 2010).

III.2.2.2. Médicaments pouvant faire l'objet d'un STP

Sur l'ensemble des médicaments commercialisés, seule une petite partie présente un intérêt dans le TDM. L'utilité du suivi thérapeutique est indéniable pour les médicaments à index thérapeutique étroit comme les psychotropes et certains anti-arythmiques, pour lesquels il est essentiel pour vérifier la compliance du patient ou la toxicité du traitement (Karine, 2002).

En ce qui concerne les psychotropes, la fenêtre thérapeutique a été établie pour certains antidépresseurs, barbituriques, Lithium, Méprobamate, Clozapine, et l'Olanzapine. Le monitoring est très important en raison de la grande variabilité génétique de leur métabolisme. Ainsi, pour certains neuroleptiques, la relation concentration sérique-effet thérapeutique est très discutée, mais des essais cliniques ont permis de proposer des valeurs cibles comme pour l'Halopéridol (Buclin, 2005).

L'intérêt du suivi thérapeutique pour les médicaments anti-arythmiques a fait l'objet d'une revue récente où est soulignée la nécessité d'un suivi pour la Digoxine, la Digitoxine et la Perhexilline. Ainsi que pour la Quinidine (classe I dans la classification de Vaughan-Williams) et l'Amiodarone (classe III), qui ont une étroite marge de sécurité et de grandes variations intra et inter individuelles (Mitchell, 2000).

Le suivi thérapeutique a aussi un rôle important chez les toxicomanes au moment de l'inclusion et lors de la vérification de leur compliance au traitement de substitution comme la Buprénorphine ou la Méthadone ;

Le monitoring des concentrations d'antibiotiques (vallée et pic) est une pratique commune en milieu hospitalier et le devient aussi en ambulatoire tant pour les aminoglycosides (Tobramycine) que pour les antibiotiques glycopeptidiques (Vancomycine).

Pour les immunosuppresseurs, un TDM de routine est recommandé pour la Cyclosporine, le Tacrolimus, le Sirolimus et l'Évérolimus.

Le Méthotrexate (anticancéreux) fait l'objet d'un TDM lors d'un traitement à haute dose dans un contexte oncologique (indication d'un sauvetage à l'Acide Folinique) (Dumont, 2000).

CHAPITRE III: SUIVI THERAPEUTIQUE DES ANTIPEPILEPTIQUES

III.2.2.3. Les paramètres classiquement mesurés en pratique courante

Le TDM représente une stratégie d'individualisation du traitement basée sur la pharmacocinétique (Claudia, 2010). Les paramètres évalués sont :

- Concentration résiduelle (C_0 ou C_{min}) : juste avant la nouvelle administration du médicament. C'est une méthode traditionnelle, simple et pratique du monitoring en routine de nombreux médicaments. Elle est utilisée pour apprécier l'efficacité du médicament mais rarement pour apprécier la toxicité sauf pour les aminosides. Elle nécessite des méthodes de dosages sensibles ;
- Concentration à un autre temps (rare), par exemple au pic C_{max} . En effet, le moment du pic est difficilement appréciable avec certitude. Il est influencé par la voie d'administration, la forme galénique, l'alimentation ou d'autres médicaments. Il permet d'apprécier l'absorption d'un médicament, sa toxicité mais rarement son efficacité sauf pour les aminosides (Itraconazole, Atovacone) ;
- Concentration à un temps C_2 (concentration 2 heures après la prise orale), rare, se fait pour la Ciclosporine, Neoral® (Loichot, 2004).
- Aire sous la courbe (AUC) : quand la relation concentration-effet concerne ce paramètre. Elle est utile pour les molécules présentant une grande variation interindividuelles (résorption, métabolisme et excrétion). Elle nécessite un grand nombre de prélèvements réalisés sur une assez longue durée ce qui est un désagrément pour le patient et une interprétation postérieure (formation du personnel médical à l'utilisation de ces nouveaux items). C'est une méthode coûteuse (Bernard, 2005).

III.3. Processus du TDM

La décision d'individualiser le traitement à partir d'un dosage de médicament n'a de sens que si des données correctes sont obtenues lors du TDM. Ceci ne dépend pas uniquement de l'analyse du laboratoire, mais aussi des étapes préalables. Il se réfère à tous les aspects d'un examen de laboratoire, du recueil des informations à l'impact sur la prise en charge du patient. Le TDM est réparti en 3 phases :

CHAPITRE III: SUIVI THERAPEUTIQUE DES ANTIPEPILEPTIQUES

III.3.1. La phase pré-analytique

Elle commence par la prescription, sous la responsabilité du clinicien, et se termine par le transport de l'échantillon. Il faut décider quel(s) test(s) apporte(nt) une bonne information. Dans le sang, les médicaments sont présents sous une forme libre et une forme liée aux protéines sériques. L'effet du médicament (thérapeutique et toxique) est essentiellement produit par la forme libre qui peut diffuser dans les tissus et les cellules et atteindre la cible pharmacologique (Claudia, 2010).

Les méthodes analytiques mesurent généralement la concentration sérique totale. La mesure de la fraction libre peut être utile pour des médicaments ayant une forte liaison protéique (> 80%) : la Phénytoïne, l'Acide valproïque, la Carbamazépine, la Quinidine, l'Acide mycophénolique, la Ciclosporine et la Digoxine.

III.3.1.1. Recueil des informations

L'analyse nécessite souvent des informations sur le patient, le prélèvement et le traitement. Ces informations sont très utiles, voire même indispensables, pour interpréter correctement le résultat et répondre au questionnement clinique (**tableau VIII**).

III.3.1.2. Prélèvements

Dans la majorité des cas, le dosage sanguin se fait à l'état d'équilibre (c'est-à-dire quatre à cinq demi-vie après le début du traitement après le dernier changement de la posologie). Le prélèvement est généralement fait durant la phase tardive de l'élimination pour obtenir le taux résiduel : typiquement avant l'administration de la prochaine dose (Shenfield, 2001).

L'analyse se fait généralement dans le sérum, parfois dans le plasma ou le sang total. Un TDM des concentrations salivaires a l'avantage d'être non invasif et économique, il est documenté entre autres pour la Phénytoïne, la Carbamazépine, la Digoxine et la Caféine. Le choix est guidé par la technique analytique et les caractéristiques de la substance. Certains immunosuppresseurs tels que la Ciclosporine et le Tacrolimus doivent toujours être dosés dans le sang total du fait de la variation de leur répartition sang-plasma en fonction de la concentration, le temps et la température. Ainsi, quand la température diminue de 37 à 21 °C, environ 50 % de la Ciclosporine pénètre dans les hématies, modifiant le rapport sang/plasma (Épilepsie-France, 2008).

CHAPITRE III: SUIVI THERAPEUTIQUE DES ANTIPEPILEPTIQUES

Dans ce cas, l'EDTA est préférable à l'héparine comme anticoagulant, car il évite la formation de micro caillots. Pour obtenir du plasma, l'anticoagulant est souvent l'héparinate de lithium, sauf pour la détermination du Lithium. Il peut exister des recommandations particulières : par exemple l'héparine est déconseillée pour le dosage des aminosides par immuno-enzymologie, il doit lui être préféré soit l'EDTA, soit du citrate. Pour le dosage du valproate, le plasma recueilli sur le citrate est déconseillé : les concentrations d'acide valproïque total ou libre dans ce cas sont inférieures à celles mesurées dans le sérum ou le plasma recueillis sur héparine ou EDTA. Entre le plasma et le sérum, le choix est généralement indifférent. On peut, a priori, préférer d'utiliser du plasma plutôt que du sérum car à partir du même volume sanguin, on obtient plus de plasma que de sérum. Pour la mesure de la fraction libre des médicaments, il semble préférable d'utiliser le sérum. Qu'il s'agisse de sang total, de sérum ou de plasma, la matière du tube et surtout du bouchon peut avoir une influence sur le résultat du dosage; on a pu montrer que les bouchons rouges, Venoject, relarguent une substance interférant avec le dosage chromatographique de la Phénytoïne ou de la Carbamazépine (Olivier, 2004).

III.3.1.3. Conservation

Les conditions de conservation de l'analyte à doser prennent en compte :

- Délai et température de conservation entre le prélèvement et la centrifugation ;
- Délai et température de conservation du plasma, du sérum ou du sang total :
(a +4°C, -20°C ou -80°C) très souvent, la stabilité de l'échantillon est démontrée entre 24 h à 2-8 °C et entre 1 à 2 semaines à -20 °C
Il est parfois intéressant de connaître la stabilité 30 min. à 60 °C.

CHAPITRE III: SUIVI THERAPEUTIQUE DES ANTIPEPILEPTIQUES

Tableau VIII : Informations obligatoires et supplémentaires lors d'une demande de TDM (Shenfield, 2001).

Type	Information	Remarque
Données du Patient	Nom	Identification obligatoire
	Numéro d'identification, Date de naissance	
Données sur l'échantillon	Poids	Peuvent expliquer des concentrations plasmatiques inattendues et /ou des paramètres pharmacocinétiques altérés Nécessaires pour l'adaptation posologique
	Taille	
	Fonction organique perturbée	
	Diagnostic	
	Bilan : hépatique, rénal et hématologique.	
Données du Traitement	Nature de l'échantillon	traitement et analyse correcte de l'échantillon
Données du Traitement	Date du début du traitement	Obligatoire pour une interprétation correcte du résultat
	Dernier changement de la posologie	
	Moment de la dernière administration	Obligatoire pour l'estimation des paramètres pharmacocinétiques
	Posologie et intervalle	
	Voie d'administration	
	Durée de perfusion si IV	
	Date et heure du prélèvement	
	Indication du traitement	
Indication du dosage		

III.3.2. La phase analytique

La phase analytique commence par le prétraitement de l'échantillon (centrifugation, ultrafiltration pour le dosage de la fraction libre) et se termine par la vérification du résultat (Claudette, 2000).

Les méthodes analytiques utilisées pour le TDM sont essentiellement :

III.3.2.1. Méthode immunologiques

Il existe plusieurs méthodes immunologiques commercialisées pour le dosage (immunoenzymatique EIA, *enzyme-multiplied* EMIT; polarisation de fluorescence FPIA). Il s'agit de méthodes utilisant la réaction antigène /anticorps, et où un haptène est utilisé pour fabriquer des anticorps monoclonaux ou poly clonaux. Elles sont fondées sur la compétition entre les molécules présentes dans l'échantillon et les molécules marquées (conjuguées) par une enzyme, un fluorophore, un composé luminescent ou des microparticules, vis-à-vis d'anticorps anti-molécules en quantité limitée (Claudette, 2000).

CHAPITRE III: SUIVI THERAPEUTIQUE DES ANTIPEPILEPTIQUES

Les techniques immunologiques restent les techniques de choix pour la détermination en pratique courante des antiépileptiques, avec en première ligne, la FPIA et l'immuno-turbidimétrie. Toutes ces méthodes sont automatisables, simples, rapides et utilisables en série. Par contre, les réactifs sont onéreux, les conditionnements, la durée de stabilité des réactifs et la fréquence de calibration ne sont pas toujours adaptés au volume d'activité des laboratoires, ce qui génère un sur-coût lié aux calibrations et à la perte en réactif. Certaines ne sont utilisables qu'en système fermé. Enfin, ces méthodes immunologiques ne permettent pas de distinguer la molécule mère de ses nombreux métabolites, comme les font les méthodes chromatographiques.

III.3.2.2. Les méthodes chromatographiques

Plusieurs méthodes chromatographiques sont utilisées pour le dosage des antiépileptiques (chromatographie gazeuse GC ; liquide à haute performance HPLC).

— La GC est la première technique utilisée pour le dosage de l'acide valproïque, en raison de la structure et de la grande volatilité de cette molécule ; elle est d'usage délicat pour le dosage de la carbamazépine car il s'agit d'une molécule instable thermiquement et dégradée en iminostilbéne et en 9- méthylacridine.

— La chromatographie liquide permet le dosage des molécules instables thermiquement ou non volatiles.

— Les méthodes chromatographiques couplées à une détection par spectrométrie de masse (GC-MS ; LC-MS ; LCMS/ MS, appelée aussi tandem MS). Elles se différencient notamment par leur spécificité, leur sensibilité, leur complexité, le délai d'obtention du résultat et leur tarification. Elles sont utilisées, en particulier, pour l'étude du métabolisme hépatique de la carbamazépine.

Ces sont des techniques de référence car elles sont les plus spécifiques et les plus sensibles, mais elles nécessitent aussi la mise en place d'une technologie poussée et coûteuse, elle est (SFPT, 2004).

▪ **Avantages et inconvénients des méthodes chromatographiques et immuno-enzymatiques**

Les méthodes chromatographiques sont spécifiques, permettant de distinguer la molécule mère et ses métabolites et de doser plusieurs molécules simultanément, et très sensibles (Claudia, 2010).

CHAPITRE III: SUIVI THERAPEUTIQUE DES ANTIPEPILEPTIQUES

En revanche, elles présentent l'inconvénient d'être délicates nécessitant un opérateur spécialisé, coûteuses, à délai d'exécution important et non adaptées au travail au coup par coup. Actuellement, ces méthodes manquant de praticabilité, sont délaissées au profit des méthodes immunologiques. Cependant, elles sont toujours considérées comme les méthodes de comparaison, en l'absence des méthodes de référence.

Les méthodes immunologiques sont généralement moins exactes que les méthodes chromatographiques. Ceci est lié à une sélectivité inférieure, des réactions croisées entre la substance à doser, ses métabolites ou des substances apparentées (exemple : L'acide valproïque fortement métabolisé conduit à une série de métabolites, de structures proches de la molécule mère). L'ensemble des fournisseurs propose une étude des réactions croisées de ces métabolites, en particulier, l'acide 3 cétovalproïque, métabolite majeur de l'acide valproïque, et l'époxyde actif pour la carbamazépine (ProBioQual, 2006).

III.3.3. La phase post analytique

Cette phase commence par la communication du résultat et se termine par la réponse au questionnement clinique et l'effet sur la prise en charge du patient. La communication du résultat peut contenir, à côté du résultat lui-même, différentes informations supplémentaires, un commentaire d'interprétation, des questions spécifiques, voire une proposition d'adaptation posologique et de suivi du traitement (Claudette, 2000).

En fonction de l'organisation du TDM, la marge thérapeutique est de **6 à 12mg/L** en monothérapie et de **4 à 8mg/L** pour la carbamazépine. Elle est de **50- à 100mg/L** pour l'acide valproïque.

Outre l'interprétation du résultat, certains aspects supplémentaires sont à prendre en compte. Le résultat obtenu a toujours une certaine imprécision liée à la variabilité analytique (précision de la méthode de dosage, ...etc) et pré analytique. Cette dernière est fonction de la précision pharmaceutique (dose administrée), des conditions de l'administration, du prélèvement.... etc. (SFPT, 2004).

Du point de vue pharmacologique, l'interprétation du résultat se base sur les connaissances des caractéristiques pharmacocinétiques du médicament (demi-vie, volume de distribution, élimination, etc.) ainsi que la dose, la voie et la fréquence

CHAPITRE III: SUIVI THERAPEUTIQUE DES ANTIPEPILEPTIQUES

d'administration, l'horaire du prélèvement (taux résiduel avant la prise, ou un pic deux heures après la prise) (Royer, 2005).

Des facteurs cliniques et biologiques influençant aussi l'interprétation sont représentés par : l'indication, la fonction d'élimination, le délai d'évolution de la maladie, l'automédication, et l'état clinique du patient (diarrhée, fièvre, ...).

III.4. Suivi thérapeutique des antiépileptiques

L'intérêt du suivi des antiépileptiques est justifié par :

- ↪ Le faible écart entre la dose toxique et la dose thérapeutique ;
- ↪ Les nombreuses interactions pharmacocinétiques, par exemple en cas d'association de plusieurs antiépileptiques, l'effet inducteur de la Carbamazépine, du Phénobarbital, de la Phénytoïne et de la Primidone, entraîne une diminution de la concentration sérique du médicament antiépileptique associé ;

L'association de la carbamazépine avec l'acide valproïque conduit à une diminution de la concentration plasmatique de ce dernier, par effet inducteur de la carbamazépine, et à une augmentation de la concentration en 10,11-époxyde de carbamazépine, par effet inhibiteur d'enzyme de l'acide valproïque.

- ↪ L'existence de pharmacocinétique non linéaire pour certains antiépileptiques comme la phénytoïne (Michel, 2007) ;
- ↪ Le rapport posologie/concentration plasmatique, à l'équilibre, varie selon la dose et l'individu ;
- ↪ L'insuffisance hépatique car ils sont fortement métabolisés par le foie ;
- ↪ L'association avec des médicaments non antiépileptiques, pouvant modifier le métabolisme;
- ↪ Les modifications de liaison aux protéines plasmatiques : la fraction libre active est alors augmentée par baisse de l'albumine, compétition avec la bilirubine en cas d'ictère, insuffisance rénale (diminution de la liaison aux protéines, compétition avec d'autres médicaments (Phénytoïne, AINS, Salicylés), l'état du sujet (sujets âgés, grossesse) ;
- ↪ L'apparition des signes de surdosages (ataxie nystagmus, somnolence, confusion, vertiges, troubles visuels) (Adrien, 2000).

CHAPITRE III: SUIVI THERAPEUTIQUE DES ANTIPEPILEPTIQUES

Les nouveaux antiépileptiques (de seconde génération), ne font que rarement l'objet d'une surveillance thérapeutique pharmacologique, par le suivi des concentrations plasmatiques. En effet, les arguments suivants sont à considérer :

- La variabilité intra et interindividuelle des concentrations obtenue pour une même posologie ;
- Leur prescription en poly thérapie avec risque important d'interactions médicamenteuses ;
- La relation dose-effet est loin d'être toujours établies voire inexistante, et il n y a pas encore de zones thérapeutiques solidement validées, ni de seuil de toxicité consensuel (Pierre, 2004).

Le STP est très utile avec la Carbamazépine, l'Ethosuximide, le Phénobarbital et la Phénytoïne, modérément utile avec le Valproate, le Topiramate et inutiles avec la Gabapentine, la Tiagabine, le Clobazam et la Clonazépam. Son utilité est incertaine avec la Lamotrigine, l'Oxcarbazépine et le Felbamate (Dominique, 2001).

Le dosage plasmatique permet l'adaptation individuelle de la posologie. Il est particulièrement utile pour améliorer l'innocuité et l'efficacité des antiépileptiques. Le suivi thérapeutique doit être complété par une surveillance biologique : hématologique (FNS), rénale et hépatique (transaminase) (Michel, 2007).

III.5. Protocole de suivi des deux antiépileptiques (Carbamazépine et Acide valproïque)

III.5.1. Prélèvement, transport et conservation

Les dosages peuvent être effectués par méthode immunologiques sur le sérum ou le plasma du sang recueilli sur des tubes héparines ; EDTA ou oxalate. Ils peuvent également être réalisés dans l'urine, la salive et autres milieux biologiques par méthodes chromatographiques (Houzé, 2007).

La fréquence des contrôles plasmatiques est déterminée par l'état clinique du patient. Une fois l'état d'équilibre atteint, le dosage du taux résiduel se fait sur le prélèvement qui s'effectue le matin, de préférence, compte tenu de l'influence du nyctémère (Houzé, 2007).

Les conditions de conservation doivent être connues et respectées depuis le prélèvement jusqu'à la mise en œuvre du dosage : pendant 24 h à température ambiante (20-25°C) ; 1 mois à (2-8°C) ; < 3 mois à (-20°C).

III.5.2. Techniques analytique

III.5.2.1. Méthode chromatographique

A. La chromatographie en phase gazeuse

C'est la première technique utilisée pour le dosage de l'acide valproïque, en raison de la structure et de la grande volatilité de cette molécule. Elle est d'usage délicat pour le dosage de la carbamazépine, molécule instable thermiquement, et dégradée en iminostilbéne et en 9-méthylacridine. Des conditions opératoires adaptées permettent néanmoins l'usage de cette méthode (Baumann, 2006).

B. La chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrophotométrie de masse

Elle est proposée par quelques auteurs et utilisée particulièrement pour l'étude du métabolisme hépatique de la carbamazépine (Patrick, 2002).

CHAPITRE III: SUIVI THERAPEUTIQUE DES ANTIPEPILEPTIQUES

C. La chromatographie liquide haute performance

C'est la méthode chromatographique couplée à un détecteur UV la plus adaptée au dosage de la carbamazépine ; compte tenu de ses caractéristiques spectrales.

L'acide valproïque a une faible absorbance en UV, ce qui rend sa détection difficile et nécessite un prétraitement des échantillons.

Différentes techniques d'extraction préalable sont proposées par les auteurs. Ces techniques permettent la mise en évidence de la molécule mère et ces différents métabolites (Patrick, 2002).

III.5.2.2. Méthode immunologiques

A. Méthode par compétition en phase homogène

Toutes les étapes de la réaction se déroulent simultanément dans le milieu réactionnel :

A.1. Marqueur enzymatique

A.1.a. EMIT: Enzyme Multiplied Immunoassay Technic

L'antigène de l'échantillon entre en compétition pour l'anticorps avec la molécule marquée à l'enzyme Glucose-6-phosphate déshydrogénase (G-6-PDH). Lorsque l'anticorps bloque le site antigénique du conjugué, il bloque également le site enzymatique donc l'activité G-6-PDH du conjugué. L'activité enzymatique résultante et mesurée par la vitesse d'oxydation de son substrat, le glucose 6 phosphate et par la vitesse de réduction simultanée du NAD^+ en NADH , H^+ absorbant à 340 nm. Elle est donc directement proportionnelle à la quantité du médicament dosé présente dans l'échantillon. Le principe est détaillé dans la **figure 12**.

Cette méthode développée par Syva est commercialisée par Dade Behring (ACA, Cobas Mira) et Bayer (Immuno1). Les réactifs peuvent être adaptés sur d'autres automates en biochimie (Biologie et Multimédia, 2005).

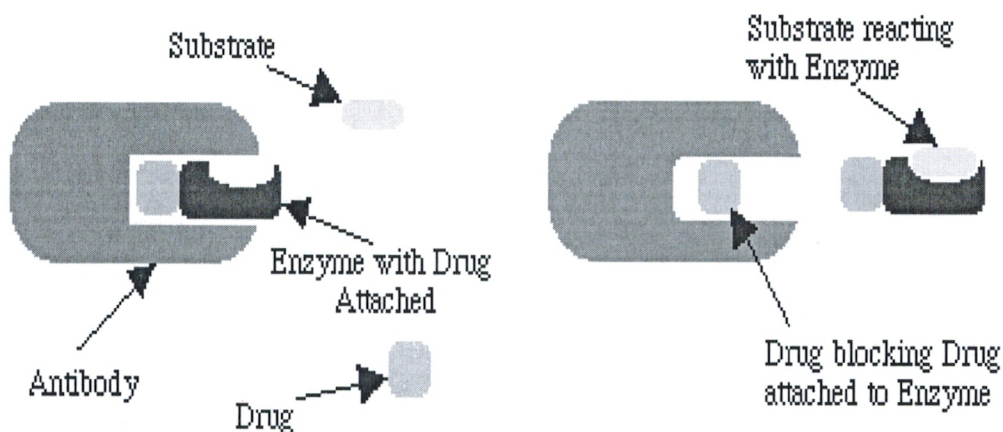


Figure 12 : Principe de la méthode : Enzyme Multiplied Immunoassay Technic (EMIT).

A.1.b. CEDIA: Cloned Enzyme Immuno Donor Assay

Elle est basée sur l'utilisation d'une enzyme bêta-galactosidase bactérienne scindée en deux fragments inactifs par génie génétique : un fragment enzyme accepteur (EA) qui correspond à environ 90% sa la séquence à un fragment enzyme donneur (ED) qui correspond à la séquence manquante. L'association spontanée de deux fragments donne une enzyme active. L'antigène du médicament entre en compétition pour l'anticorps avec la molécule marquée par le fragment (ED). Lorsque l'anticorps bloque le site antigénique du conjugué, il bloque également le fragment (ED) qui ne peut plus se réassocier au fragment (EA). L'activité enzymatique sur le substrat, le rouge du chloro-phénol bêta-D-galactopyranoside donnant le rouge de chloro phénol est mesuré à 570 nm. Elle est liée à la réassociation des fragments inactifs EA et ED et est directement proportionnelle à la quantité du médicament présente dans l'échantillon. Le principe de cette méthode est représenté dans la **figure 13**.

Cette méthode développée par Microgenics corporation et commercialisée par roche Boehrning (Hitachi). Les réactifs peuvent être adaptés sur d'autres automates de biochimie (Biologie et Multimédia, 2005).

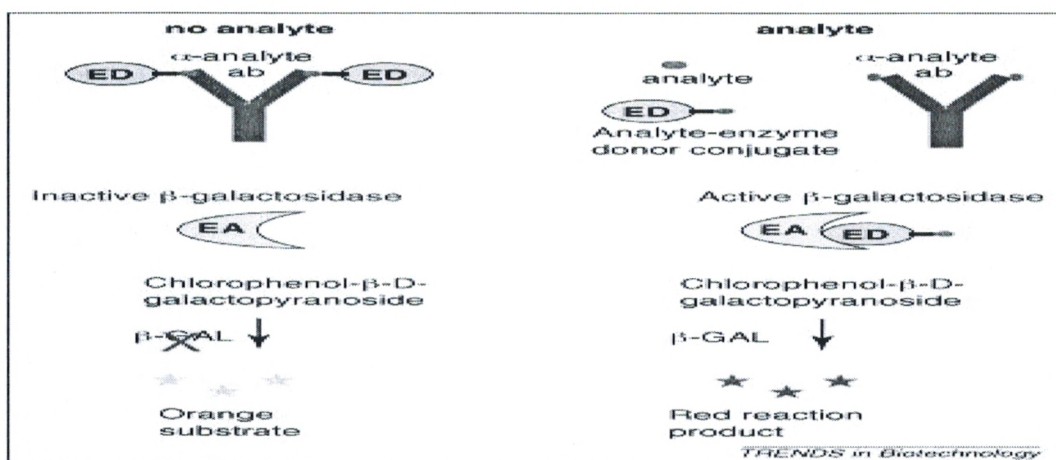


Figure 13 : Principe de la méthode Cloned Enzyme Immuno Donor Assay (CEDIA).

A.2. Marqueur fluorescent

A.2.a. FPIA : Fluorescence Polarisation Immuno Assay

Dans cette technique schématisée dans la **figure 14**, le médicament (antigène) entre en compétition pour l'anticorps avec la fluorescéine conjuguée. Le complexe antigène-anticorps formé est une macromolécule fluorescente. Lorsqu'elle est irradiée par la lumière de longueur d'onde d'excitation, elle effectue une rotation beaucoup plus lente qu'une petite molécule de fluorescéine et la lumière émise restera polarisée. La concentration en médicament est inversement proportionnelle à la polarisation.

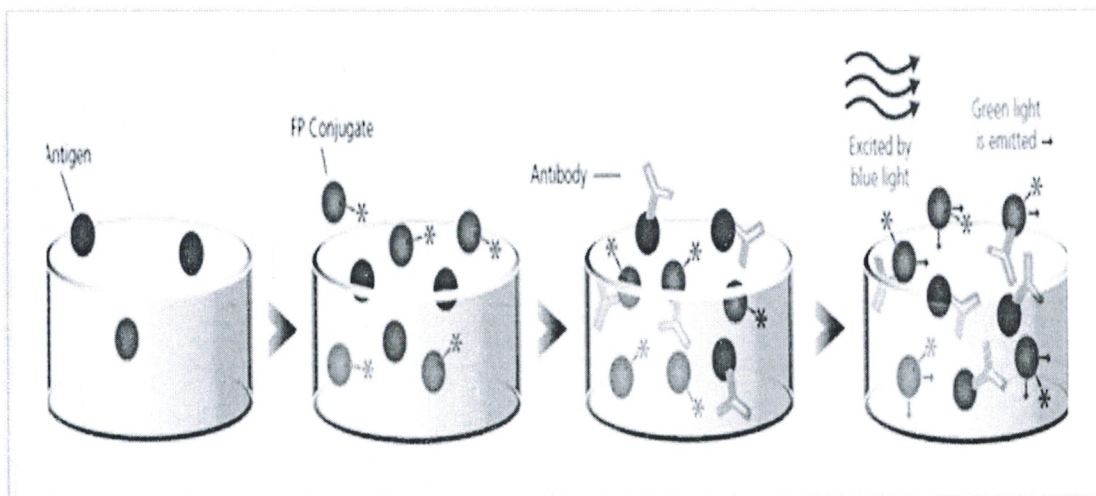


Figure 14 : Principe de la méthode FPIA.

B. Méthode par compétition en phase hétérogène

Il y a séparation de formes libres et des formes lié aux anticorps.

B.1. FIA : Fluorescence immuno Assay

Il s'agit d'une méthode immunologique utilisant un supporte réactionnel constitué d'un film multicouches : trois couches sont fixées sur un film polyester : une couche filtrante contenant des tampons et des surfactants, une couche écran contenant de l'oxyde de fer empêchant les haptènes fluorescents libérés d'être excités par le rayon lumineux et une couche réactive contenant les haptènes marqués des anticorps et un film en polyester servant de support de base au trois couches. Il y a compétition au niveau de la couche réactive entre le médicament par un fluorochrome (dérivé de la rhodamine) et le médicament dans l'échantillon pour l'anticorps fixé sur le film. Seul le conjugué fixé à l'anticorps reste au niveau de la couche réactionnelle : il est séparé des molécules du conjugué libre par une couche écran. L'intensité de la fluorescence émise est inversement proportionnelle à la quantité du médicament dans l'échantillon (Yves, 2009). Elle est représentée dans la **figure 15**.

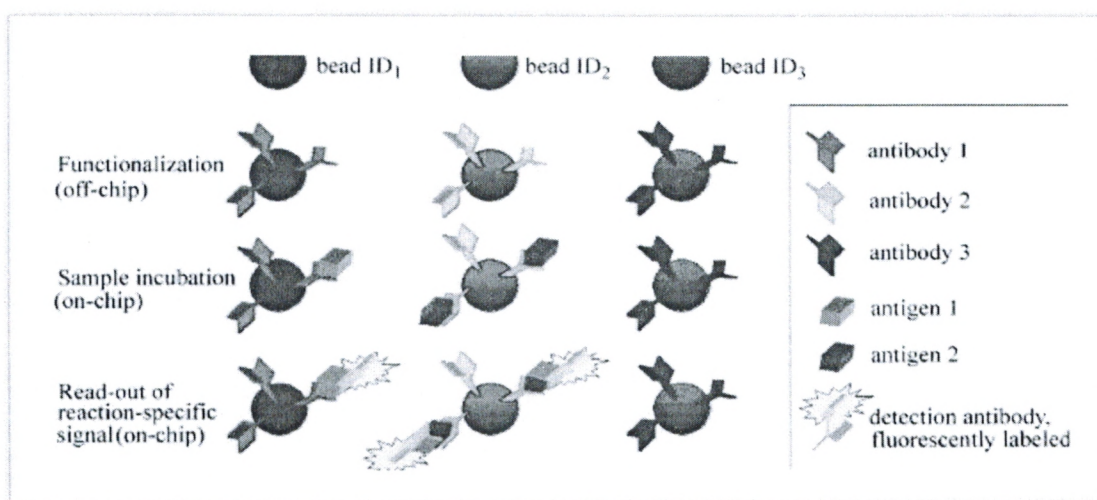


Figure 15 : Principe de la méthode Fluorescence immuno Assay (FIA).

C. Luminescence

La CBZ contenue dans l'échantillon entre en compétition avec un dérivé de la CBZ marqué à l'ester d'acridinium pour une quantité limitée d'anticorps couplés à des particules magnétiques (phase solide). Après une étape de séparation et de déclenchement de la réaction chimiluminescete, on mesure le nombre d'unités

CHAPITRE III: SUIVI THERAPEUTIQUE DES ANTIPEPILEPTIQUES

relatives de lumière (RLU) inversement proportionnelles à la quantité de CBZ dans l'échantillon. Cette méthode est proposée par Chiron sur ACS 180 (Yves, 2009).

D. Méthode par électrophorèse capillaire

Cette méthode permet la mesure simultanée de plusieurs antiépileptiques, elle est encore du domaine de la recherche et semble être bien corrélée à la FPIA (Allain, 2000).

III.6. Interactions médicamenteuses

La zone thérapeutique admise à l'équilibre avant l'administration du médicament est généralement comprise entre **50 et 100 mg/L** pour l'acide valproïque. Pour la carbamazépine, elle est entre **6-12 mg/L** en monothérapie et entre **4-8 mg/L** en poly thérapie (Thomas, 2004).

Dans certaines associations médicamenteuses, on a des fluctuations des taux plasmatiques (surdosage ou sous dosage) comme le montre **le tableau IX**.

Les effets toxiques sont généralement observés pour des concentrations totales supérieures à **100 mg/L** pour l'acide valproïque et supérieures à **12 mg/L** en monothérapie et **8 mg/L** en bithérapie pour la carbamazépine. Des concentrations de **125 mg/L** en acide valproïque peuvent être nécessaires dans le cas « d'absence atypique », ces formes répondent mal aux antiépileptiques.

Tableau IX : Effets des associations médicamenteuses sur les taux plasmatiques des AE (Thomas, 2004).

Diminution de [CBZ]	Augmentation de la [CBZ]	Diminution de la [VPA]	Augmentation de [VPA]
Phénytoïne, Phénobarbital, Primidone.	Acétazolamide,	AZTREONAM	FELBAMATE
	Danazol, Cimétidine,	CARBAMAZEPINE	LAMOTRIGINE
	Citalopram,	IMIPENEM	MEFLOQUINE
	Fluoxétine,	MEROPENEM	NIMODIPINE
	Fluvoxamine,	PHÉNOBARBITAL	TOPIRAMATE
	Paroxétine, Sertraline,	PHÉNYTOÏNE	ANTIDEPRESSEURS
	Diltiazem, Vérapamil,		IMIPRAMINIQUES
	Erythromycine (AD),		
	Clarithromycine,		
	Josamine, Isoniazide,		
	Dextropropoxyphène		
	(AD), Viloxazine,		
	Digoxine		

PARTIE PRATIQUE

**Chapitre IV PRESENTATION DE
L'ETUDE**

Objectifs

Le traitement médicamenteux de l'épilepsie a pour but de prévenir les crises sans entraîner des effets indésirables. Pour obtenir l'effet thérapeutique maximal sans risque de toxicité, un schéma thérapeutique optimal (dose et horaire d'administration) permet de maintenir les concentrations du médicament dans une zone thérapeutique définie, d'où la nécessité de procéder à la mesure des taux des AE dans les liquides biologiques ou « Suivi Thérapeutique » en vue d'individualiser la posologie.

De ce fait, l'objectif de notre travail est de créer une unité de suivi thérapeutique au sein du service de médecine nucléaire CHU Tlemcen afin d'aider le clinicien dans

- L'adaptation de la posologie ;
- L'évaluation de l'efficacité du traitement ;
- L'établissement d'une corrélation entre la clinique et la biologie

Et dans un second temps de créer une collaboration continue entre les différents acteurs (cliniciens, pharmaciens toxicologues et patients) dans la prise en charge du malade pour lui Permettre de vivre aussi normalement que possible, en évitant l'isolement scolaire, professionnel et social.

IV.1. Matériels et méthodes

IV.1.1. Population étudiée

Il s'agit d'une étude prospective portant sur un échantillon aléatoire de 32 patients épileptiques, suivis en service de neurologie ou de pédiatrie à la polyclinique **AL-HAYAT** située à Bab El Djiaid dans la wilaya de Tlemcen et ce durant la période de Février à Avril 2013.

Parmi les 32 patients épileptiques inclus dans cette étude, 20 ont été traités par l'acide valproïque (AV) seul, trois par la carbamazépine (CBZ) seule, un patient en bithérapie associant (CBZ+AV) et deux patients en trithérapie associant AV et CBZ à un autre AE.

Ont été exclus de l'étude :

- Les patients suivant une médication d'une seule prise le soir.
- Les patients n'ayant pas de bilans hépatiques et hématologiques depuis plus de 6 mois.

IV.1.2. Recueil des informations

Le recueil des informations a été réalisé à l'aide d'une fiche de suivi thérapeutique établie à notre niveau et rempli par l'enquêteur lui-même (**ANNEXE II**).

Cette fiche fournit des renseignements concernant le patient, le type de la thérapie (mono ou bithérapie), du médicament antiépileptique et de sa posologie, la date du début du traitement, l'état clinique et biologique, la date de la dernière modification de la posologie, les médicaments associés et l'heure du prélèvement (Annexe II).

Dans le cas des enfants, le questionnaire s'est adressé aux parents après leur consentement.

La saisie des réponses a été manuscrite par les enquêteurs dans un premier temps puis informatisée et analysée par le logiciel EPI INFO 6 et Analyse-it 2,3.

IV.1.3. Paramètres étudiés

La stabilité de l'épilepsie est évaluée, en se basant sur l'anamnèse, par la fréquence des crises chez les patients.

Le dosage plasmatique de la carbamazépine et de l'acide valproïque a permis de situer le taux résiduel qui est la concentration sanguine du médicament mesurée avant l'administration suivante, dans une zone thérapeutique limitée par deux valeurs inférieure au dessous de laquelle la concentration est inefficace et supérieure au dessus de laquelle les effets indésirables ou toxiques risquent d'apparaître.

Les paramètres biologiques hépatiques (ASAT, ALAT, PAL) et hématologiques (FNS) sont des indicateurs des effets indésirables ou toxiques des AE étudiés.

IV.1.4. Prélèvement et conservation

Les prélèvements sanguins ont été réalisés le matin, au niveau de l'unité de prélèvements du service de médecine nucléaire du CHU Tlemcen, chez les patients ayant atteint l'état d'équilibre, sur des tubes héparines juste avant la nouvelle prise quotidienne de leur médicament antiépileptique (Acide valproïque ou Carbamazépine).

Pour les enfants, les prélèvements sanguins ont été réalisés le matin au niveau du service de pédiatrie du CHU Tlemcen.

L'analyse a été effectuée sur le plasma (après centrifugation à 3500 t/min pendant 5 minutes des tubes héparines), le jour du prélèvement.

Les échantillons dosés dans les 24 heures suivant le prélèvement peuvent être conservés à une température ambiante de 20- 25°C. Le transport est réalisé à une température de 2- 8°C.

Après le dosage, les échantillons plasmatiques peuvent être conservés au réfrigérateur à une température de 2- 8°C pendant 7 jours maximum, ou à (-20°C) pendant 6 mois maximum. Les opérations de congélation et de décongélation sont à éviter.

En raison de la non disponibilité régulière de l'appareil et de ses pannes multiples, la plupart des échantillons plasmatiques ont été conservés au congélateur disponible à (-2°C), pendant un maximum de 7 jours jusqu'à l'analyse.

L'exploration des bilans hépatiques n'a pu être réalisée que chez neuf patients en raison du manque de données.

IV.1.5. Dosage plasmatique des antiépileptiques

Le dosage plasmatique a été effectué par méthode enzymatique en phase homogène à l'aide d'un analyseur AxSYM (7A 69-20*) montré dans la **figure 16**.

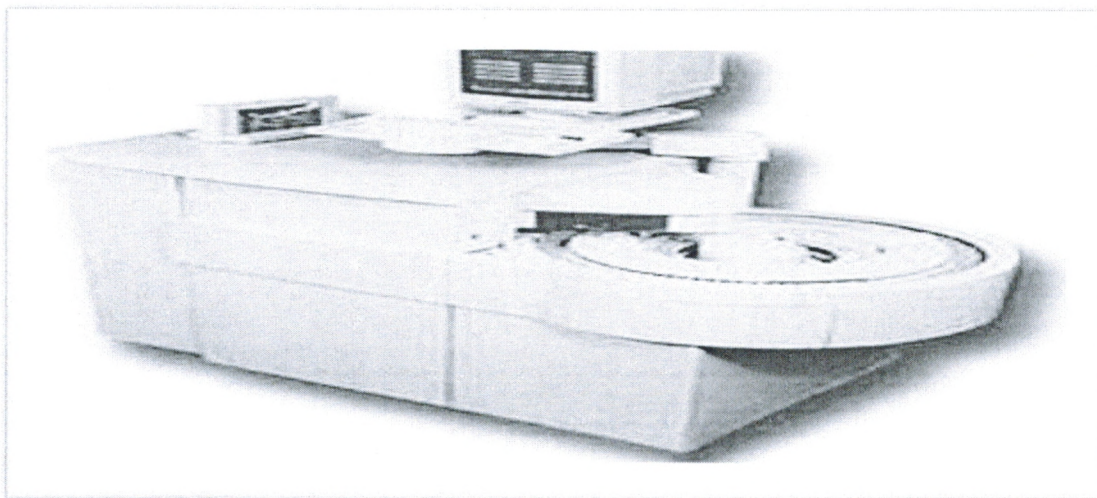


Figure 16 : Analyseur AxSYM (7A 69-20*).

IV.1.5.1. Réactifs

A. Test de carbamazépine AxSYM (7A 69-20*)

- Anticorps de mouton anti-carbamazépine (15,0 mL) <1% poly clonal dans un tampon phosphate avec des stabilisateurs de protéine ; Conservateur: azide de sodium.
- Un flacon (15,1 mL) <0,01% de carbamazépine fluorescéine Tracer dans un tampon phosphate contenant un agent tensioactif. Conservateur: Azide de sodium.

B. Test de l'acide valproïque AxSYM (7A 69-20*)

- Anticorps de mouton anti- acide valproïque (15,0 mL) <25% poly clonal dans un tampon phosphate avec des stabilisateurs de protéine ; Conservateur: azide de sodium.
- Un flacon (15,1 mL) <0,01% de l'acide valproïque fluorescéine Tracer dans un tampon phosphate contenant un agent tensioactif. Conservateur: Azide de sodium.

C. Calibrateurs

Une courbe d'étalonnage de six points de calibration a été effectuée pour chaque médicament AE. Les différents niveaux sont rapportés dans le **tableau X**.

CHAPITRE IV: PRESENTATION DE L'ETUDE

Tableau X : Concentrations des calibrateurs de la carbamazépine et de l'acide valproïque AxSYM (7A 69-20*).

Calibrateur	Carbamazépine	Acide valproïque
	µg/mL	µg/mL
1	0.0	0.0
2	2.0	12.5
3	4.0	25.0
4	8.0	50.0
5	12.0	100.0
6	20.0	150.0

D. Contrôles de qualité (CQ) ¹

Trois niveaux de contrôles de qualité (CQ) (faible, moyen et élevé) représentés dans les **tableaux XI et XII**, avec deux reliquats par niveau pour la carbamazépine et un seul pour l'acide valproïque.

Tableau XI : Concentrations et plages des contrôles (QC1, QC2, QC3) de la carbamazépine AxSYM (7A 69-20*).

Valeur cible (µg/mL)	QC1 3,0	QC2 6,0	QC3 16,0
Plage de contrôle (µg/mL)	2,55-3,45 10,79-14,59	5,10-6,90 21,55-29,19	13,90-18,10 58,80-76,56

Tableau XII : Concentrations et plages des contrôles (QC1, QC2, QC3) de l'acide valproïque AxSYM(7A 69-20*).

Valeur cible (µg/mL)	QC1 37.5	QC2 75.0	QC3 125.0
Plage de contrôle (µg/mL)	225.23 - 294.52	450.45 - 589.05	738.05 - 994.46

E. Conservation des réactifs

Les réactifs tests de la Carbamazépine et de l'acide valproïque **AxSYM (7A 69-20*)** sont photosensibles. En dehors de leur utilisation, ils se conservent à l'abri de la lumière entre 2 et 8°C. L'ensemble des réactifs, calibrateurs et les contrôles peuvent être utilisés immédiatement après leur sortie du réfrigérateur.

¹ Un CQ de concentration connue analysé dans les mêmes conditions vérifie la fiabilité, l'exactitude et la répétabilité de la technique et le bon fonctionnement de l'automate.

CHAPITRE IV: PRESENTATION DE L'ETUDE

IV.1.5.2. Matériel

- Pipette automatique (1000 μ l) réglable et embouts adéquats ;
- Centrifugeuse MAX-Mplanck-Ring21D-65205
- Consommable : Cupules ou godets de dosage.

IV.1.5.3. Protocole opératoire

A. Courbe d'étalonnage

Les courbes d'étalonnage de la carbamazépine et de l'acide valproïque ont été réalisées en analysant directement les calibrateurs. Aucun traitement ni dilution préalable n'est requis. Une homogénéisation par agitation à l'agitateur des calibrateurs et des contrôles avant l'analyse est souhaitable.

Les courbes d'étalonnage ont été validées, en analysant les trois niveaux des contrôles de qualité interne (QC1, QC2, QC3).

Un volume de 100 μ l des échantillons plasmatiques a été introduit dans un godet de dosage puis analysé conformément à la méthode d'analyse de la carbamazépine et de l'acide valproïque.

A.1. Dilution des échantillons fortement concentrés

Les échantillons plasmatiques avec des concentrations supérieures à 20,00 mg / mL pour la carbamazépine et 150,00 mg / mL pour l'acide valproïque ont été dilués automatiquement.

Les échantillons plasmatiques avec des concentrations supérieures à 80,00 mg / mL pour la carbamazépine et 600,00 mg / mL pour l'acide valproïque ont été dilués manuellement au 1/10 par les solutions (1) des calibrateurs de la carbamazépine et de l'acide valproïque respectivement.

Le résultat final a été multiplié par le facteur de dilution comme suit :

Concentration finale = concentration rapportée x facteur de dilution manuelle.

B. Performances du dosage

B.1. Précision

La précision a été déterminée pour la carbamazépine et l'acide valproïque comme décrit dans les protocoles EP5-T214 et EP5-T218 respectivement du National Comity Clinical Laboratory Standards (NCCLS), à l'aide du sérum humain concentré à **3,0, 6,0, et 16,0 ug / mL** de carbamazépine et à **37,5, 75,0 et 125,0 mg / mL** d'acide valproïque ajouté. Les résultats de ces études représentés dans les **tableaux XIII et XIV** ont donné généralement un coefficient de variation (CV) inférieur à 7% pour la carbamazépine et inférieur à 5% pour l'acide valproïque.

Tableau XIII : Précision du dosage de la carbamazépine AxSYM (7A 69-20*)

Valeur cible (n=80)	Concentration(µg/mL)		
	3,0	6,0	16
Moyenne	2,97	6,12	15,90
SD intrajour	0,10	0,16	0,46
CV intrajour %	3,20	2,60	2,90
SD interjour	0,10	0,07	0,29
CVinterjour %	3,20	1,10	01,80
SD total	0,20	0,32	0,65
CV total %	6,90	5,20	04,10

Tableau XIV : Précision du dosage de l'acide valproïque AxSYM (7A 69-20*).

Valeur cible (n=80)	Concentration(µg/mL)		
	37,5	75,0	127,34
Moyenne	38,82	78,27	127,34
SD intrajour	01,32	03,23	4,44
CV intrajour %	03,40	04,10	3,50
SD interjour	0,56	0,40	2,75
CVinterjour %	01,40	00,50	2,20
SD total	01,56	03,20	5,93
CV total %	04,00	04,10	4,70

B.2. Sensibilité

La sensibilité est définie comme la plus faible concentration mesurable qui peut être distinguée avec un risque d'erreur de 5%. Elle a été calculée à **0,50 pg / mL** pour la Carbamazépine et à **0,70 mg/ mL** pour l'acide valproïque.

CHAPITRE IV: PRESENTATION DE L'ETUDE

B.3. Spécificité

La réactivité croisée² testée aux deux extrémités de l'intervalle thérapeutique de la carbamazépine (3-16 pg / mL) est \leq à 2,5 pg / mL pour la Carbamazépine 10,11-époxyde, le principal métabolite de Carbamazépine à une concentration de 3,0 pg / mL et \leq à 2,7 ug / mL pour le Desipramine, un antidépresseur structurellement similaire à la carbamazépine, à une concentration de 0,5 pg / mL.

La réactivité croisée testée aux deux extrémités de la zone thérapeutique de l'acide valproïque 50-100 pg / mL a été inférieure à 10% pour l'acide 3-céto-valproïque, principal métabolite de l'acide valproïque, à une concentration de 16 pg/ mL.

Les autres métabolites mineurs de l'acide valproïque (acide 3-hydroxy-valproïque, acide 4-hydroxy-valproïque, acide 4-en-valproïque, acide 5-hydroxy-valproïque et le 2-propyl-glutarate), testés à des concentrations correspondant à des taux plasmatiques élevées chez les patients épileptiques, ont montré une faible réactivité croisée.

Certaines formes de plastifiants, vernis, vapeurs de peinture et d'acides gras peuvent interférer avec l'acide valproïque.

Le **tableau XV** rapporte les composés ajoutés au sérum humain donnant lieu à des réactions croisées avec la carbamazépine et l'acide valproïque.

Tableau XV : Spécificité du dosage de la carbamazépine et de l'acide valproïque AxSYM (7A 69-20*). PT : Protéines totales.

Composé	Concentration testée CBZ mg/dL	Résultat	Concentration testée AV mg/dL	Résultat
Bilirubine	15,00	<10%	20,00	<15%
Hémoglobine	01,00	<10%	1000	<10%
Triglycérides	806,00	<10%	1100	<10%
PT	3000-10000	<10%	2000-10000	<10%

B.4. Exactitude de correspondance

Les tests Abbott AxSYM de la carbamazépine et de l'acide valproïque ont été comparés à une autre méthode immunologique FPIA par TDx. Les résultats du test d'échantillon sont présentés dans les **tableaux XVI et XVII**.

² La réactivité croisée est déterminée comme la différence de concentration entre les échantillons contenant à la fois la molécule mère et cross-réactifs et des échantillons contenant la molécule mère.

CHAPITRE IV: PRESENTATION DE L'ETUDE

Tableau XVI : Exactitude de correspondance de la Carbamazepine AxSYM vs TDx/
TDxFLx.

Fournisseur	Numéro d'observation	Intercept	Pente	Coefficient de corrélation
Abbott AxSYM CBZ				
VS	150	0,32	0,98	0,995
Abbott TDx/ TDxFLx CBZ				

CBZ : Carbamazepine.

Tableau XVII : Exactitude de correspondance de l'acide valproïque AxSYM vs
TDx/ TDxFLx.

Fournisseur	Numéro d'observation	Intercept	Pente	Coefficient de corrélation
Abbott AxSYM VPA				
VS	100	-0,01	1,00	0,983
Abbott TDx/ TDxFLx VPA				

VPA : Acide valproïque.

Chapitre V RESULTATS

V.1. Echantillon analysé

Au total, durant les 3 mois de notre étude, 32 patients ont bénéficiés d'un dosage plasmatique de l'acide valproïque et/ou Carbamazépine au service de Médecine nucléaire du CHU de Tlemcen. Ces échantillons provenant proviennent respectivement de :

- Service de pédiatrie, polyclinique d'Al-Hayat CHU Tlemcen 10 patients recrutés.
- Service de neurologie, polyclinique d'Al- Hayat, Tlemcen : 22 Patients
- Neurologue externe : Un 01 patient

Parmi ceux, 03 patients étaient sous carbamazépine et acide valpoïque simultanément.

-Les caractéristiques individuelles ainsi que les doses des médicaments antiépileptiques de l'ensemble des patients suivis sont regroupés dans le **tableau XVIII**.

CHAPITRE V: RESULTATS

Tableau XVIII : Caractéristiques individuelles des patients suivis dans le cadre de l'étude.

Patient	Sexe	Age	Poids (Kg)	VPA Dose (mg/j)	CBZ Dose (mg/j)	Association médicamenteuses
P01	F	27	65	1000		
P02	F	19	40	500		
P03*	M	27	69	1500		PB
P04	F	56	72	1500		
P05	M	63	81	1500		
P06	F	61	67		400	
P07	F	42	85	1000		
P08*	M	38	73	1500		LTR
P09	M	39	85		800	
P10*	F	34	50	1500		PB
P11	M	23	60	1000		
P12	M	44	73	1500		
P13	M	45	76	250		
P14	M	54	54	1500		
P15	F	35	60	1000		
P16	M	68	78	1000		
P17*	F	34	106	500		PB
P18*	M	37	80	1000	800	CBZ
P19	F	18	55		800	
P20**	F	18	70	1500	400	CBZ + LTR
P21	F	15	36	750		
P22**	M	11	32	1000	800	CBZ + LTR
P23	F	15	50	1000		
P24	M	1.5	11	150		

CHAPITRE V: RESULTATS

P25	M	1.5	9	300	
P26**	M	6	25	300	LTR + LTG
P27	F	8	13	400	
P28	F	5	15	360	
P29	M	3.5	18	260	
P30	F	3	16	400	
P31	F	11	13	1000	
P32*	F	2	10	350	ClonazépamCNZ

*M : sexe masculin, F : sexe féminin, * Patients sous bithérapie, **Patients sous poly thérapie.*

V.2. Caractéristiques de la population générale

V.2.1. Répartition des malades en fonction du sexe

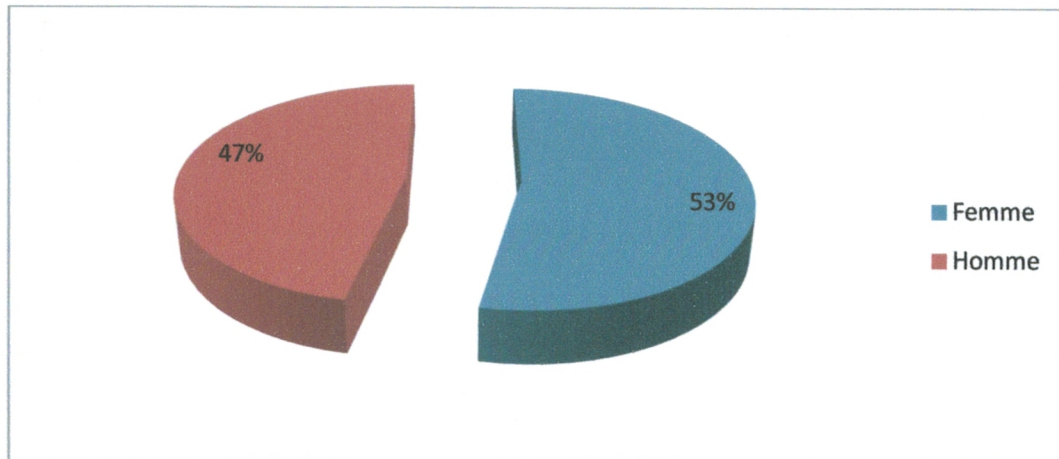


Figure 17 : Répartition des malades selon le sexe.

La répartition selon le sexe de notre échantillon était presque équitable. 15 hommes soit 46.9 % contre 17 femmes soit 53.1% soit un sex ratio de 0,88.

V.2.2. Répartition des malades en fonction de l'âge

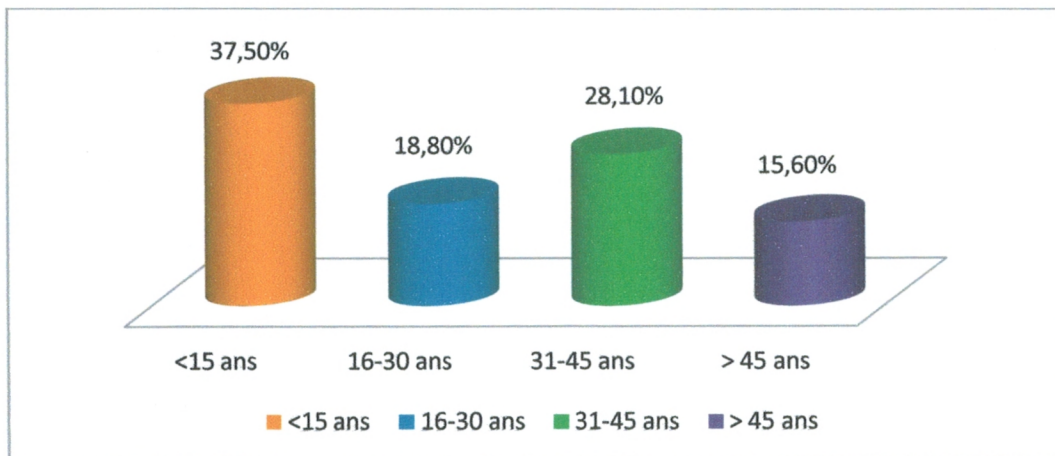


Figure 18 : Répartition des malades en fonction de l'âge.

L'âge des patients variait entre 18 mois et 68 ans avec une moyenne de **27+/- 20.03 ans**. Les patients dont l'âge est inférieur à 15 ans représentent plus d'un tiers de notre échantillon.

V.2.3. Répartition des malades en fonction du poids

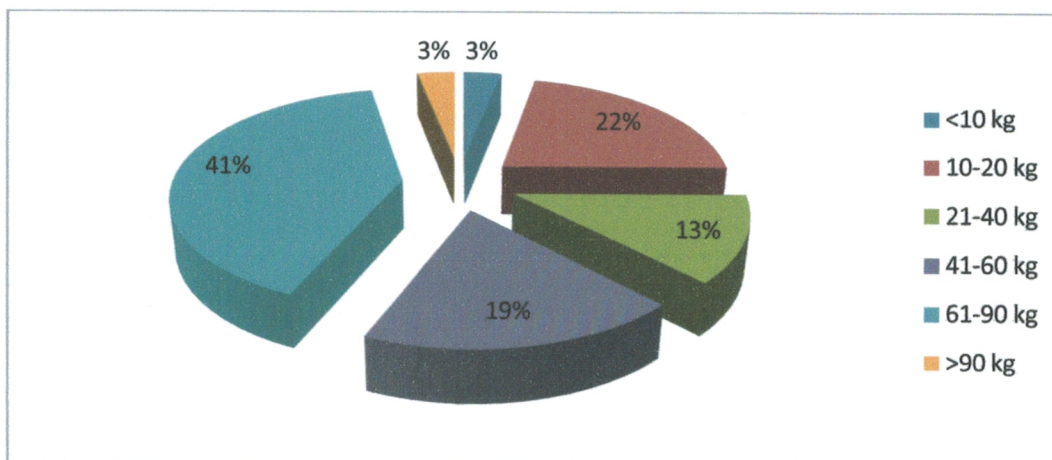


Figure 19 : Répartition des malades en fonction du poids.

Le poids le plus représenté par notre population est situé entre [61- 90] Kg.

V.3. Caractéristiques de l'épilepsie et du traitement

V.3.1. Répartition en fonction de l'âge du diagnostic

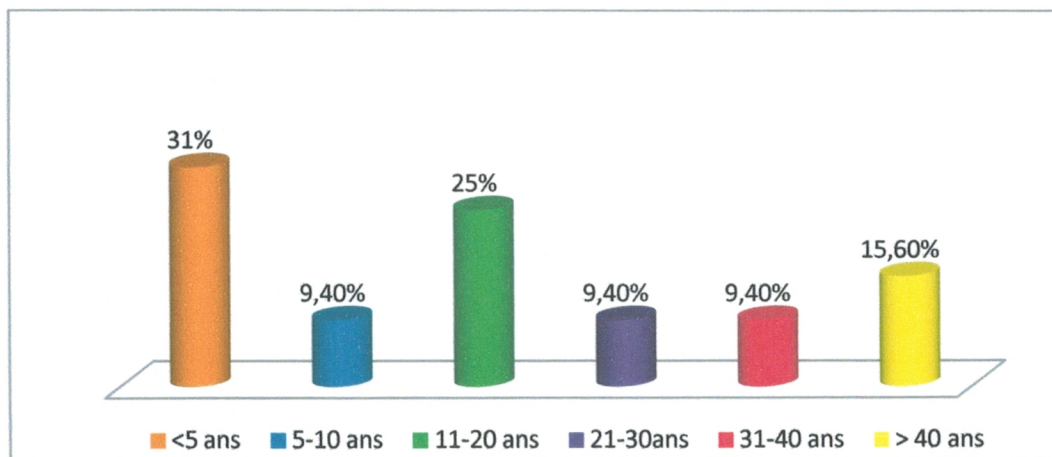


Figure 20 : Répartition des malades par classes en fonction de l'âge du diagnostic.

L'âge de diagnostic varie de 1jour à 64 ans. L'âge moyen est de 17.9 ans.

Pour 31% de notre échantillon, l'épilepsie a été diagnostiquée avant l'âge de 5 ans, et d'un tiers étaient diagnostiquée entre 5 et 20 ans.

V.3.2. Répartition en fonction de la durée du traitement

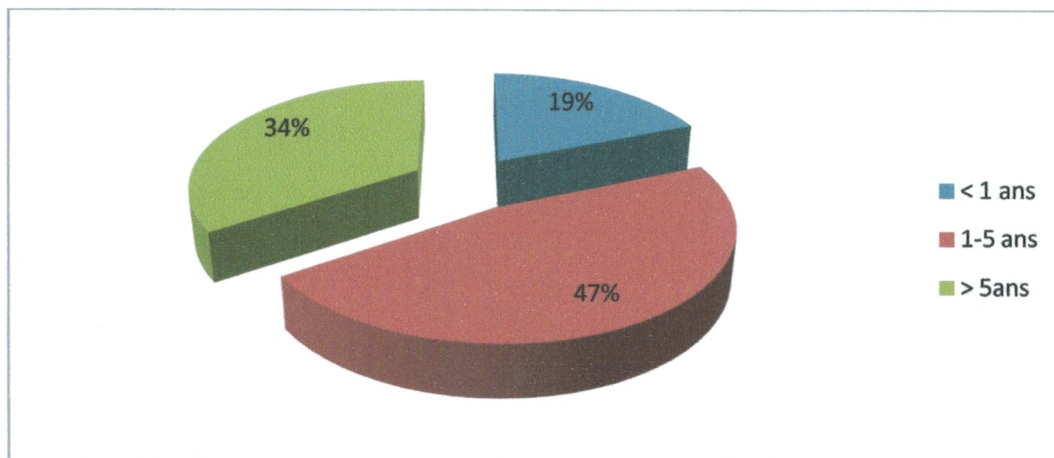


Figure 21 : Répartition des malades selon la durée de traitement.

La durée du traitement est de 1 à 5 ans pour près de la moitié des patients (47%), et est plus de 5 ans pour 34% d'entre eux, dans 19% des cas elle est moins d'un an.

V.3.3. Répartition en fonction du type de thérapie

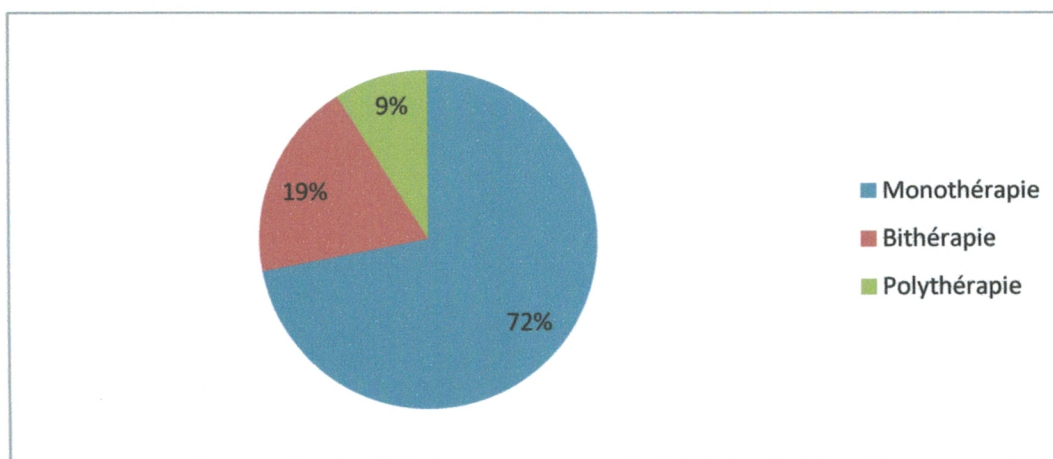


Figure 22 : Répartition des malades en fonction de la thérapie.

Un pourcentage de 72% des patients étaient sous monothérapie, 19% sous bithérapie et seuls 9 % d'entre eux étaient sous poly thérapie.

V.3.4. Répartition en fonction du traitement antiépileptique

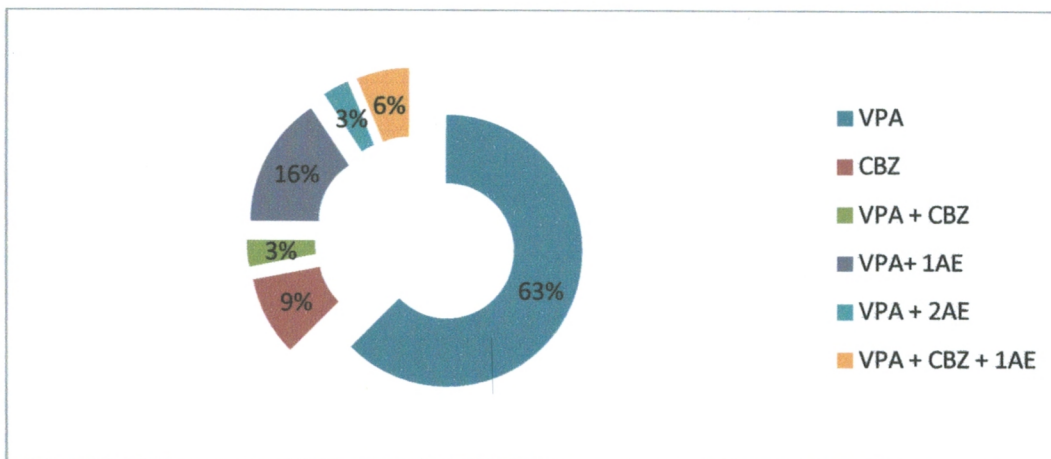


Figure 23 : Répartition des malades en fonction du traitement antiépileptique.

91% des patients étaient traité par l'acide valproïque, dont 63% par monothérapie, 19% par bithérapie avec la carbamazépine ou un autre antiépileptique et 9% par polythérapie associant ou non la carbamazépine. Seuls 9% sont traité par la carbamazépine.

V.3.5. Répartition en fonction de la stabilisation de la maladie

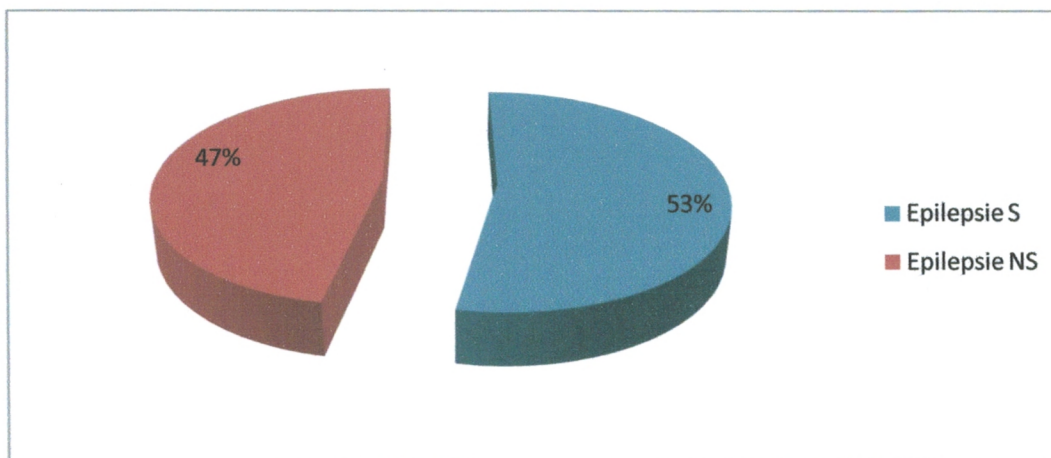


Figure 24 : Répartition des malades en fonction de la stabilisation de la maladie.

La maladie est stable chez 53 % des patients.

V.3.6. Répartition en fonction de la durée de traitement et la stabilisation de l'épilepsie

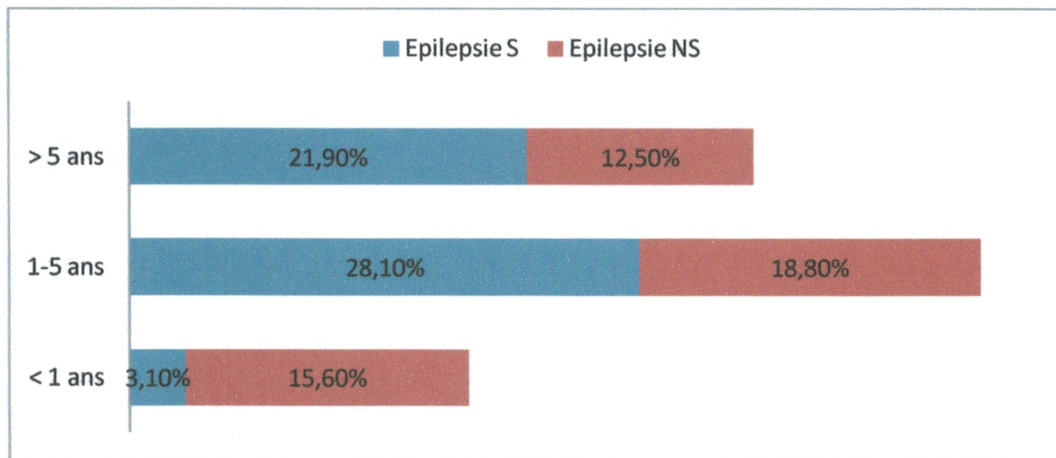


Figure 25 : Répartition des malades en fonction de la durée de traitement et la stabilisation de l'épilepsie.

- Les épileptiques dont la durée de traitement était plus de 5 ans et qui sont stabilisés 7 patients (soit 21.9% de notre échantillon) ;
- Les épileptiques dont la durée de traitement était plus de 5 ans et qui sont non stabilisés 4 patients (soit 12.5% de notre échantillon) ;
- Pour 46.9% des patients la durée de traitement variait de 1 à 5 ans dont seuls pour 28.1% l'épilepsie étaient stable ;
- 15.6% parmi 18.7% des patients dont la durée de traitement étaient inférieure à 1 ans sont non stabilisés.

V.3.7. Répartition en fonction du type de la thérapie et de la stabilisation de la maladie

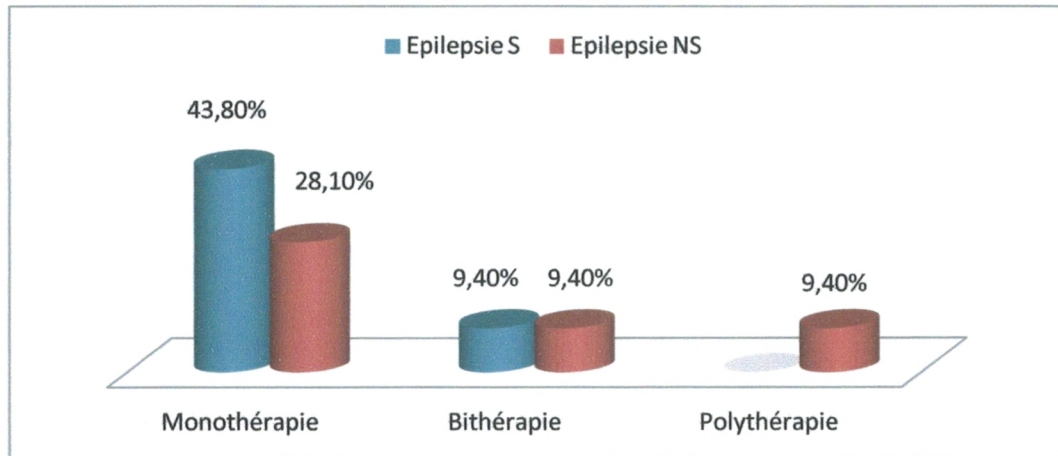


Figure 26 : Répartition des malades en fonction du type de la thérapie et de la stabilisation de la maladie

43.8% des patients sous monothérapie sont stabilisés, il n'existe pas de différence de stabilité en bithérapie. aucune stabilité n'est observée chez les patients sous polythérapie

V.3.8. Répartition selon l'âge et la stabilisation de la maladie

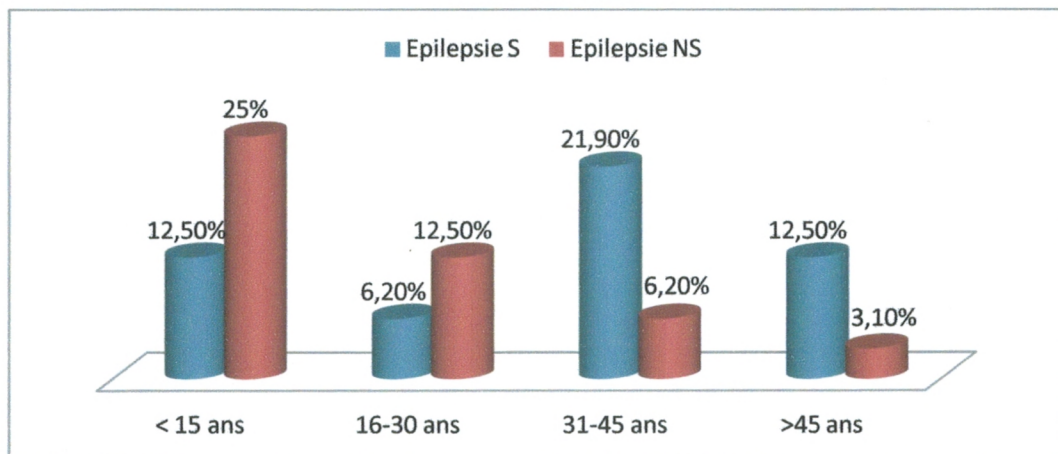


Figure 27 : Répartition des malades en fonction de l'âge et la stabilisation de la maladie.

L'épilepsie n'est pas stable chez 25% des patients dont l'âge est < 15 ans. Elle est plus stable chez les adultes avec un maximum de 21.90% entre 31 et 45 ans.

V.3.9. Répartition des malades en fonction de la dose de médicament

Les patients sous acide valproïque ont été répartis en trois groupes, ceux sous carbamazépine en deux groupes en fonction de la dose administrée. (**Tableau XIX et XX**).

Tableau XIX : Répartition des malades en fonction de la dose d'acide valproïque (mg/jour).

Dose	<500	500 -1000	1500
Nombre de patients	9	12	8
Total	29		

Parmi les 29 patients sous acide valproïque, 12 recevaient une dose entre 500 et 1000 mg/jour, pour 8 patients la dose était 1500 mg/jour. La dose n'a pas dépassé pas 500 mg/jour chez les 9 patients restants.

Tableau XX : Répartition des malades en fonction de la dose de la Carbamazépine (mg/jour).

Dose	400mg	800 mg
Nombre de patients	2	4
Total	6	

Seuls 6 patients ont été traités par la Carbamazépine dont 4 recevaient la dose de 800 mg/jour et 2 la dose de 400 mg/jour.

V.4. Paramètres biologiques

Les résultats des dosages plasmatiques ainsi que les bilans hépatiques sont regroupés dans le **tableau XXI**.

CHAPITRE V: RESULTATS

Tableau XXI : Résultats des dosages plasmatiques et des bilans hépatiques chez les patients épileptiques.

Patient	Durée de TRT (an)	ASAT	ALAT	PAL	VPA (mg/mL)	CBZ (mg/mL)	Stabilité de l'épilepsie	Nbre de crises / an
P01	7				56.96		S	30
P02	4				77.92		S	30
P03*	12				51.26		NS	100
P04	8				72.42		S	30
P05	1				51.98		S	30
P06	16					5.44	S	30
P07	1				62.85		S	30
P08*	7				51.46		S	30
P09	9	20	20	89		6.87	S	40
P10*	12	22	15	57	67.90		S	30
P11	5	24	16	64	17.69		NS	60
P12	5	17	22	113	32.62		S	40
P13	13	30	14	180	14.24		S	30
P14	3	35	25	102	61.22		NS	60
P15	4	30	13	126	76.95		NS	60
P16	5				59.83		S	30

CHAPITRE V: RESULTATS

P17*	3			51.11	S	30
P18*	2			13.85	0.48	NS 100
P19	<1			7.83		NS 100
P20**	17	15	17	89.20	5.22	NS 60
P21	3			51.01		S 30
P22**	10	31	16	89.20	6.8	NS 30
P23	1			94.43		S 40
P24	<1			31		NS 60
P25	<1			34.68		NS 60
P26**	<1			16.40		NS 100
P27	8			22.15		NS 100
P28	<1			24.88		NS 100
P29	3			46.36		NS 80
P30	1			61.48		S 30
P31	<1			79.94		S 40
P32*	2			83.82		NS 60

TRT : traitement, ASAT : Aspartate Amino Transferase , ALAT : Alanine Amino Transferase , VPA : Acide valproïque, CBZ : Carbamazepine.

S : Stabilisée, NS : Non stabilisée, *Patients sous bithérapie, ** Patients sous poly thérapie

■ Activité enzymatique normale ■ Activité enzymatique élevée ■ Concentration infrathérapeutique ■ Concentration thérapeutique

V.4.1. Résultat du dosage plasmatique

V.4.1.1. L'acide valproïque

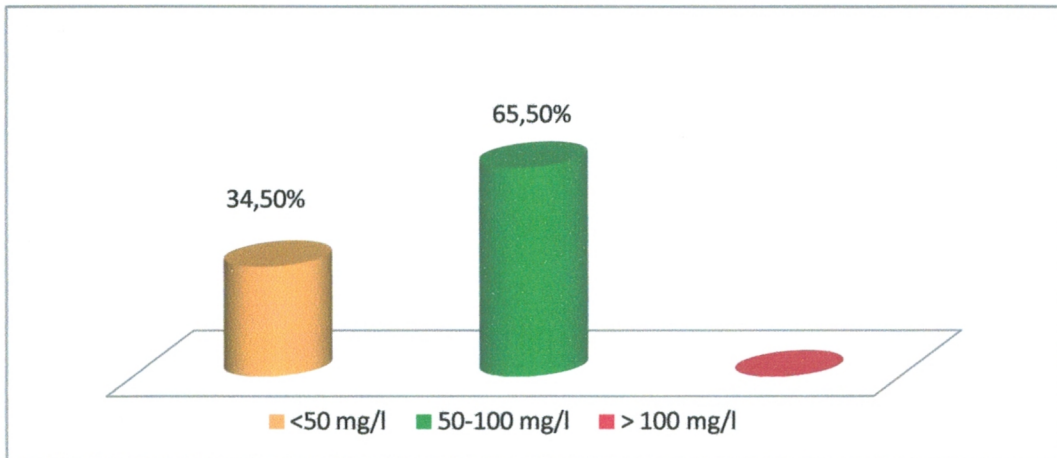


Figure 28 : Répartition des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque selon l'intervalle thérapeutique.

Les patients ont été répartis en trois groupes en fonction de leur concentration plasmatique :

- 34.5% des malades ont des concentrations plasmatiques inférieures à 50 mg/l.
- 65.5% des malades ont des concentrations plasmatiques comprises dans l'intervalle thérapeutique [50- 100] mg/l.
- Aucun malade n'a une concentration plasmatique supérieur 100mg/l.

V.4.1.2. carbamazépine

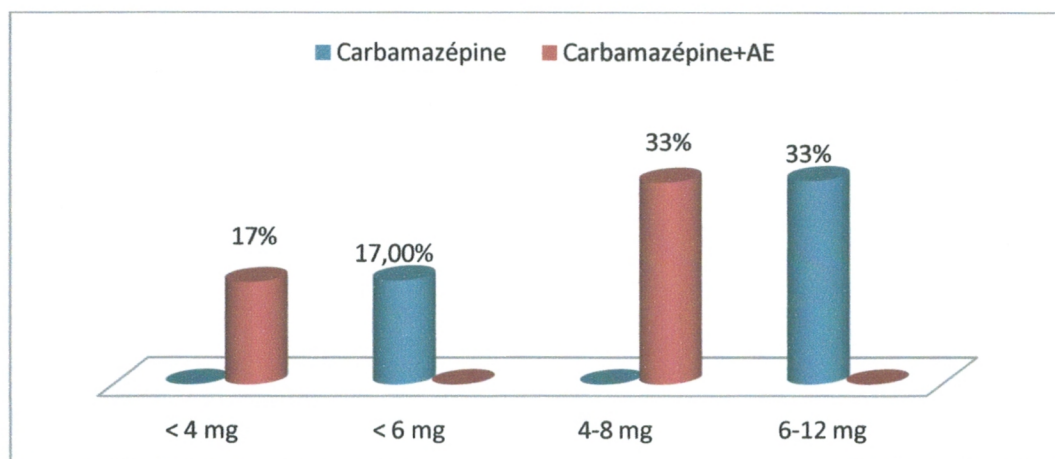


Figure 29 : Répartition des valeurs selon l'intervalle de la carbamazépine seuls et en association.

Chez les 50% patients traités par la carbamazépine seuls, 33% avaient des concentrations plasmatiques situées dans la zone thérapeutique [6-12] mg/l.

Pour les 50% patients en bi ou polythérapie (carbamazépine + AE), 33% ont des concentrations plasmatiques thérapeutiques [4- 8] mg/l.

V.4.1.3. Répartition selon la concentration plasmatique

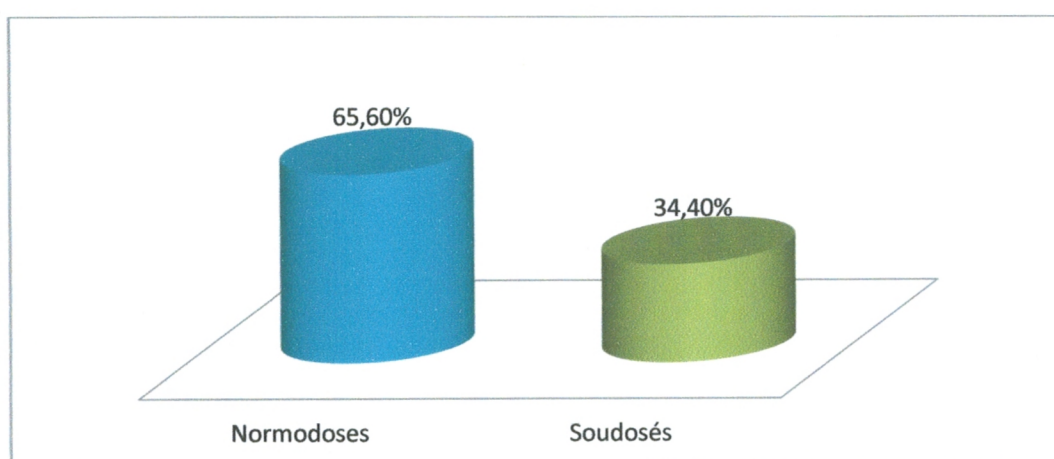


Figure 30 : Répartition des malades en fonction des concentrations plasmatiques du médicament

On note que 34.40% des patients étaient sous dosés.

V.4.1.4. Répartition des concentrations plasmatiques en fonction de l'âge

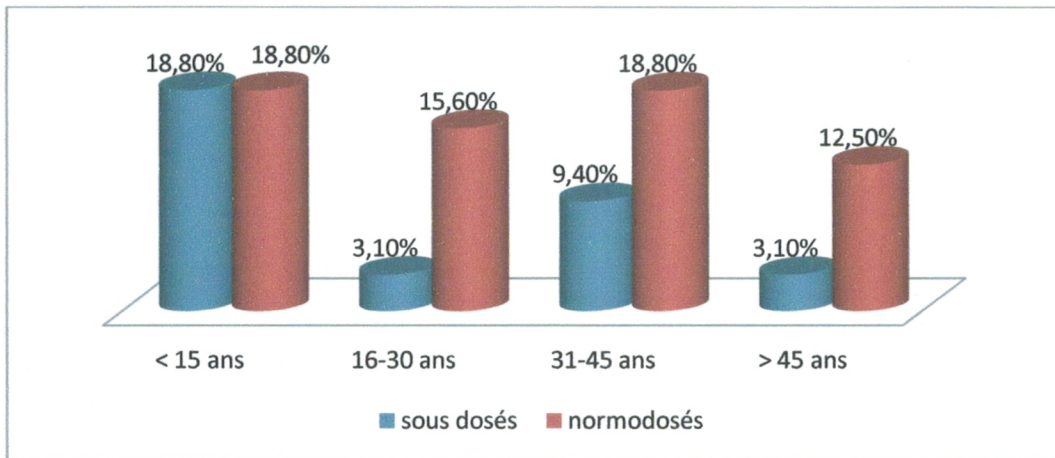


Figure 31 : Répartition des concentrations plasmatiques en fonction de l'âge.

Un pourcentage de 18.8% parmi les 34.4% des patients sous dosés ont un âge inférieur à 15 ans.

V.4.1.5. Répartition des malades en fonction des concentrations plasmatiques et la stabilité de l'épilepsie

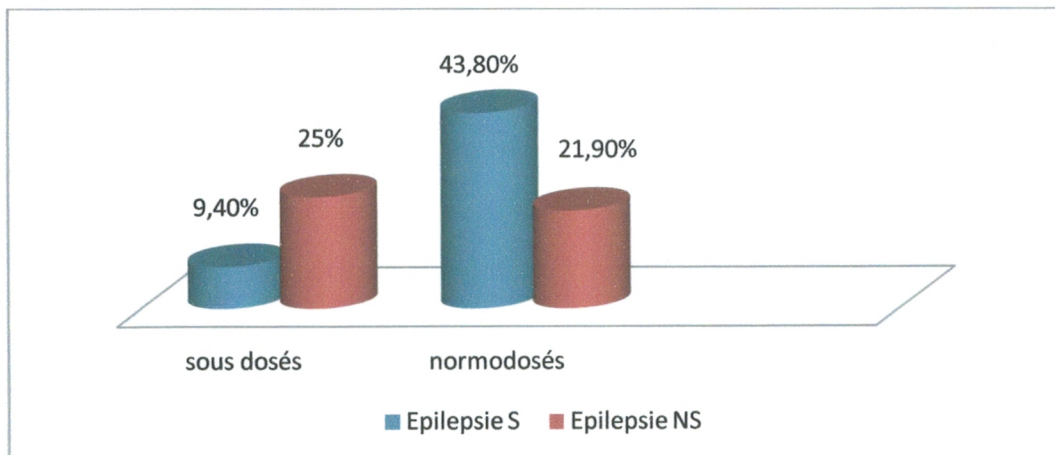


Figure 32 : Répartition des malades en fonction des concentrations plasmatiques et la stabilité de l'épilepsie.

43.8% parmi les 65.6% des patients normo dosés sont stables contre 9.40% des sous dosés.

V.4.2. Etude de corrélation entre les concentrations plasmatiques thérapeutiques de l'acide valproïque et la stabilité de l'épilepsie

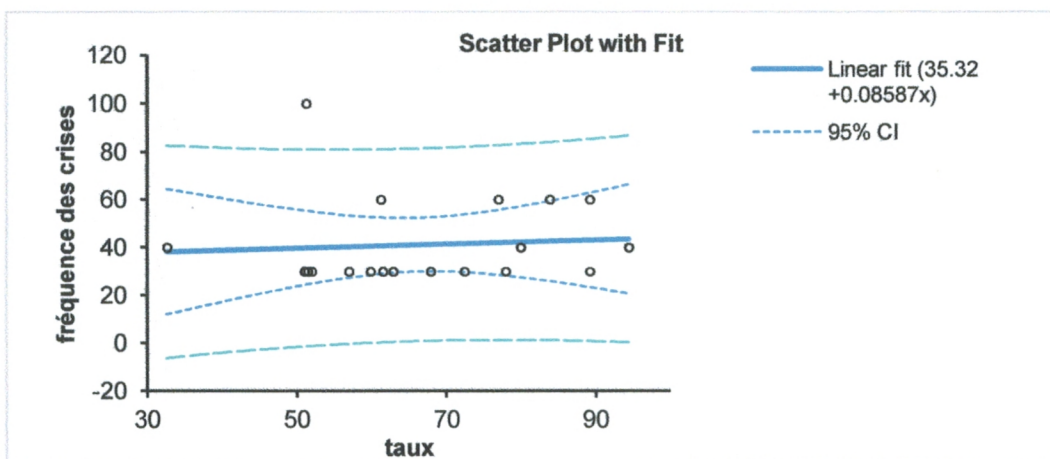


Figure 33 : Corrélation entre les taux plasmatiques de l'acide valproïque et la stabilité de l'épilepsie.

La figure 33 démontre qu'il existe une corrélation satisfaisante entre les taux plasmatiques thérapeutiques d'acide valproïque et la réponse clinique exprimée en score. Il apparaît que 03 patients seulement sont en dehors de l'intervalle de confiance estimée à 95%.

V.4.3. Bilans hépatiques

Parmi les 9 bilans hépatiques disponibles sur 32, seuls deux patients présentaient une activité phosphatase alcaline élevée

Chapitre VI DISCUSSION

CHAPITRE V: DISCUSSION

L'étude des différentes bases de données disponibles sur l'épilepsie a relevé l'importance de cette pathologie et la difficulté de sa prise en charge thérapeutique.

La pharmacothérapie l'épilepsie suit une approche prédictive basée sur les données électro cliniques et le dosage plasmatique.

Cette situation a été confrontée à de nombreuses limites ressenties sur le terrain et rendant ce travail laborieux. Les contraintes étaient revenues en premier lieu à l'absence d'une unité de suivi thérapeutique des patients épileptiques au niveau du CHU Tlemcen et à la non disponibilité d'un espace de recueil des informations concernant le malade. Ceci a été à l'origine d'un biais d'information et d'une mauvaise appréciation de l'état clinique des patients, gênés par le caractère indiscret du lieu de l'enquête, et en second lieu, à l'impossibilité d'effectuer des prélèvements de contrôle.

L'absence des dossiers médicaux des patients suivis, a impliqué des renseignements incomplets vis-à-vis de l'historique et de l'évolution de la pathologie. L'exploration des données biologiques a été insuffisante en raison de l'absence de bilans biologiques hépatiques et hématologiques, présentés par neuf patients seulement, ce qui a aboutit à une surveillance lacunaire et partielle des effets secondaires indésirables ou toxiques.

Les résultats de cette étude, réalisée sur une population d'âge moyen de **27 +/- 20,03 ans**, ont montré une nette prédominance de l'épilepsie avec un taux de **37.5%** chez les enfants (âge < 15 ans). Ce qui paraît conforme à la pyramide des âges de la population algérienne caractérisée par sa base large. La haute prévalence de cette maladie et de ses formes variées et caractéristiques chez cette tranche d'âge est liée, d'une part, à la maturation cérébrale incomplète, avec une augmentation des points de contact entre les cellules nerveuses, particulièrement, les synapses inhibitrices et l'isolation inachevée des filaments conducteurs par les gaines de myéline, et d'autre part, aux nombreuses erreurs diagnostiques dues à la fréquence élevée des convulsions fébriles et des épisodes de chute et de perte de connaissance d'origine non épileptique chez les enfants.

CHAPITRE V: DISCUSSION

Près d'un tiers de la population (10 patients) avaient débuté leurs crises avant l'âge de 5 ans, et 11 patients entre 5 et 20 ans. Ceci pourrait être expliqué par l'âge plus jeune des épileptiques dans notre échantillon et était en concordance avec d'autres études qui ont démontré que le début des crises d'épilepsie s'observe préférentiellement avant l'âge de 10 ans ou après l'âge de 65 ans (Tekle-Haimanot, 1990).

Le sex ratio de l'épilepsie chez la population étudiée a été de **0,88** avec une répartition par sexe presque équitable.

L'étude du type de la thérapie et du choix du traitement AE utilisé a révélé que la grande majorité des patients (**91%**, soit 29 patients) étaient traités par l'acide valproïque dont **20 patients en monothérapie, six en bithérapie** (associé à la carbamazépine chez un (01) patient, au phénobarbital chez trois (03) patients et au (LTR + CNZ) chez deux (02) patients) ainsi que trois (03) patients **en poly thérapie** dont deux (02) sous (VPA + CBZ + LTR) et un (01) patient sous (VPA + LTR + LTG). **Seuls trois** (03) patients étaient traités par la carbamazépine en monothérapie.

L'utilisation préférentielle de l'acide valproïque par les cliniciens a été justifiée par son large spectre d'action, son efficacité remarquable dans les épilepsies généralisées idiopathiques et partielles, probablement comparable à celle des produits de référence dans ce domaine (PHT, CBZ) et sa disponibilité régulière sur le marché ainsi que par l'absence des dossiers médicaux et des moyens de diagnostic précis de la nature des crises.

Certaines études ont démontré une tolérance souvent excellente des patients à l'acide valproïque et une préservation des fonctions cognitives lors d'une administration chronique (Thomas, 2004).

La durée de traitement dans cette étude variait entre un (01) mois et 16 ans. Elle était de plus de cinq (05) ans chez **34%** des patients et entre un (01) an à cinq (05) ans chez **47%** des patients. Elle n'a pas dépassé un (01) an chez **19%** d'entre eux.

CHAPITRE V: DISCUSSION

L'analyse des données disponibles concernant la stabilité de l'épilepsie chez toute la population des épileptiques, qui consultaient périodiquement (chaque 3 mois) un spécialiste (neurologue ou pédiatre), a démontré que seuls **53%** avaient une épilepsie stabilisée donc près d'un patient sur deux continuaient à faire des crises, dont **trois** (03) étaient sous poly thérapie associant trois AE, avec une fréquence d'une crise par semaine.

Ces résultats témoignent d'une inefficacité discutable de la bithérapie (un patient sur deux était non stable) et une inefficacité totale de la poly thérapie.

Parmi les **47%** de patients épileptiques non stabilisés **25%** (plus de la moitié) étaient âgés de moins de 15 ans et suivis par un pédiatre. Ceci pourrait être expliqué par la tendance à diminuer les doses administrées afin de prévenir les éventuels risques de toxicité et à la difficulté du maniement des médicaments épileptiques surtout de 1^{ère} génération chez les enfants et les nouveau-nés. Les taux plasmatiques étaient infra thérapeutiques chez **17%** d'entre eux.

Étude de corrélation

L'étude de corrélation entre les taux plasmatiques des AE et la stabilité de l'épilepsie a montré quatre situations différentes :

▪ Les patients normo dosés stables

Parmi les épileptiques normo dosés, **43.8%** soit 14 patients sont stabilisés.

La diminution voir l'arrêt du traitement après une longue rémission de (2 à 5 années) chez ces patients devront être envisagés par le clinicien ainsi que la réduction du nombre des médicaments associés dans une poly thérapie (Thomas, 2004).

▪ Les patients normo dosés instables

Un pourcentage de **21.9%** soit sept (07) épileptiques ont continué à faire des crises malgré leur taux plasmatiques bien équilibrés et pour lesquels un changement de stratégie thérapeutique s'impose avec deux options :

↳ **Pour les patients sous monothérapie** : changement de monothérapie en intervertissant les molécules de première intention (inefficacité primaire de la molécule choisie), ou recours à une bithérapie établie en fonction de l'orientation syndromique.

CHAPITRE V: DISCUSSION

↳ **Pour les patients sous bi ou poly thérapie** : l'ensemble des associations médicamenteuses doit être testé afin de rechercher les éventuelles interactions médicamenteuses et les variations du métabolisme, suivi par une réévaluation complète de l'épilepsie en centre spécialisé avant d'affirmer une pharmacorésistance.

▪ **Les patients sous dosés instables**

Ce résultat attendu a été présenté par **25%** soit 08 patients qui ont continué à faire des crises récidivantes.

Pour ces patients une augmentation de la posologie du médicament devrait être menée juste en dessous du seuil où les premiers effets secondaires doses-dépendants seront ressentis. En cas d'inefficacité persistante, un changement de stratégie thérapeutique serait indispensable (Thomas, 2004).

▪ **Les patients sous dosés stables**

La stabilité de l'épilepsie a été observée chez trois (03) patients seulement en monothérapie (le **patient 6** sous carbamazépine et les **patients 12** et **13** sous acide valproïque) qui ont déclaré n'avoir eu aucune crise d'épilepsie depuis le début du traitement.

Dans ce cas, l'augmentation de la posologie n'est pas recommandée et les dosages plasmatiques n'ont aucun intérêt chez un sujet traité en monothérapie.

Les résultats de certaines études antérieures démontrent que l'épilepsie peut demeurer stable avec des taux plasmatiques infra thérapeutiques (cas de certaines épilepsies généralisées idiopathiques chez l'adulte). Certains patients peuvent nécessiter, et bien supporter, des taux sanguins supra-thérapeutiques et potentiellement toxiques. Dans ce cas, le dépistage régulier, par l'examen clinique et l'interrogatoire, des signes de surdosage serait indispensable (Gélisse, 2005).

Dans la population étudiée, la corrélation entre les taux plasmatiques thérapeutiques de l'acide valproïque, qui est l'AE le plus utilisé en mono ou en bithérapie, et la stabilité de l'épilepsie est **significative dans l'intervalle thérapeutique**.

Certaines études ont montré que l'utilité d'un TDM de routine pour les AE demeure controversée.. Certaines variations individuelles influencent le taux plasmatique et peuvent perturber ces corrélations. Le pilotage du traitement AE se fait principalement sur une base clinique (Parain, 2001).

CHAPITRE V: DISCUSSION

L'échec thérapeutique chez la moitié (50%) des six (06) patients en bithérapie et la totalité des trois (03) patients en poly thérapie a mené à l'étude des différentes interactions médicamenteuses.

La non stabilité de l'épilepsie pourrait être expliquée dans le cas des associations suivantes :

- La bithérapie (VPA+ PB) chez le **patient 3** sous dosé. Cette association fréquente dans les crises tonico cloniques est à prendre en compte. Il y'a une diminution des concentrations plasmatiques de VPA par effet inducteur enzymatique du PB qui voit ses concentrations plasmatiques augmenter, avec des signes de surdosages, suite à l'inhibition de son métabolisme hépatique (CYP2C9) par le VPA (Vidal, 2008 ; Patsalos et al, 2002).

↳ Conduite à tenir : Surveillance clinique pendant les 15 premiers jours de l'association et réduction immédiate des doses de phénobarbital dès l'apparition des signes de sédation. Contrôle des concentrations plasmatiques des deux anticonvulsivants.

- La bithérapie (VPA+ CBZ) chez le **patient 18** avec des concentrations infra thérapeutiques des deux médicaments.

L'association CBZ-VPA donne souvent les meilleurs résultats dans les épilepsies généralisées cryptogéniques ou symptomatiques mais elle a été beaucoup discutée. Il semble que ces deux molécules ont un effet synergique (Patsalos et al, 2002). Le VPA, inhibiteur enzymatique, entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de l'époxy-CBZ, métabolite actif de la carbamazépine et responsable des signes de surdosage (diplopie, ataxie, vertiges...). De plus, la carbamazépine diminue les concentrations plasmatiques d'acide valproïque par induction de son métabolisme hépatique (Vidal, 2008).

↳ Conduite à tenir : Surveillance clinique, dosage plasmatique et adaptation de la posologie des deux anticonvulsivants.

- La trithérapie associant (VPA+CBZ+LTR) chez les patients **20 et 22** normo dosés, donne des résultats identiques à l'association (VPA+ CBZ) étant donné que LTR n'a aucune interaction connue. La conduite à tenir reste la même.
- La trithérapie associant (VPA+LTG+LTR) est inefficace chez le **patient 26** sous dosé. La LTG, dont les interactions sont particulièrement importantes, peut faire

CHAPITRE V: DISCUSSION

apparaître ou aggraver les effets secondaires de VPA telles que les réactions cutanées graves ou syndrome de Lyell (Gelisse, 2002). Le VPA prolonge la demi-vie de la LTG par diminution de son métabolisme hépatique (Vidal, 2008).

↳ **Conduite à tenir** : surveillance clinique étroite.

- ➔ Aucune interaction n'est connue pour les deux associations en bithérapie (VPA+ CNZ) chez le **patient 32**. L'échec thérapeutique pourrait être lié à un diagnostic non précis ou à un traitement non adapté à la nature des crises. Ces patients avaient des concentrations plasmatiques situées dans l'intervalle thérapeutique.

CONCLUSION

Les deux impératifs de l'efficacité du traitement antiépileptique sont le contrôle complet des crises et l'absence des effets indésirables.

Le choix thérapeutique dépend étroitement de l'évaluation diagnostique précise du type de crises et des conditions médicosociales du patient (antécédents, tolérance,...).

Le dosage plasmatique est une avancée importante dans la prescription et le suivi thérapeutique des AE en parallèle avec l'exploration des données cliniques et des paramètres biologiques chez les patients épileptiques pour une gestion optimale de l'épilepsie.

Son indication majeure est la recherche d'une mauvaise observance, des effets secondaires dose-dépendants réels ou suspectés ou d'une inefficacité thérapeutique. En cas de poly thérapie ou chez les patients à risque, il est indispensable afin de surveiller une ascension de la posologie et de maîtriser les interactions médicamenteuses.

Un traitement antiépileptique chronique doit périodiquement être réévalué. Son échec peut parfois faire envisager une nouvelle stratégie thérapeutique impliquant le changement, la diminution ou l'arrêt du médicament voir même un traitement chirurgical.

La démarche permettant de mettre en place un contrôle thérapeutique efficace ne pourra se réaliser que lorsqu'on disposera d'un nombre suffisant d'études, donc de multiples prélèvements biologiques, pour pouvoir préciser la relation entre les données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques.

Afin d'optimiser le traitement antiépileptique, les cliniciens et les pharmaciens toxicologues devraient réunir leurs efforts pour prendre en considération l'ensemble des données pharmacocinétiques, les critères cliniques d'efficacité ou de toxicité et les éventuelles interactions médicamenteuses, d'où l'intérêt de la création d'une unité de suivi thérapeutique des médicaments antiépileptiques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Alain V, (1998).** Antiépileptiques. Toxicologie monographique. Eléments de toxicologie. Editions Tec & Doc Lavoisier et Editions Médicales Internationales, Paris.1998, pp.1.
- Allain P, (2013).** Connaissance des médicaments. CdM Editions. 2013, pp.64-70.
- Alvarez V, Beucler M, Borges H, Tapparel L, (2004).** L'épilepsie. Université de Genève. Faculté De Médecine. 2004, pp.3.
- Annick R, (2004).** Pharmacocinétique et suivi thérapeutique pharmacologique du Mycophenolate Mofetil dans le traitement antirejet de greffe. Thèse pour obtenir le grade de docteur de l'universite de limoges.2004, pp.13.
- Arzimanoglou A, (2010).** The evolution of antiepileptic drug development and regulation. *Epileptic desord.* 12 (1) : p. 3-15.
- Baumann P, (2006).** Le dosage plasmatique des médicaments psychotropes à des fins thérapeutiques, *Revue Médicale Suisse.*2006, pp.1644-1648.
- Bear M F, Connois B W, Paradiso MA, (2007).** Neurosciences à la découverte du cerveau (3ème édition). Édition Pradel. Italie.2007.
- Bernard D, (2005).** Aide à la validation des méthodes en toxicologie et suivie thérapeutique pharmacologique, *anale de toxicologie analytique.* 2005, vol n°3, supplément 1.
- Bessard G, (2004).** Pharmacologie des médicaments antiépileptiques. Faculté de médecine de Grenoble, Université Joseph Fourier.2004, pp.3.
- Bialer M, (2010).** Kye factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Net Rev Drug Discorv.* 2010, pp. 68-82.
- Bialer M, (2010).** White, Kye factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Net Rev Drug Discorv.*2010, pp.68-82.
- Biologie et Multimédia Université Pierre et Marie Curie, (2005).** Méthodes physique de séparation d'analyse et méthodes de dosage des biomolécules.2005, vol 10, pp.7.
- Brown JK, Hussain I, (1991).** Status epilepticus pathogenesis. *Develop Med Child Neurol.* 1991, vol 33, pp.3-17.
- Buclin T, Decosterd LA, (2005).** Pharmacologie et toxicologie : le suivi thérapeutique des médicaments – vers un pilotage précis des traitements, *Forum Med Suisse.* 2005, pp.14.

- Cambier J, Masson M, Dehen H, (2004).** Neurologie. 2^{ème} édition Masson.2004, pp.178-194.
- Dègla DG, (1998).** Devenir des épileptiques en milieu rural, cas de la commune de Zinvié. Thèse de doctorat en médecine. Cotonou. 1998, pp.p81.
- Dooly D, (2002).** Preferencial action of gabapentin and pregabalin at P/Q-type voltage-sensitive calcium channels: inhibition of K⁺-evoked [3H]-norepinephrine release from rat neocortical slices. Synapse, pp. 171-90.
- Dumont R, (2000).** Methods for clinical monitoring of ciclosporin in transplant patients. Clin Pharmacokinet. 2000, pp.48-47
- Jouvent E, Denier C, (2010).** Neurologie. 2^{ème} édition Elsevier Masson. 2010, pp.156.
- François P, (2004).** Dictionnaire de pharmacologie général.2004, pp.50.
- Gastaut H, (1997).** A propos d'une classification symptomatologique des états de mal épileptiques. In : Gastaut H, Roger J, Lob H eds. Les états de mal épileptiques. Paris : Masson. 1997, pp.1-8.
- Genton P, Rémy C, (1996).** L'épilepsie. Paris : Ellipses. 1996, pp. p128.
- Genton P, Gélisse P, (2003).** Les médicaments antiépileptiques.2003, pp.1.
- Giovanni B, Foletti G, Schaad N, (2008).** Le laboratoire et les médicaments antiépileptiques (MAE). Institution de Lavigny. Epileptologie. 2008, pp.110 – 117.
- Grima M, (2006).** «Les anticonvulsivants ». Faculté de Médecine de Strasbourg.2006, pp.2.
- Gude W, (2001)** .Samples. From the Patient to the Laboratory. Git Verlag. 2001, pp. 105.
- Haute Autorité de Santé, (2007).** Guide médecin épilepsie Service communication.2007, pp.3.
- Holmes G L, Zhao Q, (2008).** Choosing the correct antiepileptic drugs : from animal studies to the clinic. Pédiatr neurol.2008, pp.151-62.
- Houzé P, (2007).** Généralités sur le dosage des médicaments, Service de biochimie Hopital St Louis Paris.2007, pp. 675-677.
- ILAE , (2005).** Vol 17, n°3, pp. 129-132.
- Jacques H, (2001).** Biochimie Générale Auteur, Masson, troisième édition. 2001, 300, pp. 113-116.
- Jallon P, (1999).** Epidemiology of epilepsie. The Epilepsies. Handbook of clinical Neurology.Vinken.1999, pp.1.

- Van Rijckevorsel K, (2013).** Ligue francophone belge contre L'épilepsie ASBL.2013, pp.1.
- Karin T, (2000).** Suivi thérapeutique pharmacologique et adaptation posologique. Laboratoire de pharmacologie Chu bordeaux. 2000, 15, pp. 381-394.
- Kwan P, Brodie MJ, (2000).** Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure*. 2000, pp.464-468.
- La lettre d'information de la fondation française pour la recherche sur l'épilepsie octobre 2003.**
- La Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique et de l'Association des Enseignants de Pharmacologie des Facultés de Médecine,(2011).** Dosage des médicaments (Suivi Thérapeutique Pharmacologique) : exemples de dosage en clinique. 2003, pp. 101-138.
- Lagier G, (2000).** Pharmacologie fondamentale et clinique. Université paris 7 ; Hopital Fernand Widal. 7ème édition. Édition PICCIN.2000, pp.13-14.
- Lamand V, (2002).** Principes pharmacocinétique Pharmacien V Hôpital d'Instruction des Armées du Val de Grâce.2002, pp. 2.
- Lechat P, (2004).** Service de pharmacologie. Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière. Université PARIS-VI Pierre et Marie Curie. 2004, pp.7.
- Legros B. (2003).** Acta neurol belg. 2003, 103 l, pp. 135-139.
- Ligue Francophone Belge contre l'Épilepsie ASBL, (2005).** Centre de documentation, 2005, pp.1.
- Loichot C, (2004).** Pharmacocinétique données complémentaires. Faculté de Médecine de Strasbourg, Module de Pharmacologie Générale.2004, pp.3.
- Loiseau P, (1981).** Les épilepsies Paris : Masson. 1981, pp.275.
- Marie J, (2005)** Suivi thérapeutique pharmacologique de la carbamazépine.2005, 323, pp. 19-25.
- Médecine thérapeutique / Pédiatrie, (2001).** Epilepsies de l'enfant. 2001, pp. 56-6.
- Michel V, (2007)** Médicaments, Masson (paris) 3 ème édition.2007, pp. 404-406.
- Mitchell P, (2000).** Therapeutic drug monitoring of psychotropic medications.2000, pp.12
- Organisation Mondiale de la Santé , (2012).** Aide-mémoire N°999 Octobre 2012.
- Organisation Mondiale de la Santé, (2001).** Historique de l'épilepsie. Aide mémoire. 2001, pp.168.
- Ossemann M et al, (2006).** Acta neurol belg. 2006 ; 106 : p111-116.

- Patrick L. (2002).** Chimie pharmaceutique Graham, Boek. 2^{ème} édition. 2002, pp.63-65.
- Grosbois P, Girard S, (2009).** Les antiépileptiques. Association epilepsie-france (<http://www.epilepsiefrance.fr>), 2009-2010.
- Pechard A, Besson S, Mialon A, Berny C, Manchon M, (1999).** Analyse critique des différentes méthodes utilisées pour le dépistage toxicologique dans un laboratoire d'urgence. Annales de Biologie Clinique. 1999, 57, pp . 25-37.
- Pharmacomedicale.Org, (2013).** Anti-épileptiques : Les Points essentiels. Consulté le 03-06-2013. http://www.pharmacomedicale.org/Fiche_612.html.
- Philippe G , (2005).** Les médicaments de l'épilepsie.2005, pp. 227-44.
- Pons G, (2001).** Epilepsies de l'enfant, Médecine thérapeutique / Pédiatrie.2001, Vol 4. p 29-40.
- ProBioQual, (2006).** Evolution des méthodes de dosage des médicaments.2006, 230, pp. 219-223.
- Rev Med Suisse, (2008).**Suivi thérapeutique des médicaments(I) les principes. 2008,416, pp.44-48.
- Revue General Et Analyses Prospectives, (1998).** Dosage des médicaments du prélèvement au résultat. 1998, pp.3.
- Rogawski W, (2004).** The neurobiology of antiepileptic drugs. Nat Rev Neurosci. 2004, pp. 553-64.
- Saint-Marcoux F, (2012).** Suivi thérapeutique pharmacologique. Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. 2012, 65, pp. 4-6.
- Schmidt D, (2009).** Drugs treatment of epilepsy: Options and limitations. Epilepsy bihav. 2009, pp. 56-65.
- Shank R P et al, (2000).** An overview of the preclinical aspects of topiramate : pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. Epilepsia, 2000, 41, pp. 3-9.
- Shenfield G, (2000).** Therapeutic drug monitoring .Pharmacol .2000, pp. 53-63.
- Shorvon SD, (1994).** Status epilepticus: its clinical features and treatment in children and adults. Cambridge : University Press. 1994, pp.1-366.
- Shorvon SD, (1993).** Tonic clonic status epilepticus. 1993, vol,pp.125-34.
- Smith M, Wilcox K, White H S, (2007).** Discovery of antiepileptic drugs. Neurotherapeutics, 2007, pp. 12-7.

Snow RW, William RE, Roger JE, Man'al VO, Peshu N, (1994). The prevalence of epilepsy among a rural Kenyan population. Trop Geogr Med. 1994, pp.175-9.

Suivi thérapeutique pharmacologique, (2004). Sous la direction de Pierre Marquet. Paris.2004, pp. 378.

Talbert M, Willoquet G, Gervais R, (2006). Neurologie : Antiépileptiques. Guide de Pharmacologie. 6ème édition. Edition Lamare, Italie. 2006, pp. 122.

Tenaillon A, Ameri A, Baron D, Bernardin G, Clair B, Cohen S et al, (1995). XIVe Conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence. Prise en charge de l'état de mal épileptique (enfants-adultes). 1995, p387-96.

Thomas P, (2004). Traitement médical des épilepsies. Encyclopédie Médico-Chirurgicale.2004, pp.17-45.

Titier K, (2001). Suivi thérapeutique pharmacologique et adaptation posologique, Laboratoire de pharmacologie.2001, pp.14.

Vincent A, Beucler M, Borges H, Tapparel L, (2004). L'épilepsie. Université de Genève FACULTE DE MEDECINE .2004.

Widmer N, (2008). Suivi thérapeutique des médicaments (I) : Les principes. Rev Med Suisse 2008, pp, 1644-8.

Yves L, (2009). Pharmacologie et chimie des médicaments.2009, vol 14, pp. 7-8.

Zaugg C, (2010). Evaluation et optimisation du « Thérapeutic Drug Monitoring » en néonatalogie Master of Advanced Studies(MAS) en pharmacie hospitalière.2010, pp.1.

ANNEXE I

Tableau XXII : Les antiépileptiques: DCI, forme galénique, dosage unitaire (Thomas, 2004).

	DCI	Abréviation	Nom commercial	Forme galénique	Dosage unitaire	
1 ^{ère} Génération	Phénobarbital	PB	Alepsal	Comprimés	15, 50, 100, 150 mg	
			Aparoxal	Suppositoires	15, 50, 100 mg	
			Gardénil	Comprimés	100 mg	
				Comprimés	10, 50, 100 mg	
				Ampoules injectables	40, 200 mg	
1 ^{ère} Génération	Phénytoïne	PHT	Kaneuron	Solution buvable	1 mg/goutte	
			Di-Hydan	Comprimés	100 mg	
	Primidone	PRM	Mysoline	Comprimés	250 mg	
2 ^{ème} Génération	Ethosuximide	ETH	Zarontin	Capsules	250 mg	
				Sirop	250 mg/mesure	
	Carbamazépine	CBZ	Tégrétol	Comprimés	200 mg	
				Solution buvable	100 mg/5 ml	
				Comprimés L.P	200 mg, 400 mg	
	Valproate	VPA	Dépakine	Solution buvable	200 mg/ml	
				Sirop	200 mg/mesure	
	2 ^{ème} Génération	Diazépan		Valium	Ampoules injectables	10 mg
					Comprimés	2, 5, 10 mg
					Solution buvable	10 mg/30
Sirop					2 mg/5 ml	
2 ^{ème} Génération	Clonazepam		Rivotril	Comprimés	2mg	
				Ampoules injectables	1 mg	
				Solution buvable	1 mg/10 gouttes	
2 ^{ème} Génération	Clobazam		Urbanyl	Gélules	5 mg	
				Comprimés	10, 20 mg	
2 ^{ème} Génération	Nirtazepam		Mogadon	Comprimés	5mg	
3 ^{ème} Génération	Vigabatrin	GVG	Sabril	Comprimés	500 mg	
				Poudre à dissoudre		
				Comprimés	500 mg	
				Solution buvable		
	3 ^{ème} Génération	Felbamate b	FBM	Taloxat b	Gélules	400, 600 mg
					Comprimés	
					Comprimés dispersibles	600 mg/5 ml
	3 ^{ème} Génération	Gabapentine	GBP	Neurontin	Comprimés c	
Comprimés					100, 300, 400 mg	
3 ^{ème} Génération	Lamotrigine	LTG	Lamictal	Comprimés	600, 800 mg	
				Gélules		
				Ampoules injectables	2, 5, 25, 100, 200 mg	
3 ^{ème} Génération	Tiagabine	TGB	Gabitril	Comprimés	25, 50 mg	
				Comprimés	5, 10, 15 mg	

RESUME

Le suivi thérapeutique représente actuellement une alternative incontournable pour la rationalisation des méthodes thérapeutiques. Cette étude a pour but la création d'une unité de suivi thérapeutique au sein du CHU Tlemcen et dans un premier temps, la routinisation du suivi thérapeutique des médicaments antiépileptique. L'objectif final étant d'optimiser la prise en charge et le suivi des patients traités par substances pharmacologiquement actives ayant une fenêtre thérapeutique étroite, afin de garantir une meilleure tolérance et efficacité des traitements.

Il s'agit d'une étude prospective menée dans deux services : neurologie et pédiatrie, dans deux structures différentes CHU Tlemcen et polyclinique AL- hayat Tlemcen. Cette étude a porté sur un échantillon aléatoire de 32 patients épileptiques avec un sexe ratio de 15/17 traités par l'acide Valproïque et/ou Carbamazépine.

Parmi les 32 patients inclus dans l'étude 15 ont déclarés être non stabilisés par le traitement. Les résultats du monitoring plasmatique ont révélés un sous dosage chez 11 patients parmi lesquels 08 sont non stabilisés.

Il parait impératif de prendre des mesures efficaces afin d'optimiser les stratégies thérapeutiques et de réduire le risque d'interactions médicamenteuses en vue d'améliorer la prise en charge des patients épileptiques. Cela ne peut être réalisé sans, d'une part, l'existence d'une unité de suivi thérapeutique pharmacologique de proximité qui fonctionne de manière régulière d'autre part une collaboration clinico biologique efficace et judicieuse.

Mots clés : suivi thérapeutique, acide valproïque, carbamazépine, antiépileptiques, épilepsie

ABSTRACT

Therapeutic monitoring currently represents a compelling alternative to rationalize therapeutic methods. This study aims at the first level to create a therapeutic monitoring unit in the Tlemcen hospital ,the routinization of therapeutic monitoring of antiepileptic drugs. The ultimate goal is to optimize the management and monitoring of patients treated with pharmacologically active substances have a narrow therapeutic window, in order to ensure better safety and efficacy of treatments. This is a prospective study in two departments: neurology and pediatrics, in two different structures Tlemcen Hospital and AL- HAYAT Polyclinic of Tlemcen. This study was conducted on a random sample of 32 epileptic patients with a sex ratio of 15/17 treated with Valproic acid and / or carbamazepine.

Among the 32 patients included in the study 15 were declared to be not stabilized by treatment. The results have revealed a plasma monitor underdosing 11 patients among whom 08 were not stabilized. It seems imperative to take effective measures to improve the management of patients with epilepsy. This can not be achieved without the one hand, the existence of a unit of therapeutic drug monitoring of proximity that works on a regular basis in order to optimize treatment strategies and reduce the risk of drug interactions. Secondly, a collaborative clinical effective and efficient biological.

Key words: therapeutic monitoring, valproic acid, carbamazepine, antiepileptic, epilepsy.