

L'épilepsie est une maladie chronique d'étiologie variable. Cette maladie est caractérisée par une excitation neuronale incontrôlée à l'origine d'une hyperactivité cérébrale paroxystique, dont la survenue des symptômes est soudaine et limitée dans le temps.

C'est l'activité excessive (ou décharge), spontanée et hyper-synchrone d'une population de neurones du cortex cérébral résultant d'un déséquilibre entre les systèmes inhibiteurs et excitateurs de la synapse. Deux hypothèses sont émises à ce sujet :

Hypothèse GABAergique: inhibition du système GABA.

Hypothèse glutamatergique: activation du système glutamate (NMDA).

Sommaire

- 1 Classification des épilepsies
- 2 Etiologies
- 3 Mode d'action des antiépileptiques
 - 3.1 Inhibition des canaux Na⁺ voltage dépendant (dépakine)
 - 3.2 Inhibition des canaux calciques
 - 3.3 Action sur la transmission GABAergique
 - 3.4 Action sur le métabolisme du GABA
 - 3.5 Inhibition de la recapture présynaptique du GABA Tiagabine
- 4 Les principaux médicaments antiépileptiques
 - 4.1 Phénobarbital (Gardéнал ®)
 - 4.2 Phénytoïne
 - 4.3 Carbamazépine(Tégretol®) : Iminostilbènes
 - 4.3.1 Toxicité
 - 4.4 Acide valproïque: valproate de sodium
 - 4.4.1 Toxicité
 - 4.5 Les benzodiazépines Diazépam, Clonazepam
 - 4.6 Ethosuximide
 - 4.7 Les nouveaux antiépileptiques
- 5 Suivi thérapeutique des antiépileptiques
 - 5.1 Indications
- 6 Détection et dosage
 - 6.1 Dépistage
 - 6.2 Dosage
 - 6.3 Commentaires

Classification des épilepsies

Lors d'une crise d'épilepsie, les neurones produisent soudainement une décharge électrique anormale dans certaines zones cérébrales. On distingue :

Les crises partielles :

- Simples sans troubles de la conscience.
- Complexes avec altération de la conscience.

Crises généralisées :

Myocloniques, cloniques, toniques, atoniques, tonico-cloniques, spasmes infantiles.

Crises inclassables :

L'état de mal épileptique est la complication médicale la plus redoutée de l'épilepsie, elle engage le pronostic vital et fonctionnel (risque de séquelles neurologiques définitives).

Etiologies

Les causes d'épilepsie sont variables, on dit qu'il y a une baisse du seuil épileptogène responsable de la crise d'épilepsie.

Elles peuvent être héréditaire, idiopathique, induite par des lésions épileptogènes (Traumatismes, Tumeurs, Infections).

Mode d'action des antiépileptiques

Inhibition des canaux Na^+ voltage dépendant (dépakine)

La diminution d'entrée du Na^+ inhibe potentiel d'action à l'origine de l'effet stabilisant de membrane, il y aura une diminution de la libération du glutamate qui se traduit par un effet inhibiteur.

Inhibition des canaux calciques

l'antagonisme glutamatergique sur les récepteurs NMDA et non NMDA affecte la transmission glutamatergique et diminue le flux de Na^+ et du Ca^{2+} (acide valproïque). Les cations Ca^{2+} contrôlent l'excitabilité neuronale, cela explique l'effet inhibiteur global du à cette action.

Action sur la transmission GABAergique

Le Progabide potentialise la transmission GABAergique par agonisme renforçant ainsi l'effet inhibiteur de ce dernier.

Action sur le métabolisme du GABA

L'acide valproïque inhibe irréversiblement et sélectivement les enzymes de dégradation du GABA : *GABA transaminase*. Et stimule les enzymes de synthèse de ce dernier : glutamate-décarboxylase (GAD)

Inhibition de la recapture présynaptique du GABA Tiagabine

Les principaux médicaments antiépileptiques

Phénobarbital (Gardéнал ®)

Le phénobarbital subit une [biotransformation hépatique](#), il est hydroxylé en parahydroxyphényl inactif. Le phénobarbital est inducteur enzymatique, il accélère sa propre biotransformation.

Phénytoïne

La phénytoïne subit une biotransformation hépatique, il est hydroxylé en parahydroxyphényl inactif.

Métabolite excrété essentiellement au niveau de la bile (95%) ensuite au niveau urinaire sous forme d'un glucuroconjugué.

Carbamazépine(Tégretol®) : Iminostilbènes

La carbamazépine possède une structure chimique proche des antidépresseurs tricycliques. C'est une substance de base dans le traitement des crises partielles et les crises tonico-cloniques par blocage des canaux Na^+ voltage dépendants.

La carbamazépine est distribuée dans tous les tissus, Le rapport [plasmatique]/[cérébrale]=1.

La Biotransformation est majoritairement hépatique, 97% de la dose ingérée est transformée en dérivés époxydes actifs et des métabolites inactifs. La carbamazépine est également un inducteur enzymatique.

Toxicité

Dose toxique: Adulte : 3g, Enfant : 30 mg/kg.

Toxicité aiguë

- Troubles de conscience évoluant vers un coma qui peut être profond et s'accompagner de signes extrapyramidaux et anticholinergiques (mydriase, tachycardie, sécheresse de bouche)
- Convulsions.
- La dépression respiratoire peut être importante.
- Troubles cardiaques (effet stabilisant membranaire).

Acide valproïque: valproate de sodium

Le métabolisme est majoritairement hépatique, l'acide valproïque est transformé en dérivés β -oxydés actifs :

- Acide 2-propyl-2-penténoïque.
- Acide 2-propyl-4-penténoïque.

L'acide valproïque est un inhibiteur enzymatique, 7% de la dose ingérée cependant, subit le CEH. Le reste est éliminé par les reins.

Effet stabilisant de membrane et GABA mimétique.

Toxicité

Doses toxiques : Adulte: 3g, Enfant : 50 mg/kg.

Toxicité aiguë

Confusion, Somnolence, coma profond, Hépatite fulminante souvent mortelle.

Les benzodiazépines Diazépam, Clonazepam

Médicaments de 1^{ère} intention dans les états de mal épileptique, car ils peuvent être administrés rapidement.

Ethosuximide

L'éthosuximide est indiqué dans le traitement des absences.

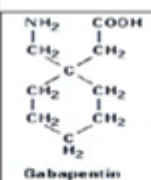
Métabolisé au niveau hépatique en un dérivé hydroxyéthyl inactif.

L'éthosuximide diminue le courant Ca^{2+} « courant T » au niveau thalamique, impliqué dans la genèse de l'absence.

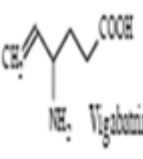
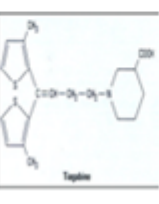
Toxicité (faiblement toxique)

Doses toxiques: Adulte : 4g, enfant : 0.05g/kg.

Les nouveaux antiépileptiques

DCI	Structure	Cinétique	Mode d'action	Toxicité
Gabapentine (Neurotin)	 <p>Gabapentin Analogie structural du GABA</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Bien absorbée. - Non métabolisée. - Excrétée sous forme inchangée dans les urines. 	Augmente la libération du GABA par un mécanisme non élucidé.	Effets indésirables: Somnolence Vertige Asthénie Toxicité aigue: Données pauvres.
Lamotrigine (Lamictal)		<ul style="list-style-type: none"> - Absorption gastro-intestinale totale - glucuro-conjugaison 	Blocages des canaux Na^+ voltage dépendant	Vertige Ataxie Rash cutané

Nouveaux antiépileptiques

DCI	Structure	Cinétique	Mode d'action	Toxicité
Vigabatrin (Sabril)	 NE: Vigabatrin	-Résorption bonne. -Ni métabolisme, ni liaison aux protéines, ni induction enzymatique.	Inhibition de la GABA transaminase .	EI: Somnolence, asthénie et vertiges. Dose toxique: 7,5 à 30 g. -intoxication aiguës : - troubles neuro-psychiques, désorientation, agitation ...
Tiagabine (Gabitril)	 Tiagabine	-bonne absorption, forte fixation aux protéines. -métabolisme hépatique et élimination fécale.	Inhibiteur de la recapture du GABA par inhibition du transporteur spécifique du GABA.	dose toxique: 300 mg. - Nausées, Vertiges, Nervosité, Tremblement, Dépression, Asthénie, psychose.

Nouveaux antiépileptiques (2)

Suivi thérapeutique des antiépileptiques

Indications

Les épileptiques en début de traitement : ajuster la dose administrée.

Les épileptiques non stabilisés : l'épilepsie rebelle aux médicaments prescrits.

Les épileptiques dont la situation se modifie : affections intercurrentes : hépatiques, rénales, grossesse, prescription d'autres médicaments susceptibles de modifier le métabolisme des antiépileptiques.

Détection et dosage

Dépistage

Extraction acide : par l'éther diéthylique, pour le phénobarbital, valproate de sodium, phénytoïne et éthosuximide.

Extraction alcaline : par le dichlorométhane, pour la carbamazépine et les benzodiazépines.

CCM et réaction colorimétriques

Phénobarbital : Réaction de Parri, fondée sur la formation de complexes métalliques avec les sels de cobalt de coloration violette.

Phénytoïne : Réactif de Liberman : donne une coloration rouge orangée. Réactif NO_3Hg : donne une coloration noirâtre.

Acide valproïque: Réaction avec FeCl_3 : coloration orange.

Carbamazépine: Réactif phosphocérique et l'acide orthophosphorique: donne fluorescence verte.

Benzodiazépines: Réactif Draegendorff : spots bruns.

Dosage

Méthodes immunologiques (RIA, EMIT) sont très rapides mais présentent beaucoup d'interférences.

HPLC/CPG.

Partager

Comments

comments