

7- Les Antiépileptiques

1 Définition

L'épilepsie est un **trouble neurologique chronique** caractérisé par la survenue périodique et imprévisible de **crises convulsives** dues à l'émission de **décharges électriques anormales** et excessives par les neurones du SNC.

C'est une pathologie fréquente qui touche 400 000 français, **avec 2 pics de fréquences** : chez l'enfant de **moins de 1 an** et chez les personnes de **plus de 75 ans**. L'étiologie des épilepsies est **inexpliquée dans 50% des cas**.

Les Antiépileptiques ou Anticonvulsivants sont indiqués dans le traitement uniquement **symptomatique** de l'épilepsie.

L'hypothèse la plus souvent retenue pour l'épilepsie est celle d'une **dépolarisation prolongée et extensive** d'un groupe de neurone qui serait due à une **diminution de l'inhibition GABAergique** (acide Gamma-aminobutyrique).

Le glutamate semble aussi être mis en cause : c'est le **neurotransmetteur le excitateur** le plus puissant sa libération serait induite par l'ouverture de canaux sodiques dépendants. Mais cela n'est pas prouvé à 100%.

2 Etiologie

Les épilepsies peuvent être de plusieurs origines :

- **Symptomatiques (60%)** : suite à une lésion cérébrale (malformation, encéphalite, traumatisme, tumeur...)
- **Cryptogéniques (25-30%)** : une cause est suspecté mais reste inconnue
- **Idiopathiques (5-10%)** : sans lésions cérébrale mais avec un caractère génétique.

3 Classification

On distingue deux grands types de crises dans l'épilepsie :

- **Les crises généralisées** :
Ici la décharge paroxystique touche les **deux hémisphères**.
 - ⇒ **Les crises tonico-cloniques ou de « grand mal »** : c'est la plus fréquente des crises convulsives.
Elle se caractérise par une **perte de conscience brutale avec chute**. Elle se compose d'une **phase tonique** avec une contraction de l'ensemble de la musculature et d'une **phase clonique** avec des secousses musculaires des membres et de la face. On a aussi des signes neurovégétatifs, d'hypersalivation et d'apnée.
 - ⇒ **Les myoclonies** : se sont des secousses musculaires brèves, bilatérales et symétriques pouvant entraîner la chute. **La conscience est préservée**.

Section 5 Item 7

- ⇒ **Les crises toniques** : elle se différencient des tonico-clonique par leur brièveté et leur survenue au cours du sommeil.
- ⇒ **Les crises atoniques** : on a une perte brutale du tonus postural avec chute et suspension brève de la conscience.
- ⇒ **Les absences ou « petit mal »** : se sont des suspension brèves de la conscience (moins de 20 sec) et totalement amnésiques.

➤ Les crises partielles ou focales (60% des épilepsies) :

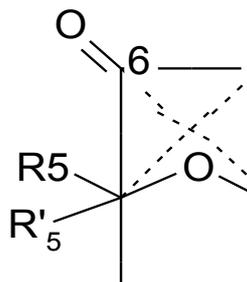
- ⇒ **Crises partielles simples** (sans altération de la conscience) : on a des crises motrices, des crises sensitives et sensorielles et des crises de perturbation du langage.
- ⇒ **Crises partielles complexes** (avec altération de la conscience) : elles peuvent être très différentes selon les manifestations qui accompagnent les troubles de la conscience : troubles mnésiques, automatismes moteur, hallucinations, troubles végétatifs (TachyC, frissons...).

➤ L'état de mal épileptique :

Il se définit comme une **crise épileptique prolongée** ou des **crises multiples et très rapprochées** avec persistance des signes neurologiques pendant les crises et/ou d'une altération de la conscience. Il peut provoquer des troubles neurovégétatifs et un coma qui si ils ne sont pas traités en urgence peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

4 Structure Générale et Relation structure activité

A l'origine la séquence chimique CO-NH-CO-C apparaissait indispensable. Elle se trouve réduite à CO-NH avec de nouvelles molécules (carbamazépine ou bzd) ce qui n'est plus du tout spécifique.



- En 5 : Un groupe phényle important mais non indispensable
- En 6 : Un carbonyle augmente l'activité
- En 3 : La N-méthylation est favorable
- En 2 : Rien d'essentiel mais un carbonyle augmente l'activité

5 Traitement

Il peut être médicamenteux : 80% des patients sont stabilisés par une **monothérapie** (c'est un traitement symptomatique), ou chirurgical : cortectomie sélective (c'est un traitement curatif).

4 mécanismes principaux vont être à l'origine de l'effet pharmacologique des anticonvulsivants :

Blocage des canaux sodiques voltages dépendants (effets stabilisateur de membrane)

- Phénytoïne DI-HYDAN®, Carbamazépine TEGRETOL®, Valproate DEPAKINE®, Topiramate EPITOMAX®.

Augmentation de la transmission du GABA (restauration de l'inhibition du GABA)

- GABA modulateurs, canaux chlorure : Barbituriques Phénobarbital GARDENAL®, BDZ, DEPAKINE®, Gabapentine NEURONTIN®
- Augmentation du taux de GABA : Tiagabine GABITRIL®, Vigabatrin SABRIL®

Blocage de la transmission glutamatergiques (atténuation de l'excitation glutamatergique)

- Topiramate EPITOMAX®, Felbamate TALOXA®.

Blocage des canaux calciques (effet stabilisateur de membrane)

- Ethosuximide ZARONTIN®, Phenobarbital GARDENAL®, Phénytoïne DI-HYDAN

Voir le tableau pour le reste.

6 Diagnostic

Le diagnostic de certaines crises comme les crises tonico-cloniques est évident mais certaines (notamment les absences ou certaines crises partielles temporales) se manifestent plus discrètement voire peuvent passer inaperçues.

Il convient donc de réaliser un interrogatoire du patient et de son entourage.

L'EEG est l'examen clé dans le diagnostic des épilepsies, néanmoins, un EEG normal n'exclue par une épilepsie.

7 Stratégie thérapeutique

Les antiépileptiques sont des médicaments **symptomatiques**, ils n'ont pas de propriétés curatives. Un traitement idéal doit amener **à la disparition des crises**, à l'absence d'effets secondaires et à une vie sociale normale.

Section 5 Item 7

Le traitement de **1^{ère} intention repose sur une monothérapie** qui peut permettre de contrôler les **crises dans 80% des cas**. La polythérapie si elle a lieu doit être synergique pour ne pas aboutir à une accumulation des effets secondaires.

Les médicaments majeurs de l'épilepsie sont : le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine et le valproate de sodium.

Règles générales d'un traitement antiépileptiques :

N'entreprendre le traitement qu'après diagnostic formel de la pathologie.

Il faut veiller à **éliminer les facteurs de risques** : proscrire l'alcool, éviter le surmenage et le stress, avoir un bon sommeil et éviter les causes d'hyperthermies.

Il faut débiter par une **monothérapie progressive** et faire un suivi clinique pour voir si le patient répond bien au traitement.

ATTENTION : **tout arrêt devra être progressif** pour éviter tout risque de récurrence de crise.

ATTENTION : les antiépileptiques sont contre indiqués en cas de grossesse car ils sont **térogènes**. Si une grossesse est quand même envisagée, **l'arrêt des AE doit se faire 6 mois avant**. Et il faut prescrire une **supplémentation en acide folique**.

On peut aussi **envisager une psychothérapie** de soutien pour la patient, notamment à **cause des répercussion psychologiques** de la maladie.

Prise en charge de l'état de mal épileptique :

Il se définit comme une crise d'épilepsie qui persiste suffisamment longtemps ou qui se répète à intervalles suffisamment bref pour entraîner **un état fixe et durable**. Il **met en jeu le pronostic vital et fonctionnel** et peut entraîner des lésions neuronales **rapidement irréversibles**. La mortalité est de **20% chez l'adulte (7% chez l'enfant)**.

L'objectif du traitement de l'état de mal épileptique est d'atteindre rapidement des concentrations efficaces de médicament et de maintenir leur taux jusqu'à cessation de la crise.

La voie veineuse et la voie rectale sont les seules adaptées à l'urgence de la thérapeutique des états de mal épileptiques.

Les BDZ en raison de leur rapidité d'action sont les médicaments de première intention pour ce cas. La phénytoïne DI-HYDAN est utilisée en seconde intention.

Conclusion :

Si crise généralisée :

- Crise tonico-clonique :

Section 5 Item 7

- 1^{ère} intention : DEPAKINE® chez les hommes / LAMICTAL® chez les femmes
- 2^{ème} intention : EPITOMAX® ou GARDENAL®

- **Absence :**
 - 1^{ère} intention : DEPAKINE®
 - 2^{ème} intention : ZARONTIN® ou LAMICTAL® ou BZD

- **Myoclonies :**
 - 1^{ère} intention : DEPAKINE® ou ZARONTIN® si enfant
 - 2^{ème} intention : LAMICTAL® ou ZARONTIN®

- **Etat de mal :**
 - 1^{ère} intention : BDZ par voie veineuse ou rectale
 - 2^{ème} intention : DI-HYDAN® ou GARDENAL®

Note : certains antiépileptiques aggravent les myoclonies et les absences : TEGRETOL®, TRILEPTAL®, SABRIL®, GABITRIL®, NEURONTIN®

Si crise partielle :

- 1^{ère} intention : TEGRETOL® ou DEPAKINE® ou LAMICTAL® ou NEURONTIN®
- 2^{ème} intention ou polythérapie : EPITOMAX®, SABRIL , GABITRIL ou TRILEPTAL®

ATTENTION aux interaction médicamenteuses :

Entre anticonvulsivants :

- **Phénomènes d'induction enzymatique :** Phénobarbital, Carbamazépine, Phénytoïne qui augmentent la clairance de la Lamotrigine donc il faut augmenter les doses.
- **Association Ac valproïque + Lamotrigine :** l'acide valproïque va diminuer de 40-60% l'élimination de lamotrigine il faut donc diminuer les doses.

Avec les autres médicaments :

- **Inducteurs enzymatiques :** échec de la contraception orale, et traitement par AVK. On a aussi une diminution de l'efficacité des corticoïdes.