

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

People's Democratic Republic of Algeria

The Minister of Higher Education and Scientific Research

ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵏⵓⵔⵉⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵏⵓⵔⵉⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ

ABOU BEKR BELKAID UNIVERSITY  
TLEMCCEN  
FACULTY OF MEDICINE- Dr.B.BENZERDJEB  
PHARMACY DEPARTMENT



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

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

THÈME :

**Suivi thérapeutique et électrophysiologique de patients épileptiques au service de neurophysiologie clinique et explorations fonctionnelles du système nerveux au CHU de Tlemcen durant l'année 2021-2022**

Présenté par :

**DALI YUCEF Djihane**

**DIB Djihene Shemsi**

Soutenu le

**22/06/2022**

**Jury**

**Président :**

Pr BEDRANE née BARKA Zahira

Professeur en Neurologie CHU-Tlemcen

**Membres :**

Dr MILOUD ABID Dalila

Maitre assistante en Toxicologie CHU-Tlemcen

Dr BARKA Ahlem

Assistante en Toxicologie CHU-Tlemcen

Dr GUENDOZ Souheila

Maitre assistante en Pharmacie galénique CHU-Tlemcen

**Encadrant :**

Pr CHIALI-MEGNOUNIF Naziha

Maitre de conférences en Neurophysiologie clinique et explorations fonctionnelles du système nerveux CHU-Tlemcen

**Co-Encadrant**

Dr RAHMOUN Leila

Maitre assistante en Biophysique CHU-Tlemcen

**Année universitaire : 2021-2022**

## Table des matières

Introduction .....	1
Partie 01 : Revue bibliographique	
Chapitre I : L'épilepsie	
1. Historique .....	2
2. Définition .....	2
2.1.La crise d'épilepsie (CE) .....	3
2.2.Le syndrome épileptique.....	3
2.3.L'état de mal épileptique (EME) .....	3
2.3.1. EME convulsif (convulsif status epilepticus CSE).....	3
2.3.2. EME non convulsif (non convulsif status epilepticus NCSE).....	4
2.3.3. Les crises partielles répétées .....	4
3. Classification des épilepsies .....	4
3.1.Classification symptomatique.....	5
3.1.1. Crises généralisées .....	5
a. Crises tonico-cloniques (GTC) .....	5
b. Absences généralisées .....	5
c. Crises myocloniques.....	6
d. Crises atoniques.....	6
e. Crises atoniques.....	6
3.1.2. Crises partielles ou focales .....	6
a. Crises focales sans altération ou rupture de la conscience .....	6
b. Crises partielles avec altération ou rupture de la conscience.....	6
3.1.3. Crises partielles secondairement généralisées .....	6
3.1.4. Crises à début inconnu .....	6
3.2.Classification étiopathogénique.....	6
3.2.1. Les épilepsies symptomatiques ou secondaires .....	6
b. Causes métaboliques.....	7
c. Causes infectieuses .....	7
d. Causes toxiques .....	7
e. Causes traumatiques .....	7
f. Causes vasculaires .....	7

g. Causes tumorales .....	7
3.2.2. Les épilepsies idiopathiques .....	7
3.2.3. Les épilepsies cryptogéniques.....	8
a. Le syndrome de West (SW) ou spasmes infantiles .....	8
b. Le syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) .....	8
c. Le syndrome de Landau-Kleffner (SLK) .....	9
4. Les facteurs déclenchants et favorisants la survenue des crises épileptiques.....	9
5. Physiopathologie.....	9
5.1. Initiation de la décharge épileptique .....	9
5.2. Propagation de la décharge épileptique .....	10
5.3. Fin de la décharge épileptique .....	11
6. Démarche diagnostique .....	11
6.1. La clinique .....	11
a. Interrogatoire .....	11
b. Examen neurologique .....	12
6.2. Examens paracliniques .....	12
a. L'électroencéphalographie (EEG) .....	12
b. Imagerie médicale (IRM).....	14
7. Traitement.....	14
7.1. Traitement symptomatique par les médicaments antiépileptiques (MAE).....	14
7.2. Traitement chirurgical.....	14
7.3. Stimulation du nerf vague (Vagus nerve stimulation VNS) .....	15
7.4. Règles hygiéno-diététiques .....	15
7.4.1. Régime Cétogène (Keto diet).....	15
7.4.2. Le sommeil.....	16
7.4.3. Le sport .....	16

## Chapitre II : les antiépileptiques

2.1. Définition.....	17
2.2. Classification .....	17
2.2.1. Classification selon la date de commercialisation .....	17
2.2.2. Classification selon la structure chimique .....	18
2.2.3. Classification selon le mécanisme d'action .....	18
2.3. Pharmacocinétique .....	19

2.3.1. Absorption .....	19
2.3.2. Distribution .....	19
2.3.3. Métabolisme .....	19
2.3.4. Elimination .....	20
2.4.Mécanisme d'action.....	23
2.4.1. Mécanismes favorisant l'action du GABA .....	23
2.4.2. Mécanismes bloquant les canaux ioniques voltage dépendants .....	23
2.4.3. Mécanismes bloquant la transmission glutamatergique .....	24
2.5.Indications .....	26
2.6.Effets indésirables (EI) des médicaments antiépileptiques .....	29
2.7.Interactions médicamenteuses et contre-indications des MAE .....	32
2.7.1. Interactions médicamenteuses .....	32
a. Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques .....	32
b. Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques .....	33
2.8.Interactions médicamenteuses de quelques MAE .....	33
2.8.1. Acide valproïque.....	33
2.8.2. Carbamazépine .....	34
2.8.3. Phénobarbital .....	35
2.9.Contre-indications de quelques MAE .....	35
2.10. Stratégie thérapeutiques des MAE .....	36
2.11. Pharmacorésistance des MAE.....	38
<b>Chapitre 03 : le Suivi thérapeutique des antiépileptiques</b>	
3.1.Définition .....	40
3.2.Objectifs du suivi thérapeutique pharmacologique .....	40
3.3.Principes généraux du suivi thérapeutique pharmacologique.....	40
3.4.Intérêt et modalités du suivi thérapeutique .....	42
3.5.Protocole du suivi thérapeutique pharmacologique .....	43
3.5.1. Phase Pré analytique .....	43
a. Demande d'analyse .....	43
1) Prélèvement.....	44
2) Conservation .....	45
3.5.2. Phase analytique.....	45
a. Techniques immunochimiques .....	45

b. Techniques chromatographiques.....	46
3.5.3. Phase post analytique .....	47
a. Interprétation des résultats .....	47
b. Adaptation de la posologie.....	47
3.6. Le suivi thérapeutique pharmacologique des antiépileptiques.....	47
Partie 02 : Partie pratique	
Chapitre I : Matériels et Méthodes	
1. Le type d'étude et la population étudiée .....	49
2. Lieu d'étude .....	49
3. Matériels utilisés .....	49
3.1.Les petits matériels et consommables.....	50
3.2.Appareillage.....	50
3.3.Réactifs .....	51
3.4.Calibrateurs.....	52
4. Le contrôle de qualité .....	54
5. Méthodologie .....	55
5.1.Phase préanalytique .....	55
5.1.1. Recueil des informations.....	55
5.1.2. Fiche de suivi des patients .....	55
5.1.3. Prélèvements et conservation.....	56
5.2.Phase analytique .....	57
5.3.Phase post-analytique .....	60
Chapitre II : résultats	
1. Description de la population étudiée.....	61
1.1.Répartition des patients en fonction du genre.....	62
1.2.Répartition des patients en fonction de l'âge.....	63
1.3.Répartition des patients selon les classes d'âges et le genre.....	64
1.4.Répartition des patients selon le poids.....	65
1.5.Répartition des patients selon l'indice de poids moléculaire (IMC) .....	65
1.6.Répartition des patients selon la provenance .....	66
2. Caractérisation de l'épilepsie des sujets de la population d'étude .....	66
2.1.Répartition des patients selon le type de crises.....	66
2.2.Répartition des patients selon qu'ils présentent ou non des facteurs favorisant la survenue des crises épileptiques .....	67

2.3.Répartition des patients selon le type de facteurs déclenchants .....	68
2.4.Répartition des patients selon l'âge de début des crises épileptiques.....	69
2.5.Répartition des patients selon les étiologies .....	70
2.6.Répartition des patients selon la fréquence des crises .....	70
2.7.Répartition des patients selon le type de pathologies associés .....	71
3. Traitement antiépileptique de la population d'étude.....	72
3.1.Répartition des patients selon les types d'antiépileptiques.....	72
3.2.Répartition des patients selon le type de thérapie.....	72
3.3.Répartition des patients sous monothérapie selon la spécialité pharmaceutique. .....	73
3.4.Répartition des patients selon les types d'effets secondaires .....	74
3.5.Répartition des patients selon la stabilisation ou non de la maladie.....	75
3.6.Répartition des patients selon la durée du traitement .....	75
3.7.Répartition de l'activité électrique cérébrale des patients en fonction de l'EEG .....	76
3.8.Répartition en fonction de l'IRM.....	77
4. Evolution clinique de la maladie.....	78
4.1.Répartition des patients selon la stabilisation de la maladie et la durée du traitement .....	78
4.2.Répartition des patients selon la stabilisation de la maladie et le type de thérapie .....	79
4.3.Répartition des patients en fonction de l'électroencéphalogramme (EEG) et la stabilisation de l'épilepsie.....	79
5. Répartition des patients en fonction de la dose des médicaments antiépileptiques .....	79
6. Paramètres biologiques .....	81
7. Dosage plasmatique des médicaments antiépileptiques MAE.....	81
7.1.Dosage plasmatique de l'acide valproïque .....	84
7.2.Dosage plasmatique de la Carbamazépine.....	85
7.3.Dosage plasmatique du Phénobarbital .....	85
7.4.Répartition des patients en fonction de la concentration plasmatique des antiépileptiques .....	86
7.5.Répartition des concentrations plasmatiques en fonction des tranches d'âges.... .....	87

7.6.Répartition des patients en fonction des concentrations plasmatiques et la stabilité de l'épilepsie .....	87
8. Etude de corrélation entre les posologies et les concentrations obtenues de chaque antiépileptique .....	88
8.1.Etude de corrélation entre les posologies et les concentrations plasmatiques d'acide valproïque .....	88
8.2.Etude de corrélation entre les posologies et les concentrations de Carbamazépine .....	89
8.3.Etude de corrélation entre les posologies et les concentrations de Phénobarbital .....	89
Chapitre IV : Discussion	
Discussion .....	91
Conclusion.....	99
Références bibliographiques	
Annexes	

## Liste des abréviations

ALAT : Alanine aminotransférases

AMPA : Amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazol-4-propionate

ASAT : Aspartate aminotransférases

ASC : L'aire sous la courbe

AUC: Area Under Curve

AVC : Accident vasculaire cérébral

CBZ : Carbamazépine

CE : La crise d'épilepsie

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CPG : Chromatographie en phase gazeuse

CSE : Convulsif status epilepticus

CYP450 : Cytochrome P450

EDTA : Éthylène Diamine Tétra-Acétique

EEG : Electroencéphalogramme

EI : Effets indésirables

ELISA : Enzyme-linked Immuno Sorbent Assay

EME : Etat de mal épileptique

EMIT: Enzyme Multiplied Immunoassay Technic

ESM: Ethosuximide

FBM : Felbamate

FDA : Food and drug administration (administration des denrées alimentaire et médicaments)

FIA : Fluorescence Immuno Assay



FNS : Numération de formule sanguine

FPIA : Fluorescence PolarizationImmunoAssay

GABA : Acide gamma-amino butyrique

GAD : glutamic acid decarboxylase

G-6-PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase

G6PDH : Glucose-6-phosphate déshydrogénase

GTC : Generalized tonic clonic (Crises tonico-cloniques généralisées)

HPLC : Chromatographie liquide à haute performance

IMAO : Inhibiteur de la monoamine-oxydase de type A

IRM : Imagerie par résonance magnétique

KD : Keto Diet (Régime cétogène)

LICE : La ligue internationale contre l'épilepsie

LTG : Lamotrigine

MAE : Médicaments antiépileptiques

NAD : Nicotinamide adeninedinucléotide

NADH : hydrure de nicotinamide adénine dinucléotide

NCSE : Non convulsif status epilepticus

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

OMS : Organisation mondiale de la Santé

PAL : Phosphatase alcaline

PB : Phénobarbital

PDS : Paroxysmal dépolariation shift (Dépolariation massive paroxystique)

PHT : Phénytoine

PRM : Primidone

RIA : Radio Immuno Assay

SLG : Syndrome de Lennox-Gastaut

SLK : Syndrome de Landau-Kleffner

SNC : système nerveux central

SSJ : Syndrome de Stevens Johnson

STP : Suivi thérapeutique pharmacologique

SW : Syndrome de West

TC: Traumatisme crânien

TDM: Therapeutic Drug Monitoring

TGO: Glutamate-oxaloacétate-transaminase

TGP: Glutamate-pyruvate-transaminase

TPM: Topiramate

VNS : Vagus nerve stimulation (Stimulation du nerf vague)

VPA : Acide Valproïque

## Liste des figures

Figure 1 : Démarche de la classification des épilepsies selon LICE 2017 .....	5
Figure 2 : Séquence montrant un spasme en flexion chez un nourrisson atteint du syndrome de West.....	8
Figure 3 : Mécanisme de l'excitabilité neuronale .....	11
Figure 4 : stimulateur du nerf vague .....	15
Figure 5 : pyramide du régime cétogène .....	15
Figure 6 : Mécanismes d'action des différentes générations des médicaments antiépileptiques d'utilisation courante.....	23
Figure 7 : protocole du suivi thérapeutique pharmacologique .....	43
Figure 8 : Principe de la méthode EMIT .....	46
Figure 9 : Centrifugeuse SIGMA 1-15P Centrifuge Micro Hematocrit -SIG-11024 .....	50
Figure 10 : Analyseur Viva-E (SIEMENS).....	51
Figure 11 : Les réactifs des antiépileptiques .....	52
Figure 12 : Calibrateur du Phénobarbital Emit® 2000 .....	53
Figure 13 : Calibrateur de l'acide valproïque Emit® 2000.....	53
Figure 14 : Calibrateur de Carbamazépine Emit® 2000 .....	53
Figure 15 : TDM Control niveau 1-2-3 .....	54
Figure 16 : prélèvements des patients épileptiques au niveau du centre de consultation spécialisé du CHU de Tlemcen .....	56
Figure 17 : Principe de la méthode (EMIT) Enzyme Multiplied Immunoassay Technic .....	58
Figure 18 : Courbe d'étalonnage du Phénobarbital.....	59
Figure 19 : Courbe d'étalonnage de la Carbamazépine .....	59
Figure 20 : Courbe d'étalonnage de l'acide valproïque .....	60
Figure 21 : Répartition des patients épileptiques selon le genre .....	61
Figure 22 : Répartition des patients selon les différentes tranches d'âge .....	62
Figure 23 : Répartition des patients en fonction du genre et les tranches d'âges.....	63
Figure 24 : Répartition des patients selon les classes de poids .....	64
Figure 25 : Répartition des patients selon l'indice de masse corporelle (IMC).....	64
Figure 26 : Répartition des patients selon l'adresse .....	65

Figure 27 : Répartition des patients selon le type de leurs crises épileptiques .....	66
Figure 28 : Répartition des patients qu'ils présentent ou non de facteurs favorisant la survenue de crises épileptiques .....	67
Figure 29 : Répartition des patients selon le type des facteurs favorisant la survenue des crises épileptiques .....	67
Figure 30 : La répartition des patients selon l'âge de survenue des crises.....	68
Figure 31 : Répartition des patients selon l'étiologie.....	69
Figure 32 : Répartition des patients selon la fréquence de crise .....	70
Figure 33 : Répartition des patients en fonction des pathologies associées.....	70
Figure 34 : Répartition des patients épileptiques selon le traitement.....	71
Figure 35 : Répartition des patients selon le type de thérapie.....	72
Figure 36 : Répartition des patients sous monothérapie selon la spécialité pharmaceutique ..	72
Figure 37 : Répartition des patients selon les types d'effets secondaires .....	73
Figure 38 : répartition des patients en fonction de la stabilisation de l'épilepsie .....	74
Figure 39 : Répartition des patients selon la durée du traitement .....	74
Figure 40 : Répartition de l'activité électrique cérébrale des patients en fonction de l'EEG ..	75
Figure 41 : Répartition des patients selon l'IRM .....	76
Figure 42 : répartition des patients en fonction de la durée du traitement et la stabilisation de la maladie .....	76
Figure 43 : répartition des patients en fonction du type de thérapie et la stabilisation de la maladie. ....	77
Figure 44 : Répartition des patients en fonction de l'enregistrement électroencéphalogramme (EEG) et la stabilisation de l'épilepsie .....	78
Figure 45 : Répartition des concentrations plasmatiques de l'Acide valproïque selon l'intervalle thérapeutique.....	83
Figure 46 : Répartition des valeurs selon l'intervalle thérapeutique de la Carbamazépine seule et en association .....	84
Figure 47 : Répartition des concentrations plasmatiques du Phénobarbital selon l'intervalle thérapeutique .....	84
Figure 48 : Répartition des patients en fonction des concentrations plasmatiques des antiépileptiques.....	85
Figure 49 : répartition des concentrations plasmatiques en fonction de l'âge .....	86

Figure 50 : Répartition des patients en fonction des concentrations plasmatiques et la stabilité de l'épilepsie .....	86
Figure 51 : Etude de corrélation entre les posologies et les concentrations plasmatiques d'acide valproïque obtenues chez l'adulte .....	87
Figure 52 : Etude de la corrélation entre les posologies et les concentrations de Carbamazépine obtenues.....	88
Figure 53 : Etude de la corrélation entre les posologies et les concentrations de Carbamazépine obtenues.....	89

## Liste de tableaux

Tableau I : Les quatre générations d'antiépileptiques.....	17
Tableau II : Classification des MAE selon leur structure .....	18
Tableau III: Classification des MAE selon leurs mécanismes d'action.....	18
Tableau IV : Caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments antiépileptiques .....	21
Tableau V : Principaux mécanismes d'action des antiépileptiques .....	24
Tableau VI : Indication des différentes MAE .....	27
Tableau VII : les effets indésirables des différents MAE .....	30
Tableau VIII : Les interactions médicamenteuses de l'VPA .....	33
Tableau IX : Les interactions médicamenteuses de la CBZ.....	34
Tableau X : Les interactions médicamenteuses du PB.....	35
Tableau XI : Contres indications de certains MAE.....	35
Tableau XII : Caractéristiques requises pour qu'un médicament soit candidat à un programme de STP .....	41
Tableau XIII : Informations obligatoires et supplémentaires lors d'une demande de STP . .....	44
Tableau XIV : Les concentrations en µg/ml des calibrateurs test Emit de VLP, CBZ et PB. .....	52
Tableau XV : Interprétations des concentrations plasmatiques en acide valproïque (AVP), carbamazépine (CBZ) et phénobarbital (PB) .....	60
Tableaux XVI :Tableau représentatif des caractéristiques généraux de la population étudiée .....	61
Tableau XVII : Répartition des malades en fonction de la dose journalière d'Acide valproïque (mg/jour).....	79
Tableau XVIII : Répartition des patients en fonction de la dose journalière du Phénobarbital (mg/jour).....	80

Tableau XIX : Répartition des patients en fonction de la dose journalière de la Carbamazépine (mg/jour).....	80
Tableau XX : Résultats des bilans hépatiques chez les patients épileptiques (UI/L).....	81
Tableau XXI : Résultats des dosages plasmatiques des antiépileptiques (mg/l).....	82

## Introduction

L'épilepsie est une maladie neurologique non transmissible, caractérisée par une prédisposition à générer des crises. Cette affection présente des conséquences sociales, psychologiques, cognitives et neurobiologiques. Sa prévalence dans le monde est estimée entre **0,5 et 1%** (1). En Algérie, elle est d'environ **8%** (2).

Bien que plusieurs mécanismes physiopathologiques puissent provoquer l'épilepsie, la cause de la maladie est encore mal connue chez environ 50% des cas dans le monde. Les crises épileptiques peuvent avoir de nombreuses causes de lésions cérébrales, telles un traumatisme crânien, ou d'origine infectieuse comme une méningite, ou tumorale bénigne ou maligne, ou à la suite de troubles vasculaires tels qu'un AVC ou de source métabolique ou toxique(3).

Cette pathologie a connu un regain d'intérêt au cours des dernières décennies du siècle dernier. En effet d'importants progrès ont été réalisés dans ce domaine sur le plan diagnostic mais surtout thérapeutique, sachant que le traitement antiépileptique s'était amélioré avec la présence de différents médicaments de générations, distinctes disponibles sur le marché avec près de 27 molécules.

Le choix de la médication repose sur 3 axes principaux. Ces derniers se basent sur le contexte spécifique du patient, l'expérience du médecin, et surtout sur les propriétés pharmacologiques des médicaments. Le recours au trois antiépileptiques concernés (Acide valproïque, Carbamazépine, Phénobarbital) nécessite un contrôle régulier afin de minimiser les effets indésirables, aboutir à une posologie adéquate, et éviter d'éventuelles interactions médicamenteuses. De ce fait, une meilleure prise en charge du patient épileptique conditionne un suivi clinique et biologique systématiques.

Par ailleurs, un traitement non médicamenteux tel qu'une chirurgie épileptique, une stimulation vagale ou encore un régime dit diète cétoène, peut être envisagé en cas de résistance à la thérapie médicamenteuse.

Le but de notre étude est d'améliorer la prise en charge thérapeutique du patient épileptique.

L'objectif principal est :

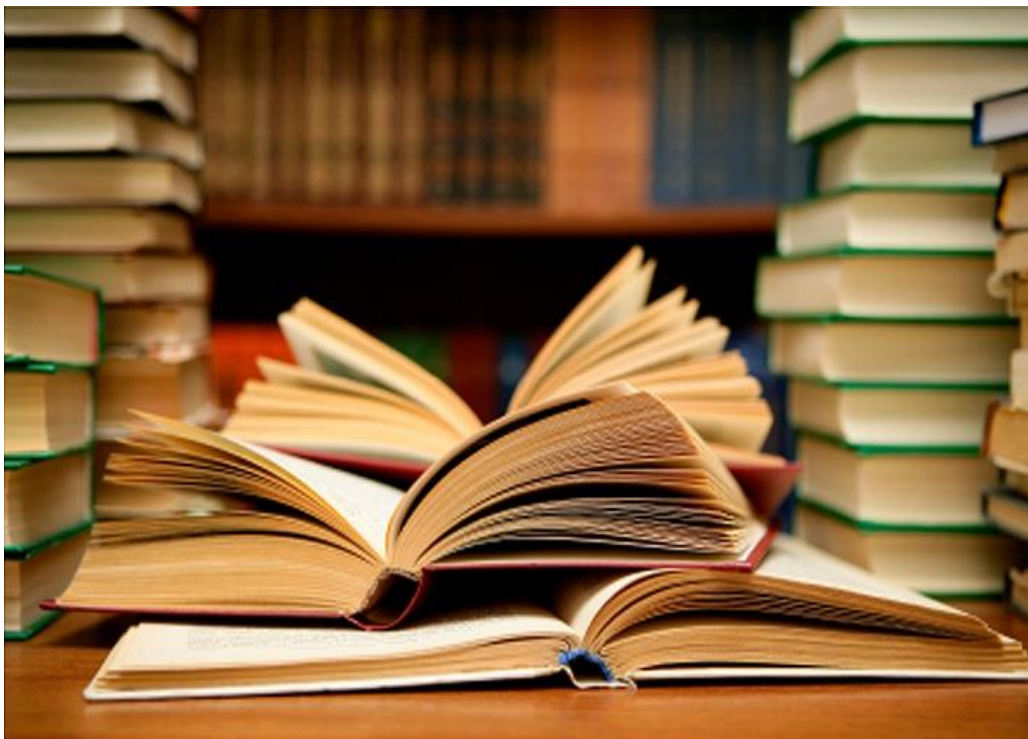
- Etablir un suivi thérapeutique d'une population de patients épileptiques.

Les objectifs secondaires :

- Contribuer au réajustement des posologies des antiépileptiques dosés et compléter la base des données des patients suivis en consultations.



# **Partie 01 : Revue bibliographique**



# Chapitre I : l'épilepsie



## 1. Historique

L'épilepsie, tirant son nom du grec « *epilepsia* », a été considérée, durant l'antiquité, comme une maladie surnaturelle qui suscite le rejet et la marginalisation (2000 ans avant J.C).

Au IV<sup>ème</sup> siècle avant J.C, Hippocrate un pilier de la médecine, a mis une hypothèse dans son traité, que l'épilepsie (ou maladie sacrée comme la nommaient les grecs) est due à un dysfonctionnement cérébral, cette idée perturbatrice pour l'époque ne se répandra alors qu'à partir du XVII et XIX siècle.

L'apparition d'une nouvelle discipline médicale « la Neurologie » au XVIII<sup>ème</sup> siècle conjointement aux recherches en Psychiatrie, a permis l'avancement vers la conception actuelle de la maladie surtout avec les travaux de Hughlins Jakson, un neurologue anglais, qui a formulé en 1873 l'hypothèse que des décharges électrochimiques brutales provenant du cerveau sont à l'origine des crises d'épilepsie (4).

Enfin au XX<sup>ème</sup> siècle, la mise au point de la technique de l'électroencéphalographe (EEG), par le psychiatre allemand Hans Berger, va permettre de détecter et mesurer l'activité cérébrale et diagnostiquer l'épilepsie.

Le premier traitement qui est le bromure a été élaboré en 1857. Il y aura ensuite élaboration de nouveaux traitements dès 1950.

La découverte de nouveaux neurotransmetteurs excitateurs et inhibiteurs, a permis, de nos jours, la progression de la recherche des antiépileptiques de façon à permettre de bien contrôler les crises d'épilepsie dans 70 à 80 % des nouveaux cas identifiés.

En 1909 la LICE (la ligue internationale contre l'épilepsie), organisme professionnel mondial contre l'épilepsie a été créé. Puis un équivalent de la ligue, le Bureau International Pour l'Epilepsie, était fondé en 1962. En 1997, ces deux associations ont joint leurs efforts à ceux de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dans le cadre de la campagne mondiale contre l'épilepsie, pour améliorer la prévention et le traitement de cette pathologie (5-7).

## 2. Définition

Le terme « *épilepsie* » donné par Ambroise Paré vient du grec « *epilepsia* » qui veut dire crise surprise. L'individu qui en est frappé est comme surpris au milieu de l'apparence d'une santé parfaite(8). C'est une affection neurologique chronique du cerveau, qui se caractérise par des crises récurrentes et se manifeste par de brefs épisodes, parfois, de mouvements involontaires

touchant une partie du corps (épilepsie focale) ou l'ensemble du corps (épilepsie généralisée)(9).

## 2.1. La crise d'épilepsie (CE)

Une crise est définie comme « une apparition transitoire » de signes et/ou de symptômes dus à une activité neuronale anormale excessive ou synchrone dans le cerveau. (10)

## 2.1. Le syndrome épileptique

Le « syndrome épileptique » fait référence à un groupe de caractéristiques cliniques qui se produisent systématiquement ensembles, avec des types de crises similaires, un âge d'apparition, des résultats électroencéphalographiques (EEG), des facteurs déclenchants, des facteurs génétiques, un pronostic et une réponse aux médicaments antiépileptiques (MAE) similaires(11).

- Il existe de nombreux syndromes bien connus qu'on peut classer selon l'âge de début des crises ; et le(s) type(s) de crise(s) prédominant(s)(12).Ensembles, elles réalisent un tableau spécifique dont l'identification peut améliorer la prise en charge des patients.
- En outre, la connaissance des syndromes spécifiques facilite la recherche étiologique et thérapeutique (13).

## 2.2. L'état de mal épileptique (EME)

L'état de mal épileptique (EME) est une *urgence neurologique* associée à une mortalité et une morbidité élevées(14).

Il est défini comme une activité épileptique clinique ou électroencéphalographique continue qui dure au moins 5 à 10 minutes ou une activité épileptique qui se répète sans récupération de l'état neurologique de base entre les crises(15).

L'EME se présente sous plusieurs formes en prenant en considération la sémiologie la plus manifeste :

### 2.2.1. EME convulsif (convulsif status epilepticus CSE)

Ce sont des crises tonico-cloniques généralisées répétées (GTC) qui dépasse les 5 minutes d'activité épileptique continue (16) avec une dépression postcritique persistante de la fonction neurologique entre les crises.

crises récurrentes et se manifeste par de brefs épisodes, parfois, de mouvements involontaires touchant une partie du corps (épilepsie focale) ou l'ensemble du corps (épilepsie généralisée)(9).

### **2.2.2. EME non convulsif (non convulsif status epilepticus NCSE)**

Les crises produisent un état de « crépuscule épileptique » continu ou fluctuant, défini cliniquement comme un état épileptique persistant avec une conscience réduite ou altérée, sans mouvements convulsifs focaux ou généralisés importants à tout moment(17).

### **2.2.3. Les crises partielles répétées**

Elles se manifestant par des signes moteurs focaux, des symptômes sensoriels focaux ou une altération focale de la fonction (par exemple une aphasie) non associées à une altération de la conscience(18).

## **3. Classification des épilepsies**

C'est l'outil clinique clé pour l'évaluation d'une personne présentant des crises d'épilepsies.

- La ligue internationale contre l'épilepsie LICE 2017 a élaborée une classification de travail des crises et de l'épilepsie par l'intermédiaire de la Commission de classification et de terminologie(19), afin d'aboutir au diagnostic et la classification de l'épilepsie elle-même.
- Il s'agit d'un système de classification multi-niveaux :
  - ✓ Niveau I : le type de crise
  - ✓ Niveau II : le type d'épilepsie
  - ✓ Niveau III : le syndrome épileptique

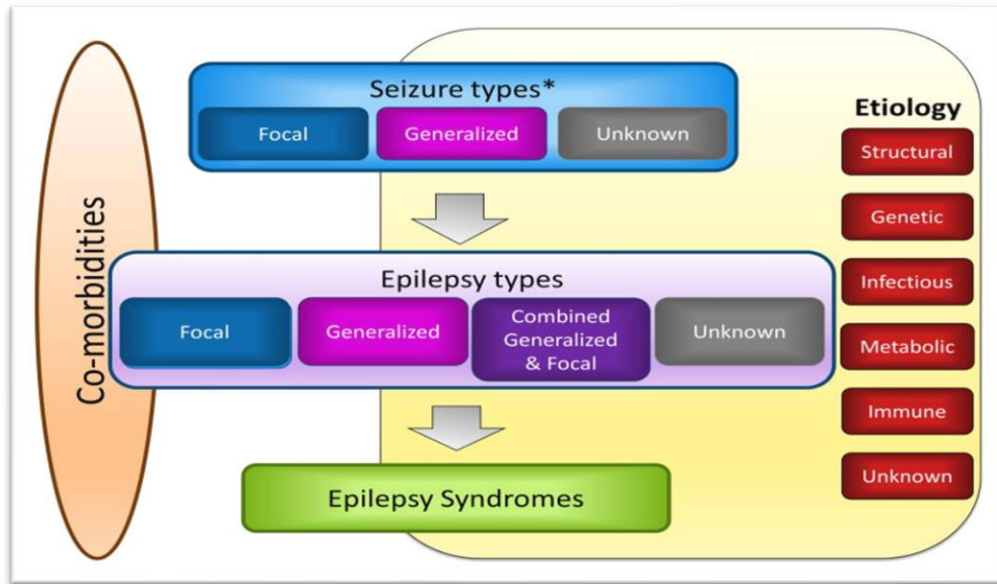


Figure 1: démarche de la classification des épilepsies selon LICE 2017(19)

### 3.1. Classification symptomatologique

#### 3.1.1. Crises généralisées

Se définissent par des décharges neuronales excessives survenant dans l'ensemble du cortex cérébral (implique l'ensemble du cerveau).

##### a. Crises tonico-cloniques (GTC)

Autre fois appelées « Grand mal » Elle se traduit par une perte de **conscience** entraînant une chute ; et comporte trois phases :

- **Une phase tonique** qui enchaîne une série de crampes musculaires intenses.
- **Une phase clonique** qui définit la période des convulsions
- **Une phase résolutive (ou postcritique)** qui apparaît sous forme d'un coma profond, hypotonique, relâchement musculaire complet. Une perte des urines et de salive peut survenir(20, 21)

##### b. Les absences généralisées

Appelé autre fois le « petit mal » se définit par une rupture brutale de la conscience **sans convulsions** ; touche beaucoup plus les enfants entre 5 et 12 ans ; et le sujet peut présenter de légères contractions musculaire des membres et des paupières (par exemple : cligner des paupières et regard vague)(22).

**c. Crises myocloniques :**

Se manifeste par des secousses musculaires brusques et répétées sans perte de conscience (la personne s'en rend compte).

**d. Crises atoniques :**

Se manifeste par une perte de tonus musculaire pendant un bref moment.

**e. Crises toniques :**

Comprend des convulsions musculaires et des tremblements intenses pouvant conduire à la phase clonique.

**3.1.2. Crises partielles ou focales**

Appeler ainsi lorsque l'hyperactivité électrique ne touche qu'une zone localisée du cerveau, sans s'étendre.

**a. Crises focales sans altération ou rupture de la conscience**

Crises durant laquelle le patient reste conscient et présente des symptômes discrets tel que des hallucinations (tout dépend du sens qui peut être touché) ; fourmillement des membres ; mouvement involontaire d'une partie du corps ; et une multitude d'émotions incontrôlables.(23)

**b. Crises partielles avec altération ou rupture de la conscience**

L'individu se trouve dans un état de conscience altérée ; son regard reste fixe. Il peut avoir des automatismes (c'est à dire des gestes répétitifs involontaires). Une fois la crise terminée, il lui sera impossible de se souvenir nettement de ce qui s'est passé ;et il sera confus.(24)

**3.1.3. Crises partielles secondairement généralisées**

Elle se traduit par une Crise focale évoluant vers une crise bilatérale tonico-clonique (Crise focale avec bi latéralisation) ; donc c'est Une crise qui commence dans une partie du cortex cérébral et se propage des deux côtés.(25)

**3.1.4. Crises à début inconnue**

Ce sont les crises dont le début n'est pas encore clair.

### 3.2. Classification étiopathogénique

#### 3.2.1. L'épilepsie symptomatique ou secondaire

Secondaire à des lésions cérébrales évolutives ou séquellaires (exemple : méningite ; traumatisme crânien) ; dont les principales causes symptomatiques sont :

##### a. Causes métaboliques

Il y'a l'hypoglycémie, l'hypo ou l'hypercalcémie, l'hypo ou l'hyponatrémie ainsi que les insuffisances rénale et/ou hépatique avancées.

##### b. Causes infectieuses

Les plus répandues dans le monde(26), elles peuvent provoquer des crises à la phase aigüe inflammatoire, et donc parmi ces nombreuses causes on rencontre beaucoup plus: Les méningites surtout bactériennes(27)et l'encéphalite(28).

##### c. Causes toxiques

Elle s'explique lors d'une prise d'un médicament épileptogène (neuroleptiques, certains antidépresseurs...) ou lors d'une exposition à un toxique épileptogène (monoxyde de carbone, gaz neurotoxiques, plomb)(22),ou encore lors de la prise d'une dose excessive et inhabituelle d'alcool, un sevrage ou un alcoolisme chronique(28).

##### d. Causes traumatiques : Elles englobent

- **Les Traumatismes crâniens (TC) sévères** : responsables de crises épileptiques (CE) précoces et/ou d'épilepsie chronique séquellaire dite « Épilepsie post traumatique »(27, 29).
- **L'hématome sous-dural chronique**: qui se révèle parfois par une crise d'épilepsie(29).

##### e. Causes vasculaires :

Les AVC sont à l'origine de plus de 50% des épilepsies chez les sujets âgés(27, 30).

##### f. Causes tumorales :

Elles constituent 10% des épilepsies de l'adulte (29, 31).



### 3.2.2. Les épilepsies idiopathiques

Elles surviennent indépendamment de toute lésion cérébrale, et sont généralement dues à une prédisposition génétique(32).

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(33).

### 3.2.3. Les épilepsies cryptogéniques

Celles dont la cause reste indéterminée, des lésions sont en cause, mais les moyens médicaux disponibles ne peuvent les mettre en évidence(34).

Elles comprennent divers syndromes dont la gravité dépend de leur association à d'autres troubles neurologiques, cognitifs ou moteurs.

#### a. Le syndrome de West (SW) ou spasmes infantiles

C'est une affection grave touchant le nourrisson avant 1 an souvent les garçons plus que les filles, caractérisée par des spasmes en salve de quelques secondes, des troubles psychomoteurs avec un retard du développement intellectuel, et un EEG montrant une hypersyrie typique



(Le tracé est irrégulier, désorganisé). L'enfant garde des séquelles neurologiques sévères(35).

Figure 2 : Séquence montrant un spasme en flexion chez un nourrisson atteint du syndrome de West(35).

- Il est défini par la triade classique :

***Spasmes infantiles + Stagnation/régression psychomotrice+ hypersyrie à l'EEG***

#### b. Le syndrome de Lennox-Gastaut (SLG)ou encéphalopathie épileptique de l'enfant

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 qui s'aggravent avec le temps et l'EEG entre deux crises est également typique ce qui va faciliter le diagnostic. L'enfant garde habituellement des séquelles neurologiques plus ou moins sévères. Cependant, des cas rares peuvent évoluer sans séquelles(36).

**c. Le syndrome de Landau-Kleffner (SLK)**

Dominé par une aphasie acquise, qui se manifeste généralement chez les enfants âgés de 3 à 8 ans parfois associée à une véritable agnosie auditive. L'épilepsie ne confère pas de gravité à ce syndrome. En effet, les crises partielles ou généralisées surviennent plus fréquemment pendant le sommeil. Elles sont au second plan et les anomalies de l'EEG sont variables, pouvant réaliser le syndrome des pointes-ondes continues du sommeil lent. Le pronostic est en fonction des séquelles aphasiques(37).

**4. Les facteurs de déclenchants et favorisant la survenue des crises épileptiques**

Il existe parfois des facteurs qui semblent augmenter le risque de déclenchement des crises épileptiques (CE) même si ces dernières restent impossibles à prévoir et surviennent très probablement en réponse à une accumulation de ces facteurs parmi eux on peut citer les plus fréquents :

- L'oubli de prise de traitement
- Le stress et la fatigue
- Le manque de sommeil ou l'insomnie
- L'alcool et les drogues
- Chez les femmes, les changements hormonaux
- La chaleur et la fièvre
- La musique à fort volume
- les lumières clignotantes comme : les écrans(38)

**5. Physiopathologie**

**5.1. Initiation de la décharge épileptique**

La physiopathologie des crises épileptiques met en jeu des mécanismes complexes impliquant de multiples facteurs neurobiologiques. Quel que soit le type et l'étiologie de l'épilepsie, les

mécanismes fondamentaux de l'épileptogénèse primaire correspondent à une rupture d'équilibre à plusieurs niveaux

➤ **Au niveau membranaire :**

Cette phase est essentiellement liée à un dysfonctionnement des canaux ioniques voltage-dépendants ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ). Il se produit un passage transmembranaire important des ions  $\text{Na}^+$  et  $\text{Ca}^{2+}$  vers l'intérieur de la cellule nerveuse produisant une dépolarisation massive paroxystique (Paroxysmal dépolarisation shift = PDS) à l'origine d'une bouffée de potentiels d'action enregistrée sous forme de pointe sur l'électroencéphalogramme (EEG) de surface.

Les neurones **hyperexcitables** qui produisent beaucoup de PDS, seraient au centre du 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 s'appelle l'hypothèse neuronale**, qui s'explique par un trouble des canaux ioniques causant un défaut de perméabilité dans la membrane du neurone, ce qui perturberait son équilibre.

-**La deuxième s'appelle 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

Il s'en suit une hyperpolarisation enregistrant une onde lente sur l'EEG, due au passage transmembranaire des ions  $\text{K}^+$  vers l'extérieur de la cellule et des ions  $\text{Cl}^-$  vers l'intérieur de la cellule.(38, 39)

## 5.2. Propagation de la décharge épileptique

**Au niveau synaptique**, celle-ci est marquée par le déséquilibre entre systèmes inhibiteurs GABAergiques et systèmes excitateurs Glutamatergiques avec perturbation possible des systèmes neuromodulateurs: Toute désinhibition de l'effet GABA, principal neuromédiateur inhibiteur, entraîne **une hyperexcitabilité**. De même toute hyper-inhibition GABA entourant« le foyer» entraîne un épuisement de ce système et donc **une hypersynchronisation**.

Le glutamate, principal neuromédiateur excitateur, au cours d'un déséquilibre au détriment du GABA, entraîne une hyperexcitabilité, dont les effets immédiats sont **l'épileptogénèse primaire** et les effets à long terme sont **l'épileptogénèse secondaire par excitotoxicité**.

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).

- Toute altération affectant la synthèse, la libération, la recapture, les récepteurs GABA (A et/ou B) et AMPA-Kainate, NMDA ou les Récepteurs métabotropiques pour le glutamate ou le transport des neuromédiateurs, peut engendrer ce type de déséquilibre(30, 34, 39-41).

### 5.3. Fin de la décharge épileptique

Il y a plusieurs mécanismes qui peuvent arrêter la décharge au niveau environnemental péri-neuronal.(42)

Dans ces mécanismes interviennent : l'accumulation des déchets cellulaires secondaires à la crise, les astrocytes (cellules de soutien des neurones) qui ont un rôle dans la recapture du potassium et enfin les neurotransmetteurs inhibiteurs.(41)

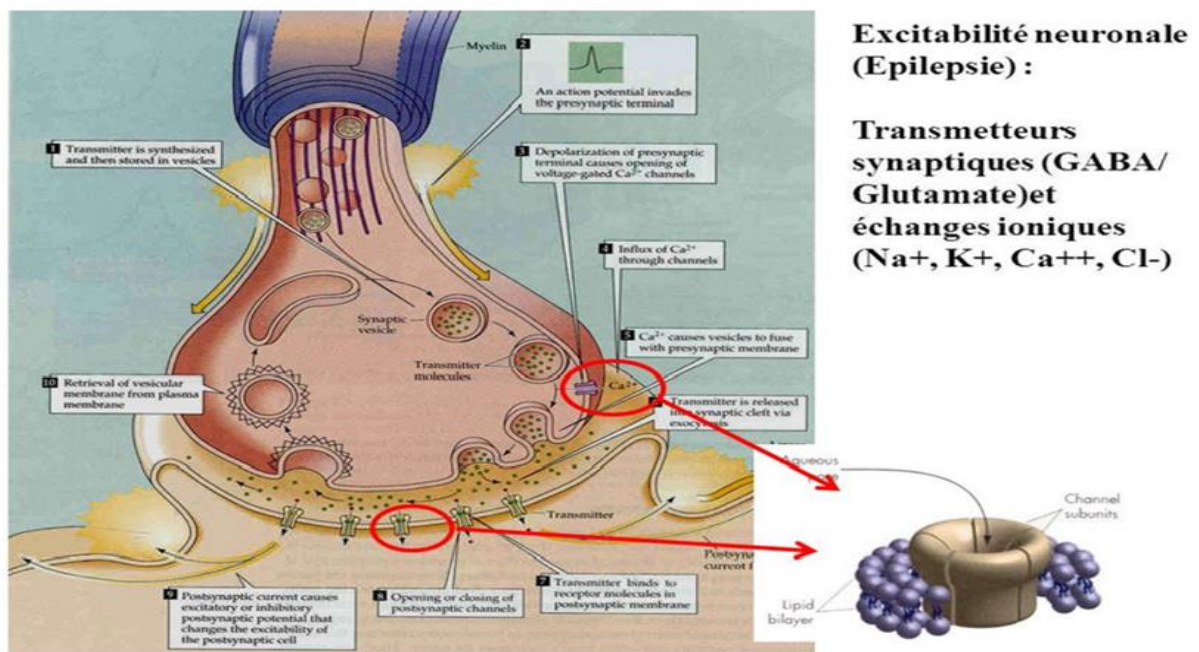


Figure 3 : Mécanisme de l'excitabilité neuronale (43)

## 6. Démarche diagnostique

### 6.1. La clinique

Le diagnostic est fondé essentiellement sur les informations cliniques réalisées par un neurologue ou un épiléptologue, reportées à la suite des premières manifestations.

L'examen clinique comporte l'anamnèse des crises ainsi que l'interrogatoire du malade et/ou de sa famille et sera complété par la réalisation d'examens complémentaires.

**a. Interrogatoire**

Le diagnostic repose avant tout sur l'interrogatoire du patient. Il devra préciser :

- Les antécédents familiaux ou personnels de crise épileptique ou d'épilepsie qui pourront orienter vers une origine génétique.
- L'âge de début de crises.
- La présence de facteurs déclenchants.
- La fréquence et l'horaire de la crise (ou des crises).
- Les antécédents pathologiques d'une mère avant et pendant la grossesse.
- La sémiologie de la crise (ou des crises) notamment le type de crises, l'existence ou non de manifestations végétatives, des automatismes, des signes sensitifs et/ou sensoriels, le mode de début des crises, la localisation, la durée, les circonstances de survenue et l'évolution.

Tout cela est essentiel pour déterminer le traitement antiépileptique approprié et pour éclairer le pronostic pour la prise en charge des patients(44).

**b. Examen neurologique**

L'examen neurologique consiste en différents tests qui servent à déterminer les éventuels déficits dans les fonctions neurologiques du patient. Les fonctions testées sont principalement les fonctions motrices et sensorielles.

**6.2. Examen paraclinique**

Ce sont les examens complémentaires qui devront être adaptés à la présentation clinique des crises et ne sont pas toujours systématiques.

**a. L'électroencéphalogramme (EEG)**

Effectué dans un laboratoire d'explorations neurophysiologiques. Il est indispensable pour le diagnostic de l'épilepsie ou du syndrome épileptique chez des patients épileptiques et leur suivi (décision de maintien ou non de traitement, modification ou aggravation clinique). Il

sera également répété selon la nécessité en cas de rétablissement clinique et électrique afin d'arrêter le traitement. Il est absolument indolore.

Il est utilisé pour mesurer l'activité électrique des neurones corticaux par le biais d'électrodes posées sur le cuir chevelu et permet de rechercher des anomalies paroxystiques critiques ou inter critiques, témoignant d'une hyperexcitabilité neuronale.

Ces anomalies sont liées aux symptômes cliniques définissant le type de la crise. (31, 45). Toutefois, l'absence d'anomalies dans l'EEG n'élimine pas le diagnostic de l'épilepsie (29).

- **Caractéristiques de l'EEG physiopathologique**

Les anomalies qu'on rencontre habituellement dans l'EEG Peuvent être classifiées selon plusieurs critères, non mutuellement exclusifs :

- Anomalies de rythmes ou apparition de grapho-éléments épileptiformes,
- Anomalies diffuses ou focales,
- Anomalies de la modulation de l'EEG, incluant les troubles de réactivité (46).

- **Anomalies des rythmes :**

- En général, l'approfondissement d'un coma consécutif à une encéphalopathie anoxique ou métabolique s'accompagne d'un ralentissement généralisé progressif de l'EEG dont l'amplitude s'accroît dans un premier temps pour décroître par la suite.
- Si le coma s'approfondit, le signal devient d'abord discontinu, puis disparaît (« silence électro cérébral »).
- En présence d'une imprégnation par substances présentant des propriétés gaba-mimétiques (propofol, benzodiazépines, barbituriques), le ralentissement de l'EEG est précédé par l'apparition transitoire de rythmes bêta. Cette évolution biphasique n'est pas observée avec les substances agissant par l'intermédiaire des récepteurs glutamatergiques (par exemple, la kétamine qui entraîne d'emblée un ralentissement de l'EEG) ou les opiacés.
  - Le ralentissement ou les anomalies d'amplitude de l'EEG peuvent également être focalisées sur une certaine région du scalp (exemple, ralentissement de l'EEG en regard d'un infarctus ou d'une tumeur impliquant la substance blanche sous-corticale).
- **Les décharges ou éléments paroxystiques :**
  - Il s'agit de décharges survenant brutalement.

- Les plus classiques sont les grapho-éléments irritatifs caractéristiques de l'épilepsie, constitués d'une ou de plusieurs pointes de grande amplitude souvent suivies d'une onde lente.
- Ces éléments peuvent survenir, soit de façon isolée, soit par décharges d'une durée variant d'une à plusieurs secondes ou plusieurs minutes (voire plusieurs heures dans les états de mal épileptique).
- Les crises épileptiques sont parfois précédées d'une décharge très rapide et sont généralement suivies d'un ralentissement plus ou moins prolongé du tracé.
- Des crises épileptiques ou des états de mal peuvent survenir en dehors de toute manifestation clinique, lorsqu'aucun mouvement ne puisse être observé du fait de la curarisation, ou lorsque le sujet est comateux ou incapable de manifester sa pathologie(47).

**b. Imagerie médicale**

- Elle est à programmer devant une première crise épileptique dans le cadre d'un bilan étiologique.
- Différents types d'examens peuvent être réalisés : les tomographies à rayon X (scanners), et les techniques d'imagerie par résonance magnétique (IRM).
- Ce dernier examen possède une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité pour la détection de petites lésions. Il a pour but de préciser la cause de la crise d'épilepsie, son risque de récurrences (évolution vers une maladie épileptique) et le pronostic neurologique. Par contre il peut être normal même chez des patients ayant une maladie épileptique.
- Néanmoins, il pourra être complété par un scanner pour la détection de petites calcifications.(48)

**7. Traitement**

**7.1. Traitement symptomatique par les antiépileptiques (MAE)**

- Dans la majorité des cas, le traitement symptomatique médical 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 qui sont la première option thérapeutique chez un patient épileptique dont aucun n'est dépourvu d'effets secondaires(49).
- 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, la compliance et d'ajuster la posologie (50).

Les différents médicaments antiépileptiques (MAE) seront détaillés dans le chapitre II.

## 7.2. 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.

Au cours des dernières décennies, la neurochirurgie s'est développée grâce à une meilleure identification des candidats.

Les progrès se poursuivent avec l'introduction de l'ablation au laser et des approches de neuromodulation palliative (51, 52).

## 7.3. Stimulation du nerf vague (Vagus nerve stimulation VNS)

- C'est une autre méthode qui s'est développée ces dernières années basées sur la neuromodulation, approuvée par la *Food and drug administration* (FDA) pour le traitement de l'épilepsie(53).
- Le système VNS est un appareil alimenté par une batterie qui ressemble à un stimulateur cardiaque (Figure 4).
- Il se compose d'un générateur d'impulsions implanté au niveau du thorax sous la clavicule et d'une sonde enroulée autour du nerf vague gauche dans la gaine carotidienne.
- Elle peut s'avérer efficace pour certaines épilepsies dites "réfractaires" (54).
- Son effet se base sur la désynchronisation électrique cérébrale entraînant un effet abortif immédiat sur une crise en cours ou en prophylaxie sur la fréquence des crises (55, 56)

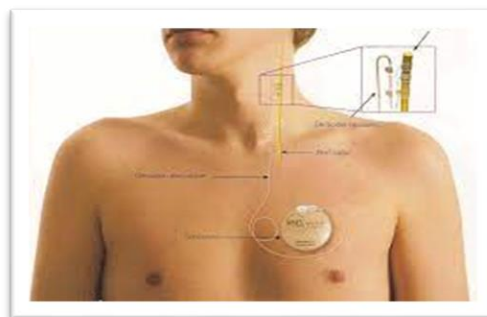


Figure 4 : stimulateur du nerf vague (56).



## 7.4. Règles hygiéno-diététiques

### 7.4.1. Le régime CÉTOGÈNE KD (KETO DIET)

- Dans les années 1920, le régime cétogène, était initialement proposé chez les patients avec une épilepsie réfractaire. Il connaît actuellement un regain d'intérêt.
- Elle consiste en un régime alimentaire strict et contraignant, apportant une grande quantité de matières grasses et une faible quantité de protéines et d'eau. Il en résulte une cétose qui exercerait un effet antiépileptique(57).



Figure 5 : Pyramide du régime cétogène

- Les enfants qui présentent une épilepsie généralisée symptomatique ou cryptogénique réfractaire constitueraient l'indication de choix de ce traitement non médicamenteux, même si certains de ces syndromes ne répondent que très partiellement voire ne répondent pas au KD. Son efficacité a été démontrée pour le syndrome de Lennox Gastaut (55)
- L'adénosine est un nucléoside endogène présent dans toutes les cellules de l'organisme, mais c'est aussi un neuromodulateur du SNC. Les récepteurs à l'adénosine de type 1 sont retrouvés de façon pré- et post-synaptique au niveau des synapses GABAergiques et Glutamatergiques. Cela confère à l'adénosine la capacité d'influencer en même temps les neurotransmissions inhibitrices et excitatrices.
- Une forte activité neuronale du SNC entraîne une élévation des niveaux synaptiques d'adénosine, un inhibiteur de la neurotransmission. Ainsi, lors d'un processus épileptique, l'élévation intense de la concentration synaptique d'adénosine est censée être un mécanisme de rétrocontrôle limitant l'intensité des convulsions et leur durée.

L'activation des AIR augmente l'effet des anticonvulsivants standard(58).

### 7.4.2. Le sommeil

- Le manque de sommeil peut être un élément facilitant voire pourvoyeur de crises selon les types d'épilepsie.

Ce sont généralement les patients souffrant d'épilepsie généralisée idiopathique (épilepsie absence, épilepsie myoclonique juvénile essentiellement) qui sont à risque de faire des crises

en cas de privation trop importante de sommeil, et ce même si le traitement médicamenteux est bien équilibré.(59)

### **7.4.3. Le sport**

En pratique, l'exercice régulier d'une activité sportive est donc recommandé chez le patient épileptique pour favoriser une bonne condition physique et limiter la fatigue chronique(60).

## **Chapitre II : Les antiépileptiques**

## 2.1. Définition

La première ligne du traitement de l'épilepsie est représentée par les médicaments, qui peuvent garantir un contrôle des crises chez au moins deux tiers des malades(61). Ce sont des molécules qui réduisent le risque de récurrence des crises ou qui permettent de les contrôler totalement. Plus de 30 molécules sont disponibles. L'utilisation des médicaments obéit à des règles bien codifiées(62).

## 2.2. Classification

Etant donné la très grande hétérogénéité des MAE (médicaments antiépileptiques), il est possible de les classer selon l'ordre chronologique d'apparition (date de commercialisation) (Tableau I), ou selon la structure chimique (Tableau II) et selon le mécanisme d'action (Tableau III).

### 2.2.1. Classification selon la date de commercialisation

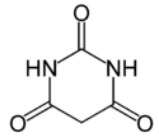
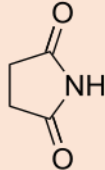
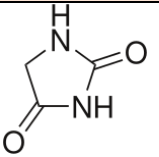
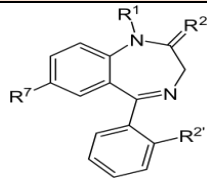
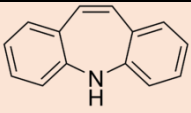
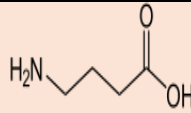
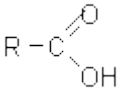
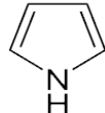
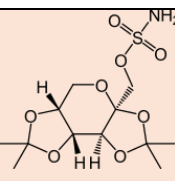
Le tableau suivant résume la classification des MAE par chronologie(63) :

**Tableau I : Les quatre générations d'antiépileptiques**

Première génération	Deuxième génération	Troisième génération	Quatrième génération
– Phénobarbital (1912)	– Carbamazépine (1960)	– Vigabatrin (1990)	-Lévétiracétam (2001)
– Phénytoïne (1938)	– Éthosuximide (1962)	– Gabapentine (1994)	– Zonisamide
-Primidone (1953)	– Valproate de sodium (1967)	– Felbamate (1995)	– Ganaxolone
	– Progabide* (1984)	– Lamotrigine (1995)	– Rémacémide
	– Benzodiazépines	– Tiagabine (1997)	– Losigamone
		– Topiramate (1998)	– Prégabaline
		– Oxcarbazépine (2000)	– Rufinamide
			– Rétigabine
			– Valrocémide

## 2.2.2. Classification selon la structure chimique

Tableau II : Classification des MAE selon leur structure

Classes	Structures chimiques de base	Nom de l'AE	Classes	Structure chimique de base	Nom de l'AE
Barbituriques		Phénobarbital et Primidone	Succinimide		Ethosuximide
Hydantoïnes		Phénytoïne et Fosphénytoïne	Benzodiazépines		Diazépam, Clonazépam et Clobazam
Iminostilbénes		Carbamazépine et Oxcarbazépine	Dérivés du GABA		Gabapentine, Prégabaline et Vigabatrine
Acide carboxyliques		Acide valproïque	Dérivés pyrrolidiques		Lévétiracétam
Monosaccharides		Topiramate			
Autres		Felbamate, Zonisamide, Lamotrigine			

## 2.2.3. Classification selon le mécanisme d'action

Tableau III: Classification des MAE selon leur mécanismes d'action (64, 65)

Le mécanisme d'action	Molécules AE
Blocage des canaux ioniques voltages dépendants	Carbamazépine, Phénytoïne, Ethosuccimide, Zonisamide
Action sur la transmission GABAergique	Progabide, Clonazépam, Phénobarbital, Primidone, Vigabatrine, Tiagabine, Gabapentine, Acide valproïque,
Action sur la transmission glutaminergique	Felbamate, Topiramate.

### 2.3. Pharmacocinétique

La variabilité pharmacocinétique, le type de crise, les comorbidités, les interactions médicamenteuses individualisent la sélection de la dose appropriée du médicament pour chaque patient(66).

#### 2.3.1. Absorption

Lors d'une prise orale, l'absorption dépend typiquement de la liposolubilité et de la durée de contact avec la paroi intestinale. Elle est aussi modifiée par la prise simultanée de nourriture(1). Tous les MAE sont absorbés par diffusion passive(67).

- Ainsi l'absorption des molécules de deuxième génération est généralement acceptable. Etant donné leur caractère fortement lipophile, ils pénètrent facilement dans le système nerveux central.
- Seule l'absorption de la gabapentine dépend de la saturation d'un transporteur actif d'acides aminés présent dans le tractus gastro-intestinal(68).
- La biodisponibilité de l'oxcarbazépine est augmentée après une prise d'aliments(69).

#### 2.3.2. Distribution

La distribution dépend de la lipo ou hydrosolubilité du médicament, de la teneur en graisse du corps, mais aussi de la fixation aux protéines plasmatiques(1).

- Ainsi le degré de fixation des MAE est très varié (0% pour la Gabapentine, Prégabaline, Vigabatrine, jusqu'à 95% pour la Diazépam, Stiripentol et la Tiagabine).
- Seul le Topiramate et le Zonisamide se concentrent dans les érythrocytes.
- Les antiépileptiques de première génération ont une forte fixation aux protéines plasmatiques mais ceux de la seconde génération sont peu liés aux protéines plasmatiques à l'exception de la Tiagabine et n'exposent donc pas au risque d'interactions médicamenteuses(69).

Les MAE ont une bonne diffusion sous forme non ionisés qui caractérise leur excellente pénétration dans le SNC.

- Elle est maximale pour le Phénobarbital dont la lipophilie est très importante(70).

Les MAE traversent tous la barrière placentaire, à l'exception de Vigabatrine.

#### 2.3.3. Métabolisme

Ils sont présents dans le lait maternel à des concentrations variables par rapport aux concentrations plasmatiques ; Valproate de sodium (5-10%), Phénobarbital (40%), Carbamazépine (45%), Primidone (60%), Ethosuximide (90%) (71).

Le métabolisme d'un MAE a lieu généralement dans le foie. Il est ensuite éliminé par les reins. La biotransformation se déroule en deux parties :

- **Phase I**

Une bio-activation des molécules par le système enzymatique de la cytochrome (CYP450) donnant lieu à un métabolite.

- **Phase II**

Comporte une réaction de conjugaison du médicament ou du métabolite de la phase I avec une substance endogène ; assurée par UDP-glucosyltransférase.

Par ailleurs certaines substances ne sont que peu métabolisées dans le foie et sont éliminées presque inchangées par le rein (par exemple Vigabatrine), alors que d'autres sont entièrement dégradées dans le foie (par exemple Benzodiazépines, Carbamazépine et le Valproate de sodium)(1, 72).

Plusieurs molécules, comme le Phénobarbital, la Primidone, la Phénytoïne, et la Carbamazépine, ont un effet inducteur enzymatique, il s'en suit une dégradation accélérée et enfin une efficacité clinique moindre.

C'est le cas de la Lamotrigine qui, en association avec un inducteur enzymatique, son temps de demi-vie est diminué de moitié.

Bien au contraire, il y a des molécules qui ont un effet inhibiteur enzymatique entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques avec signes de surdosage et effets secondaires graves, c'est le cas par exemple du Valproate de sodium, du Felbamate, du Topiramate et du Stiripentol (67, 68, 73).

#### **2.3.4. Elimination**

Selon les cas, l'élimination des antiépileptiques est rénale, hépatique ou mixte. La période nécessaire pour atteindre le plateau d'équilibre est variable parfois de plusieurs jours. Ceci 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(74).

La Rétigabine et la Tiagabine cumulent une élimination urinaire et fécale via le métabolisme hépatique et la voie biliaire, ce qui implique des précautions d'emploi dans le cadre de pathologies hépatiques et des voies biliaires(69).

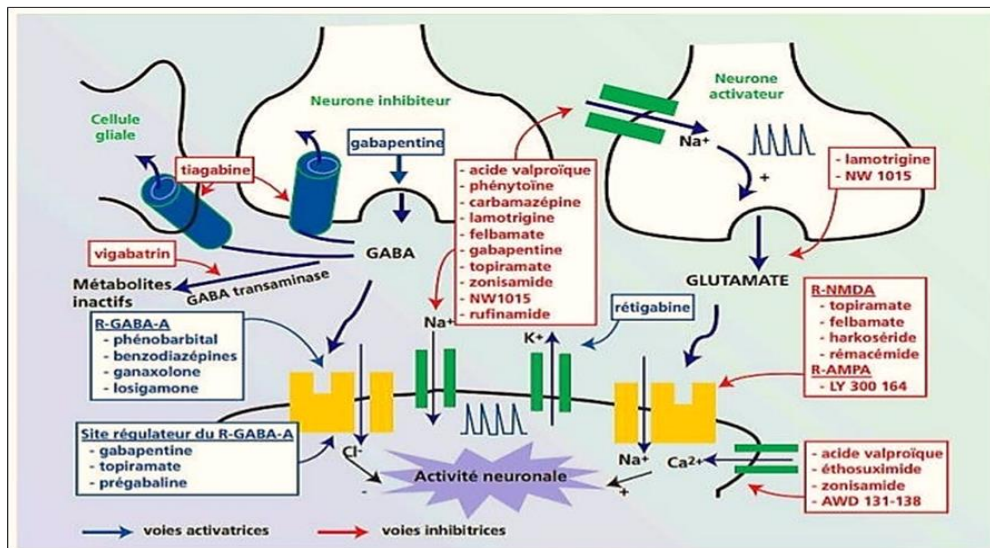
Tableau IV : Caractéristiques pharmacocinétiques des principaux MAE. Tableau synthétisé d'après(75, 76)

DCI	Absorption Biodisponibilité (%)	Liaison Protéique (%)	Demie- vie (Heures) (h)	Équilibre (jours)	Métabolisme	Élimination
<b>VPA</b>	Rapide (proche de 100)	Importante dose-dépendante 90	9-20 (monothérapie) 5-13 (polythérapie)	2-5	Bêta-oxydation Glucuronidation	Essentiellement urinaire
<b>CBZ</b>	Lente (75-80)	70-80	16-24 (monothérapie) 9-10 (polythérapie)* (78)	7	Époxydation hépatique puis conjugaison CYP 3A4	2-3% inchangée 30% sous forme de carbamazépine-10,11-époxyde** (78)
<b>PB</b>	Lente (90)	45-60	40-140	4-21	Hydroxylation Glucuroconjugaison ou sulfoconjugaison	Urinaire 25% sous forme inchangée (79)
<b>PHT</b>	Rapide au niveau intestinal (90) Dose dépendante	90	24-48	8-20	Oxydation et hydroxylation	Urinaire 5% sous forme inchangée (80)
<b>DZP</b>	Rapide (80-100)	95-98	24-48	1 semaine minimum	N-déméthylation par CYP2C19=>déméthyl diazépam actif Hydroxylation par CYP3A =>oxazépam et témazépam	Urinaire



<b>LTG</b>	Rapide et complète au niveau gastro- intestinal (100)	55	En monothérapie 30  Avec VPA (inhibiteur) 70	3-15	Glucuronidatio n hépatique	Urinaire  10% inchangée  70% sous forme de métabolite inactif***  (81)
<b>LEV</b>	Rapide et complète (100)	<10	6-8	2	24 % hydrolyse non liée au CYP450 hépatiques =>dérivé inactif	95% urinaire dont 66% sous forme inchangée (82)
<b>TPM</b>	Rapide (90)	13-17	20	4	Hydroxylation, hydrolyse, glucoronidation de 20% de la dose administrée  Elévation du métabolisme jusqu'à 50%*	81% rénale (83)
<b>OXC</b>	Rapide (100)	MHD liée à 40	8-10 pour le MHD	2-3	Via les enzymes cytosoliques  hépatiques en MHD	95% urinaire dont 80% sous forme de MHD (84)

## 2.4. Mécanisme d'action des médicaments antiépileptiques (77-79)



**Figure 6 : Mécanismes d'action des différentes générations des médicaments antiépileptiques d'utilisation courante(80).**

On distingue globalement 3 mécanismes d'actions :

### 2.4.1. Mécanismes favorisant l'action du GABA

- La diminution du GABA dans la fente synaptique résulte soit d'une dégradation enzymatique, soit d'une recapture présynaptique. La molécule Vigabatrine inhibe l'enzyme responsable de la dégradation du GABA la « GABA-transaminase », pour sa part la tiagabine inhibe sa recapture permettant ainsi d'allonger le temps de sa présence dans la fente synaptique, ce qui induit une inhibition plus prolongée
- Le Valproate de sodium active l'enzyme impliquée dans la synthèse du GABA « Glutamic Acid Decarboxylase » (GAD), et inhibe la GABA transaminase.

L'action de la gabapentine sur la neurotransmission GABAergique reste encore mal définie en raison de points d'impacts qui semblent multiples.

Le Topiramate, les barbiturique et les benzodiazépines potentialisent les effets du GABA par l'activation (ou le renforcement) du récepteur GABA-A perméable aux ions chlorure Cl<sup>-</sup> entraînant ainsi une hyperpolarisation responsable d'une inhibition de l'excitabilité neuronale.

### 2.4.2. Mécanismes bloquant les canaux ionique voltage dépendants

Les molécules stabilisatrices de membranes bloquent les canaux sodiques ou calciques ; et le blocage de ces canaux ou la modulation de leur ouverture permet d'élever le seuil

d'excitabilité de la cellule afin d'empêcher la libération de neuromédiateurs excitateurs tels que le glutamate. Ils peuvent donc agir par :

- Blocage des canaux calciques de type T (transitoires) dans les neurones thalamiques (Ethosuximide, Valproate de sodium).
- Blocage de canaux sodium voltage-dépendants (Valproate de sodium, Barbituriques).
- Blocage de canaux sodium voltage-dépendants lors des stimulations à hautes fréquences (Topiramate, Lamotrigine, Phénytoïne, Felbamate, Carbamazépine).

#### 2.4.3. Mécanismes bloquant la transmission glutamatergique

- Actuellement, aucun médicament n'agit en diminuant la synthèse ou en accélérant la dégradation ou la recapture du glutamate. Seule la Lamotrigine diminue la libération du glutamate, mais cette action est consécutive à son action sur les canaux sodiques voltage-dépendants.
- Les antiépileptiques agissent également au niveau des récepteurs-canaux de l'acide N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et AMPA/kainate perméables aux ions sodium ( $\text{Na}^+$ ) et calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) et activés par le glutamate, le topiramate agit par antagonisme de ces derniers récepteurs, diminuant ainsi la transmission glutamatergique.

Le Felbamate agit sur la modulation du récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate) par blocage d'un site spécifique de ce récepteur la glycine qui accroît la fréquence et la durée d'ouverture du canal ionique et donc amoindrit le processus d'excitation.

**Tableau V : Principaux mécanismes d'action des antiépileptiques**

Antiépileptiques anciens	Mécanismes d'action
Barbituriques	Renforcement de l'inhibition GABAergique du complexe benzodiazépine-récepteur GABA de type A Blocage du récepteur du glutamate (AMPA/kainate)
Benzodiazépines	Renforcement de la transmission GABAergique
Carbamazépine	Blocage des canaux sodiques voltage-dépendants
Ethosuximide	Blocage des canaux calciques voltage-dépendants du type T post-synaptique
Methsuximide	Blocage des canaux sodiques voltage-dépendants Blocage des canaux calciques voltage-dépendants du type T

<b>Phénytoïne</b>	Blocage des canaux sodiques voltage-dépendants
<b>Sultiam</b>	Blocage de l'anhydrase carbonique Renforcement du système inhibiteur GABA, Diminution du flux de calcium dans les cellules
<b>Valproate</b>	Blocage des canaux sodiques voltage-dépendants Renforcement de la transmission GABAergique  Blocage des canaux calciques voltage-dépendants du type T présynaptique
<b>Antiépileptiques récents</b>	
<b>Felbamate</b>	Blocage des canaux sodiques voltage-dépendants Blocage de l'excitation glutamate-dépendante  Blocage des canaux calciques voltage-dépendants du type L
<b>Gabapentine</b>	Renforcement de la transmission GABAergique ; Blocage de la synthèse de glutamate  Blocage des canaux calciques voltage-dépendants du type L présynaptique
<b>Prégabaline</b>	Blocage des canaux calciques voltage-dépendants du type L présynaptique
<b>Lacosamide</b>	Blocage des canaux sodiques voltage-dépendants Module la collapsin respons emediator proteine 2
<b>Lamotrigine</b> <b>Lévétiracétam</b> <b>Oxcarbazépine</b>	Blocage des canaux sodiques voltage-dépendants, Blocage des canaux calciques voltage-dépendants du type L  Module la protéine SV2A des vésicules synaptiques, Blocage des canaux calciques du type N  Blocage des canaux sodiques voltage-dépendants
<b>Pérampanel</b>	Antagoniste sélectif, non compétitif du récepteur AMPA
<b>Rufinamide</b>	Modulation des canaux sodiques, allonge l'état inactif
<b>Stiripentol</b>	Agoniste du récepteur GABA, renforce la transmission de GABA
<b>Tiagabine</b>	Blocage de la recapture du GABA dans les neurones et la gliales

<b>Topiramate</b>	Blocage des canaux sodiques voltage-dépendants Blocage des canaux calciques voltage-dépendants du type L Blocage de l'excitation glutamate-dépendante Renforcement de la transmission GABAergique Blocage de l'anhydrase carbonique
<b>Vigabatrine</b>  <b>Zonisamide</b>	Blocage irréversible de la GABA-transaminase Blocage des canaux sodiques voltage-dépendants Blocage des canaux calciques voltage-dépendants du type T post-synaptique ; Renforcement de l'inhibition GABAergique Blocage de l'excitation glutamate-dépendante Inhibition faible de l'anhydrase carbonique

## 2.5. Indications

Avec un si grand choix de MAE, beaucoup d'orientations sont nécessaires dans le cadre du choix de ces molécules pour le traitement initial. Les considérations prises en compte doivent inclure le spectre d'efficacité de la molécule, ses propriétés pharmacocinétiques, le profil de tolérance, son efficacité contre les comorbidités, et selon les circonstances particulières du patient(73).

- Les antiépileptiques possèdent une indication pour une ou plusieurs des types d'épilepsies ; cela implique qu'ils ne sont pas tous indiqués de manière équivalente dans toutes les formes d'épilepsies(69).Concernant les épilepsies généralisées, le Valproate de Sodium est supérieur en termes d'efficacité comparé à la Lamotrigine ou au Topiramate, mais son profil de tolérance n'est pas aussi bon.
- Concernant les épilepsies partielles, la Lamotrigine semble aussi efficace que la Carbamazépine, avec un excellent profil de tolérance.
- Les autres molécules testées, l'Oxcarbazépine, le Topiramate et la Gabapentine ont une efficacité moindre.
- Pour une femme en âge de procréer, le Valproate de Sodium devra être évité, dans la mesure du possible et ce d'autant plus facilement qu'il s'agit d'une épilepsie partielle.
- Le profil cognitif des personnes âgées ou très âgées incitera à choisir les molécules avec la plus grande tolérance, telle la Lamotrigine par exemple.

- Une insuffisance rénale, hépatique ou l'utilisation d'un traitement par antivitamine K fera préférer les molécules sans effet inducteur ou inhibiteur enzymatique.
- Un antécédent ou un épisode dépressif doit orienter vers des molécules plutôt thymorégulatrices (Lamotrigine, Valproate de sodium, Carbamazépine) que vers des molécules telles le Lévétiracetam ou le Topiramate(81).
- Outre leur utilisation dans le cadre de l'épilepsie, les MAE ont d'autres indications illustrées dans le tableau ci-dessous :

Tableau VI : Indication des différentes MAE (73, 82-85).

AE DCI et nom commerciale	Indication dans l'épilepsie	Autre Indication
<b>Acide valproïque (DEPAKINE)</b>	Epilepsies généralisées et partielles, Etat de mal épileptique (forme injectable), syndrome de Lennox Gastaut, Troubles de comportement liés à l'épilepsie.	Régulateur de l'humeur, traitement des troubles bipolaires, douleurs neuropathiques, prophylaxie de la migraine et la schizophrénie.
<b>Phénobarbital (GARDENAL)</b>	Toutes les formes d'épilepsies à l'exception des absences.	Ictère néonatal, traitement de sevrage aux benzodiazépines et à l'alcool.
<b>Carbamazépine (TEGRETOL)</b>	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. Il est aussi indiqué dans les crises secondairement généralisées ainsi que des crises tonico-cloniques généralisées.	Névralgies faciales essentielles et douleurs de désafférentation. Prévention des rechutes des psychoses maniaco-dépressives. Certains états d'excitations maniaques.

<p><b>Phénytoïne (DIHYDAN)</b></p>	<p>Traitement des crises tonico-cloniques généralisées ("grand mal") et des crises partielles en monothérapie de deuxième intention ou en association (tous types de crises sauf type absence. Prévention et traitement des crises précoces survenant pendant ou après une intervention de neurochirurgie.</p>	<p>Trouble de rythme cardiaque, névralgies faciales.</p>
<p><b>Benzodiazépines :</b></p> <p><b>Clonazépam (RIVOTRIL)</b></p> <p><b>Diazépam (VALIUM)</b></p>	<p>Toutes les formes d'épilepsie rebelle, état de mal épileptique (voie parentérale), encéphalopathie épileptique de l'enfant(82).</p> <p>La prévention et le traitement des convulsions fébriles prolongées (voie rectale) et traitement d'urgence des crises sérielles ou des états de mal (voie intraveineuse)(82).</p>	<p>Douleurs de désafférentation fulgurantes, névralgies de trijumeau.</p> <p>Tétanos, delirium tremens, crises d'angoisse aiguë (Voie parentérale), anxiété, contractures musculaires, état névrotique, désintoxication alcoolique, insomnies d'endormissement (voie orale).</p>
<p><b>Lamotrigine (LAMICTAL)</b></p>	<p>Indiquée dans les épilepsies généralisées ou partielles, chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 12 ans, en monothérapie de première intention ou en association. Chez l'enfant de moins de 12 ans, elle est légalement indiquée en association en cas d'insuffisance d'efficacité du traitement antérieur. Traitement d'appoint des convulsions associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans et utilisée en première ligne chez la femme enceinte.</p>	<p>Prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I.</p>

<b>Lévétiracetam (KEPPRA)</b>	<p>En monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.</p> <p>En association dans le traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile et le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte.</p>	
<b>Ethosuximide (ZAROTIN)</b>	<p>Traitement de choix dans les crises d'absence, mais utilisé aussi dans les crises myocloniques et atoniques, en monothérapie ou en association.</p>	
<b>Vigabatrine (SABRIL)</b>	<p>En association dans le traitement des épilepsies partielles rebelles, avec ou sans généralisation secondaire, en cas d'échec de toute autres association thérapeutiques.</p>	<p>Traitement en monothérapie des spasmes infantiles (syndrome de West).</p>
<b>Gabapentine (NEURONTIN)</b>	<p>Utilisé en première intention dans l'épilepsie partielle ou en association avec un autre traitement suffisamment efficace donnant une réduction d'au moins 50 % des crises.</p>	<p>Douleurs neuropathiques périphériques rencontrées dans les neuropathies diabétiques ou celles faisant suite à un herpès.</p>

## 2.6. Effets indésirables (EI) des médicaments antiépileptiques

Bien que les MAE classiques présentent une meilleure efficacité, ils englobent le plus grand nombre d'effets indésirables. Ces derniers sont classés en 3 types :

- Effets Indésirables aigus imprévisibles (idiosyncrasiques) ou dose-indépendants se manifestant par des effets graves mais rares. Ils surviennent, en général, en début du traitement.
- EI 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 sont principalement neurologiques.



- EI chroniques dose-dépendants, ils apparaissent que de façon progressive et sont les plus fréquents.

Pour les nouveaux MAE, les EI sont limités et spécifiques. En outre ; les informations sur la sécurité des nouveaux MAE sont basées sur de courtes périodes de suivi et des échantillons de taille réduite. De ce fait, les résultats sur l'efficacité et la sécurité à long terme sont peu évalués(86).

Les principaux effets secondaires des médicaments antiépileptiques sont indiqués dans le tableau ci-dessous :

**Tableau VII : les effets indésirables des différents MAE(23, 74, 78, 87-89).**

Médicament AE DCI	EI aigus idiosyncrasiques	EI aigus dose-dépendants	EI chroniques
<b>Acide valproïque</b>	Syndrome de Stevens–Johnson, pancréatite aigüe, anémie aplasique, insuffisance hépatique, thrombopénie, encéphalopathie.	Nausées, vomissements, dyspepsie.	Tremblement, prise de poids, alopecie, œdèmes périphériques.
<b>Phénobarbital</b>	Syndrome de Steven –Johnson, atteinte hépatique, lupus induit, rhumatisme, thrombopénie.	Somnolence	Troubles du comportement, troubles de la cognition
<b>Phénytoïne</b>	Syndrome de Steven –Johnson, anémie aplasique, insuffisance hépatique	Nausées, vomissements, ataxie.	Acné, hirsutisme, visage épais, hypertrophie gingivale, pression, confusion, anémie, mégaloblastique.

<b>Carbamazépine</b>	Stevens Johnson, rash morbilliforme, atteinte hépatique cytolytique, anémie aplasique, pancréatite.	Somnolence, étourdissement, ataxie, nausées, vomissements, vision trouble, diplopie, troubles de la conduction cardiaque	Hyponatrémie
<b>Ethosuximide</b>	Rash, Stevens Johnson, agranulocytose, anémie aplasique.	Nausées, vomissements Somnolence, céphalées, étourdissements.	Troubles des fonctions cognitives.
<b>Lamotrigine</b>	Etourdissements, rash, Stevens Johnson (SSJ), atteinte hépatique, atteinte hématologique	Sensations, vertigineuse, ataxie, somnolence, céphalées, diplopie, nausées, vomissements.	Tics.
<b>Lévétiracétam</b>	Troubles hématologiques, éruptions cutanées.	Faiblesse, étourdissements, anorexie.	Troubles du comportement.
<b>Topiramate</b>	Glaucome secondaire à angle fermé.	Anémie, leucopénie, ataxie, étourdissement.	Calculs rénaux, ralentissement psychomoteur, alopecie.
<b>Vigabatrine</b>	Psychose, rash.	Somnolence.	Prise de poids, dépression, troubles de la vision.

<b>Gabapentine</b>	Rash, Stevens Johnson (SSJ), troubles du comportement	Somnolence, étourdissements, ataxie, fatigue	
--------------------	---	--	--

## 2.7. Interactions médicamenteuses et contre-indications des MAE

### 2.7.1. Interactions médicamenteuses

La maîtrise et la bonne connaissance des interactions médicamenteuses est importante dans le cas des MAE car :

- Ils possèdent un intervalle thérapeutique étroit ;
- Leur administration se fait de manière progressive ;
- Sont généralement prescrits en association(67).

Les interactions sont plus marquées avec les antiépileptiques classiques qu'avec les nouvelles molécules, et n'affectent cependant qu'inconstamment les effets thérapeutiques et/ou la fréquence des effets indésirables(87).

Ces interactions peuvent être de nature pharmacocinétique ou pharmacodynamique. Les interactions pharmacocinétiques impliquent des changements dans le métabolisme des médicaments (effet d'induction ou d'inhibition enzymatique) ou, moins souvent, l'absorption, la distribution et l'excrétion rénale des médicaments, et sont associées à une modification de la concentration sérique du médicament affecté.

En revanche, les interactions pharmacodynamiques se produisent au site d'action et n'impliquent pas de changements dans la concentration sérique du médicament affecté(90-93).

#### a. Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques

- La Carbamazépine, la Phénytoïne, le Phénobarbital et la Primidone sont des inducteurs enzymatiques à large spectre parce qu'ils stimulent l'activité de nombreuses enzymes du cytochrome P450, cela conduit à une augmentation du métabolisme du médicament affecté, entraînant une diminution de ses concentrations sériques et de son effet pharmacologique, alors que pour certains médicaments qui ont un métabolite actif ; cette induction permet l'augmentation de ce dernier et, par conséquent, une amélioration des effets cliniques.
- L'inhibition enzymatique est le processus par lequel un médicament inhibe l'activité des enzymes métabolisant d'autres médicaments(94). Parmi les MAE inhibiteurs enzymatiques :

- L'Acide valproïque et le Stripentol sont considérés comme fortement inhibiteur enzymatique à large spectre entraînant des augmentations cliniquement pertinentes des concentrations sériques de nombreux MAE administrés en concomitance (allongement du temps de demi-vie de la Lamotrigine en cas d'association)
- l'Oxcarbazépine et le Topiramate peuvent entraîner une augmentation modérée de la concentration sérique de la Phénytoïne, dans le cas d'une association(95).
- La forte liaison aux protéines sériques de certains MAE,notamment la phénytoïne et l'Acide valproïque, peut provoquer le déplacement des sites de liaison aux protéines lorsque d'autres médicaments fortement liés aux protéines sont administrés simultanément(94).

### b. Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques

Deux médicaments peuvent interagir sur le site d'action en potentialisant les effets de l'autre (interactions synergiques) ou en s'antagonisant mutuellement (interactions antagonistes). Il est important de noter que de telles interactions peuvent influencer les effets thérapeutiques et toxiques de différentes manières.

## 2.8. Interactions médicamenteuses de quelques MAE

### 2.8.1. Acide valproïque (VPA) :

**Tableau VIII : Les interactions médicamenteuses de l'VPA**

Type d'interaction	L'interaction
<b>Effet de la molécule sur les médicaments</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comme le VPA possède <b>un effet d'inhibiteur enzymatique</b>, l'association VPA et LTG (Lamotrigine) entraîne une augmentation des concentrations sériques de la LTG par l'inhibition de son métabolisme et , par conséquent, risque d'éruptions cutanées potentiellement mortelles et donc la LTG doit être commencée à des doses beaucoup plus faibles et retirée plus lentement chez les patients Co médicamentés avec VPA(90).</li> <li>• L'association VPA et PB (Phénobarbital) augmente également les concentrations sériques du PB d'où une réduction de la dose de PB de 30 à 50 % est nécessaire chez la plupart des patients(74).</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'association VPA et CBZ (Carbamazépine) entraîne l'inhibition de l'enzyme époxyde hydrolase conduisant à l'augmentation de la concentration sérique du métabolite époxyde actif de la CBZ ce qui peut entraîner des effets secondaires sur le SNC (système nerveux central)(90).</li> </ul>
Effet sur la molécule	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Augmentation des concentrations de VPA lorsqu'il est associé aux : FBM (Felbamate), Salicylés, Isoniazide, Fluoxétine, Ibuprofène, Naproxène.</li> <li>• L'aspirine (acide salicylique) et le naproxène déplacent l'VPA de sites des protéines plasmatiques(96).</li> <li>• Diminution des concentrations de VPA lorsqu'il est associé : PB, PRM (Primidone), PHT, CBZ, TGB, ESM, Méthotrexate, Doxorubicine, Cisplatine, Aciclovir.</li> <li>• Le millepertuis a un effet d'inducteur enzymatique du cytochrome P450, ce qui va augmenter le métabolisme de l'acide valproïque et ainsi diminuer ses concentrations sériques et son efficacité.</li> </ul>

### 2.8.2. Carbamazépine (CBZ) :

Tableau IX : Les interactions médicamenteuses de la CBZ

Type d'interaction	L'interaction
Effet de la molécule sur les médicaments	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comme la CBZ possède un effet <b>d'inducteur enzymatique</b>, elle permet l'accélération du métabolisme des médicaments Co-prescrits et baisse de leurs taux plasmatiques, particulièrement les autres antiépileptiques (valproate, Lamotrigine, Felbamate, Tiagabine, Topiramate) et les contraceptifs oraux (89).</li> </ul>
Effet sur la molécule	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'érythromycine (les macrolides en général ) inhibe fortement le métabolisme de CBZ, ce qui entraîne une augmentation jusqu'à 3 fois de sa concentration, faisant apparaître ses signes de toxicité(94).</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'association CBZ et VPA conduit à l'augmentation de la concentration de la CBZ (comme indiqué ci-dessus).</li> </ul>
<b>Autres</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'association de l'Oxcarbazépine avec la Carbamazépine, de l'acétate d'Eslicarbazépine avec la Carbamazépine, et de la Lamotrigine avec la carbamazépine (combinaisons de bloqueurs des canaux sodiques) conduit à une incidence accrue d'effets indésirables sur le SNC, plutôt qu'à une efficacité additive(90).</li> </ul>

### 2.8.3. Phénobarbital (PB) :

**Tableau X : Les interactions médicamenteuses du PB**

Type d'interaction	L'interaction
<b>Effet de la molécule sur les médicaments</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Comme le PB possède un effet <b>d'inducteur enzymatique</b>, il abaisse le taux d'anticoagulants, de corticostéroïdes exogènes, de griséofulvine, d'antibiotiques, de contraceptifs oraux et d'autres hormones stéroïdiennes, il abaisse également le taux des diurétiques, antihypertenseurs, et antiarythmiques(66).</li> </ul>
<b>Effet sur la molécule</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'association PB et inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du PB en raison de l'inhibition du métabolisme de ce dernier.</li> <li>Des taux plasmatiques de phénobarbital plus faibles sont observés avec le VPA.</li> </ul>

### 2.9. Contre-indications de quelques MAE

**Tableau XI : Contres indications de certains MAE**

MAE	Contre-indications
<b>Acide valproïque</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chez les <b>femmes en âge de procréer</b>, sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies.</li> <li>Hépatite aiguë, chronique ou antécédents familiaux d'hépatites sévères.</li> <li>Patient ayant des troubles connus du cycle de l'urée ou souffrant de troubles mitochondriaux connus.</li> <li>Association avec le <b>Méfloquine</b> par risque de survenue de crises épileptiques par augmentation du métabolisme d'acide valproïque(97).</li> </ul>

<b>Carbamazépine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chez les patients souffrants de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire.</li> <li>• Chez les patients souffrant d'hypoplasie médullaire connue.</li> <li>• Antécédents de porphyrie hépatique.</li> <li>• L'association avec les IMAO, le Voriconazole et le millepertuis(98).</li> </ul>
<b>Phénobarbital</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédents d'hypersensibilité aux barbituriques.</li> <li>• Insuffisance respiratoire sévère et porphyries.</li> <li>• Certains antituberculeux et antirétroviraux (l'acide cholique, le Délamanid, le Daclatasvir) et le millepertuis.</li> <li>• Patients présentant une allergie au blé(99).</li> </ul>
<b>Topiramate</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement prophylactique de la migraine chez la femme enceinte ou chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive hautement efficace(100).</li> </ul>

## 2.10. Stratégie thérapeutique des antiépileptiques

Après avoir établi un bon diagnostic qui repose sur un examen clinique approfondi, l'interrogatoire, la réalisation d'EEG et IRM, le médecin doit éliminer toutes causes métaboliques, et toute encéphalopathie (83).

### a. Le choix de la molécule antiépileptique

Un antiépileptique idéal doit répondre aux caractéristiques suivantes :

- Rapport efficacité/tolérance élevé.
- Absorption rapide et totale après prise orale.
- Relation linéaire dose/taux plasmatique, faible liaison aux protéines, grand volume de distribution, petit volume d'élimination.
- Absence de métabolites actifs.
- Absence de pouvoir inducteur hépatique.
- Demi-vie longue autorisant une prise unique quotidienne.
- La disponibilité d'une forme injectable (101).

Le choix de l'antiépileptique sera essentiellement guidé par le syndrome épileptique qui est déterminé que par le type de crise. Ce choix devra tenir compte des comorbidités, du genre, de l'âge, du mode de vie et des étiologies le tout est résumé dans l'acronyme SAGE.COM (101, 102).

- Le traitement vise à limiter les troubles cognitifs, notamment chez le nourrisson ; tandis que chez l'enfant, il vise à prévenir les séquelles neuropsychologiques, et à limiter le retentissement de l'épilepsie sur la scolarité, et la tolérance est un critère majeur dans le choix du traitement antiépileptique chez l'enfant pouvant avoir présenter un risque fonctionnel.
- Chez le sujet âgés les comorbidités sont fréquentes et par conséquent il faut limiter l'utilisation des inducteurs enzymatiques(102).
- Chez la femme en âge de procréer, il convient d'éviter les inducteurs enzymatiques afin de ne pas réduire l'efficacité de la contraception(103).

**b. La prescription**

Lors de la prescription d'un agent antiépileptique la règle de « START LOW » ou « procéder lentement » doit être appliquée quand cela est possible (en dehors de l'état de mal épileptique).

Il faut suivre la posologie suggérée dans la monographie de chaque produit et l'adapter aux particularités de chaque patient et sa situation (83).

**c. Ajustement de la posologie**

C'est la réponse clinique qui doit dicter le choix de la dose. Chaque médicament a son propre intervalle posologique.

En règle générale, si l'épilepsie est bien maîtrisée, on visera la dose minimale efficace afin de réduire le plus possible les risques d'effets indésirables tout en maintenant l'effet thérapeutique.



Si au contraire, les crises épileptiques persistent, on majorera la hausse jusqu'à l'atteinte d'une maîtrise complète de l'épilepsie ou jusqu'à l'apparition d'effets indésirables (dose maximale tolérée).

En cas d'inefficacité du traitement antiépileptique à la dose maximale tolérée, on envisagera un autre en monothérapie(104).

**d. Stratégie thérapeutique proprement dite**

Cette dernière sera expliquée dans le tableau ci-dessous (55, 92, 105) :



<b>Monothérapie+++ (La dose est en fonction du poids et possibilité d'augmenter jusqu'à atteinte de la dose efficace la mieux tolérée.)</b>		
<b>Contrôle de l'efficacité et la tolérance du traitement à 1 mois, 3 mois, puis tous les 6 mois</b>		
<b>Si bonne efficacité et tolérance</b>	<b>Si mauvaise tolérance</b>	<b>S'il y a une bonne tolérance mais que les crises persistent</b>
<p>-Après une période de 2 à 3 ans sans crises avec l'accord du patient</p> <p>-Si EEG normal et absence de lésions potentiellement cérébrale (sauf en cas de syndrome épileptiques pharmacodépendants comme l'épilepsie myocloniques juvénile)</p> <p style="text-align: center;"></p> <p><b>Arrêt progressif du traitement</b></p>	<p>-en cas d'effets indésirables : on effectue une <b>substitution</b> progressive avec un autre antiépileptique</p> <p>-en cas d'effets indésirables graves (éruptions cutanés, hépatite, aplasie médullaire)  <b>arrêt immédiat</b> du traitement et choisir un autre antiépileptique.</p>	<p>-on doit vérifier l'observance (en effectuant des contrôles biologiques adapter à chaque antiépileptique)</p> <p>-augmentation progressive de la posologie en fonction de la tolérance</p> <p>-puis l'essais d'un autre antiépileptique en mono ou bithérapie si échec de 2 monothérapies.</p> <p>-S'il y a une résistance = pharmacorésistance (en effectue une évaluation de l'EEG en vidéo, l'EEG du sommeil, examen neuropsychologique, imagerie isotopique et fonctionnelle...) et réévaluation en centre spécialisé, exploration chirurgicale à discuter (en cas d'épilepsie focale), on peut avoir recours à la stimulation du nerf vague ou le régime cétogène selon les cas.</p>

### 2.11. Pharmacorésistance des MAE

Il s'agit de « la persistance de crises de nature épileptique certaine, suffisamment fréquentes ou invalidantes chez un patient compliant suivant depuis au moins deux ans un traitement antiépileptique correctement prescrit, c'est-à-dire l'utilisation préalable en monothérapie séquentielle d'au moins deux médicaments majeurs de profils pharmacologiques différents, et d'au moins une association de deux médicaments pendant une durée suffisante pour permettre d'en apprécier l'efficacité » (106).

- Plus de 30% des épilepsies sont pharmaco-résistantes, avec des conséquences psychosociales et médico-économiques majeures.
- Il faut d'abord éliminer les pseudo-résistances, liées aux erreurs de diagnostic ou de traitement, à une observance imparfaite, aux aggravations imputables au traitement.
- Les principaux facteurs de risque sont l'âge de début, la durée de la maladie, la réponse au premier traitement, le type de syndrome et l'étiologie de l'épilepsie.
- Un certain nombre de facteurs pourraient être impliqués dans l'apparition d'une pharmacorésistance, soit de novo (facteurs génétiques), soit acquis au long de l'évolution de l'épilepsie. Il s'agit de systèmes impliqués dans le métabolisme des molécules ou dans leur transport à travers la barrière digestive et la barrière hémato-encéphalique, ainsi que des systèmes cibles des anticonvulsivants, comme les canaux ioniques ou les récepteurs neuronaux.
- Traitement :
  - La première étape est de déterminer s'il existe une indication chirurgicale.
  - En l'absence de cette possibilité, et dans le cas des épilepsies généralisées, restent d'une part les essais thérapeutiques des nouvelles molécules et, d'autre part, la stimulation vagale.

En l'absence d'amélioration, il n'est le plus souvent pas utile de dépasser une bithérapie voire au maximum une trithérapie (107).

# **Chapitre III : Le suivi thérapeutique pharmacologique**

### 3.1. Définition

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) ou « *Therapeutic Drug Monitoring* » (TDM) Consiste en une mesure de la concentration plasmatique d'un médicament afin de déterminer si une adaptation individuelle de posologie est nécessaire pour optimiser l'efficacité thérapeutique tout en minimisant les effets indésirables(108).

Le STP est recommandé pour de nombreux médicaments à marge thérapeutique étroite ou pour lesquels il est difficile d'évaluer cliniquement ou biologiquement l'impact d'une modification de posologie sur l'efficacité (les immunosuppresseurs, certains antibiotiques, les anti-épileptiques) (109, 110).

En France et aux Etats Unis, les sociétés savantes ont classé les médicaments AE, notamment, l'Acide valproïque, la Carbamazépine et le phénobarbital dans la liste des médicaments éligibles pour un STP depuis 1998(110).

En l'an 2017, une révision de la liste a été établie par la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT). Il s'agit alors des médicaments antiépileptiques suivants (108): Acide valproïque, Carbamazépine, Phénobarbital et Phénytoïne(111).

### 3.2. Objectifs du suivi thérapeutique pharmacologique

Le suivi thérapeutique pharmacologique STP présente deux objectifs principaux :(109, 110)

1-Diminuer d'une part, le taux d'échec thérapeutique lié à une mauvaise observance ou à une dose insuffisante du traitement (inefficacité du traitement).

2- D'autre part, diminuer la fréquence d'effets indésirables et /ou toxiques des médicaments liés à une dose excessive (suspicion de toxicité).

Globalement, il contribue à la maîtrise des coûts de santé (moins d'hospitalisations pour des effets indésirables ou des échecs thérapeutiques). (108)

### 3.3. Principes généraux du suivi thérapeutique pharmacologique

Le suivi et en particulier le contrôle des concentrations ne présentent un intérêt thérapeutique que dans certaines circonstances exprimées dans le tableau ci-dessous

Tableau XII : Caractéristiques requises pour qu'un médicament soit candidat à un programme de STP (3)

Caractéristiques requises pour qu'un médicament soit candidat à un programme de STP	
<b>Analytiques</b>	Disponibilité d'une méthode de dosage appropriée à un coût supportable
<b>Pharmacocinétiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Connaissances pharmacocinétiques adéquates sur le médicament (incluant la sous-population considérée).</li> <li>• Forte variabilité interindividuelle de la disposition du médicament dans l'organisme</li> <li>• Paramètres pharmacocinétiques individuels peu prévisibles (variabilité intrinsèque ou facteurs confondants).</li> <li>• Faible variabilité intra-individuelle de la disposition du médicament.</li> </ul>
<b>Pharmacodynamiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Connaissances pharmacodynamiques adéquates sur le médicament.</li> <li>• Effet pharmacologique relié de manière consistante à la concentration sanguine.</li> <li>• Effet pharmacologique reproductible sur une période de temps étendue.</li> <li>• Marge thérapeutique étroite (c'est-à-dire faible différence entre concentrations efficaces et toxiques).</li> <li>• Effets réversibles en cas d'adaptation posologique.</li> </ul>
<b>Cliniques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence de marqueurs facilement mesurables pour le suivi (comme l'INR, par exemple, marqueur adéquat pour l'anticoagulation orale).</li> <li>• Intervalle thérapeutique établi et validé en clinique (concentrations cibles).</li> <li>• Démonstration d'un meilleur suivi basé sur le STP plutôt que sur le seul jugement clinique.</li> <li>• Durée de la thérapie suffisante pour que les patients puissent bénéficier d'un programme de STP.</li> <li>• Au cours d'une grossesse.</li> </ul>

### 3.4. Intérêt et modalité du suivi thérapeutique

Le suivi thérapeutique pharmacologique (*therapeutic drug monitoring TDM*) représente une stratégie d'individualisation du traitement basée sur la pharmacocinétique (112).

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 et Les paramètres à évalués sont :

- **Pic plasmatique ou concentration maximale (C<sub>max</sub>)** : la plus forte concentration plasmatique en principe actif obtenue après administration du médicament (113).
- **Concentration minimale (C<sub>min</sub>)** : la plus faible concentration réellement obtenue entre deux administrations(113).
- **Taux résiduel (C<sub>rés</sub>)** :Celui qu'on va mesurer pour suivre la régularité de la prise du patient ; et il se définit par la concentration plasmatique obtenue à la fin d'un intervalle d'administration d'un médicament soit juste avant la prise suivante de celui-ci quelle que soit la voie d'administration et après avoir atteint un état d'équilibre « *steady state* »(113).
- **L'aire sous la courbe ASC ou AUC « Area Under Curve »** : correspond à l'intégrale de la concentration plasmatique sur un intervalle de temps défini. Son principal intérêt est de permettre la mesure de la biodisponibilité d'un médicament (114).
- **État d'équilibre** : L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques d'un principe actif est défini comme un état de stabilité des concentrations moyennes évoluant entre deux limites C<sub>max</sub> et C<sub>min</sub> si les apports du médicament compensent les quantités éliminées.

Théoriquement cet état, est atteint au bout de 6 demi-vies lorsque leur administration se fait toutes les demi-vies et pour une même dose (115).

### 3.5. Protocole du suivi thérapeutique pharmacologique

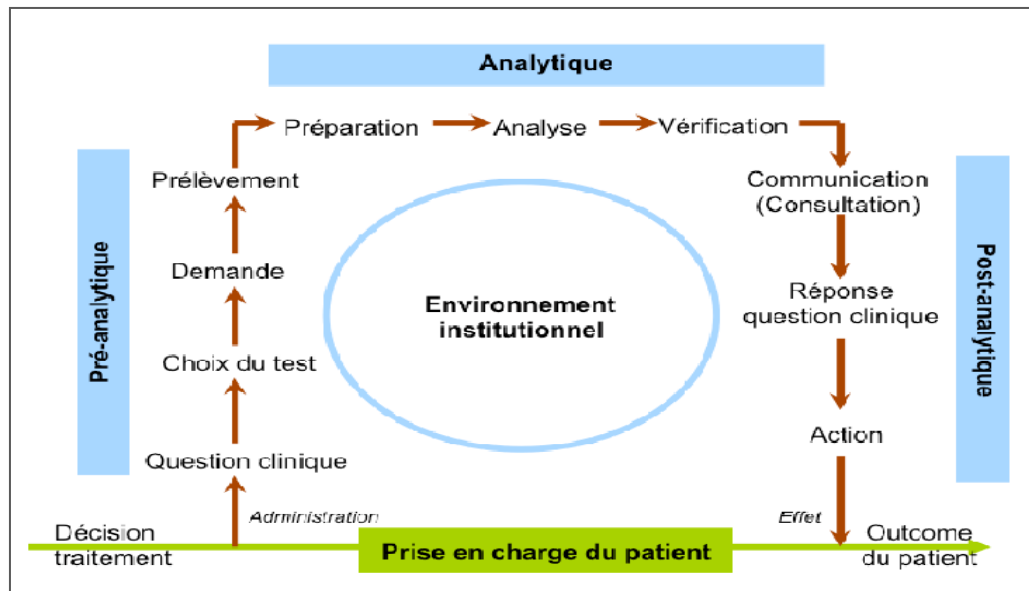


Figure 7 : protocole du suivi thérapeutique pharmacologique(116)

Les modalités du suivi thérapeutique pharmacologique comportent trois phases(110) :

#### 3.5.1. Phase pré-analytique

Elle est précédée par la décision de la thérapie médicamenteuse, le régime thérapeutique et l'administration du médicament. Elle se termine avec le transport de l'échantillon.

Avant de demander un dosage, il est nécessaire de se demander quelle est la probabilité du patient d'être dans une situation clinique où le STP peut apporter une valeur au traitement et le besoin d'une adaptation du régime thérapeutique

##### a. Demande d'analyses :

Le tableau ci-dessous représente les informations nécessaires lors d'une demande d'un STP

Tableau XIII: Informations obligatoires et supplémentaires lors d'une demande de STP (117).

Type	Information	Remarque
Données du Patient	Nom, Numéro d'identification, Date de naissance	Identification obligatoire
	Poids Taille Fonction organique perturbée Diagnostic Bilan : hépatique, rénal et hématologique.	-Peuvent expliquer des concentrations plasmatiques inattendues et/ou des Paramètres pharmacocinétiques altérés. -Nécessaires pour l'adaptation Posologique
Données sur l'échantillon	La nature de l'échantillon (le sang 2ml minimum) -Contenant : Tube sans gel séparateur, sec ou hépariné, contenant l'oxalate ou l'EDTA	Traitement et analyses correcte de l'échantillon
Données sur le traitement	-Date du début du traitement, Dernier changement de la posologie. -Le moment de la dernière administration -Posologie et intervalle Voie d'administration Durée de perfusion si IV -La date et l'heure du prélèvement -Indication du traitement -Indication du dosage	-Obligatoire pour une interprétation correcte du résultat. -Obligatoire pour l'estimation des paramètres pharmacocinétiques.

### b. Prélèvement

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 (117)

L'analyse se fait généralement dans le sérum, parfois dans le plasma ou le sang total.



Le choix du milieu biologique est guidé par la technique analytique et les caractéristiques de la substance à analyser.

Il peut exister des recommandations particulières, par exemple : 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.

On peut, préférer utiliser du plasma plutôt que du sérum car à partir du même volume sanguin, on obtient plus de plasma que de sérum

Les résultats du dosage peuvent être influencer par la matière du tube et surtout du bouchon peut-importe la nature du milieu biologique à analyser(118).

#### c. Conservation

- Conserver de préférence l'échantillon au réfrigérateur **de 2 à 8 °C** avant l'acheminement, qui peut se faire à température ambiante.
- Le délai et la température de conservation entre le prélèvement le prétraitement et la centrifugation du sérum ou du plasma sont à prendre en compte.
- Conservation du sérum ou du plasma : **2-8 °C pendant 1 semaine ou à -20 °C pour au-delà d'une semaine.**(119)

#### 3.5.2. Phase analytique :

En règle générale ; les méthodes de mesures comprennent :(90, 110, 120)

##### a. Techniques immunochimiques :

Il existe de nombreuses méthodes immunologiques commercialisées pour le dosage des antiépileptiques.

Il s'agit de méthodes utilisant la réaction antigène/anticorps, fondées sur la compétition entre les molécules antiépileptiques présentes dans l'échantillon et des molécules antiépileptiques marquées par une enzyme, un fluorophore ou un composé luminescent, vis-à-vis d'anticorps anti-antiépileptique en quantité limitée.

On peut distinguer :

- 1) **Méthodes par compétition en phase homogène** : Toutes les étapes de la réaction se déroulent dans le milieu réactionnel de façon simultanée, ces techniques diffèrent par le procédé de détection.
  - **Marqueurs enzymatiques** : Par exemple la technique **EMIT (Enzyme Multiplied Immunoassay Technic)**, méthode de dosage enzymatique qui sera utilisée au service de Toxicologie du CHU de Tlemcen.

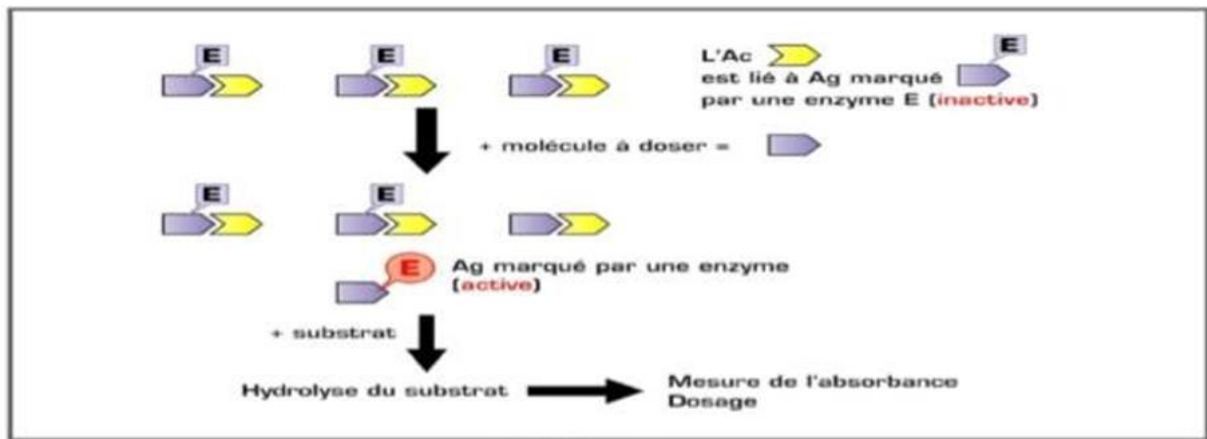


Figure 8 : Principe de la méthode EMIT(121)

- **Marqueurs fluorescents** : FPIA (Fluorescence Polarisation Immuno Assay), L'antiépileptique du spécimen entre en compétition pour l'anticorps avec l'antiépileptique marqué à la fluorescéine.(120)

## 2) Méthodes par compétition en phase hétérogène :

Il y a séparation des formes libres et liées aux anticorps.

- **FIA (Fluorescence Immuno Assay)** : Elle utilise un support réactionnel constitué d'un film multicouche.
- **ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbant Assay)** : Un anticorps anti-antiépileptique est adsorbé sur une phase solide et l'antigène (antiépileptique à doser) est ajouté, puis révélé par un second anticorps couplé à une enzyme.
- **RIA (Radio Immuno Assay)** : Le principe de base est le même que l'Elisa, mais le second anticorps est marqué à l'iode (I125)(122).

### b. Techniques chromatographiques :

Par exemple : (chromatographie en phase liquide à haute performance HPLC, chromatographie en phase gazeuse CPG) : Ce sont des techniques physiques de séparation mettant en jeu deux phases : une phase mobile et une phase stationnaire (123).

Les solutés sont transportés par la phase mobile à travers le lit de phase stationnaire. Les espèces qui diffèrent sont retardées par la phase stationnaire sur la base des interactions telles que l'adsorption à la surface, la solubilité relative, l'interaction de charge.

### 3.5.3. Phase post-analytique

#### a. Interprétation des résultats

Les résultats obtenus doivent être interprétés en fonction des données et selon les normes de la fourchette thérapeutique (celles-ci seront présentées dans le chapitre suivant, matériels et méthodes).

#### b. Adaptation de la posologie

Quand la marge thérapeutique des antiépileptiques est faible : la posologie nécessaire pour le contrôle des crises est proche de celle entraînant des effets indésirables.

Le pilotage du traitement antiépileptique doit donc intégrer les principes de lenteur et d'individualisation (gravité de l'affection, comorbidités, pharmacocinétique du produit et paramètres qui l'influencent, âge, poids).

Une fois le traitement posé et le choix du médicament effectué rationnellement en fonction du type et de la sévérité de l'épilepsie, la posologie initiale doit être faible et l'augmentation des doses progressive afin de permettre l'adaptation de l'organisme aux effets centraux des médicaments utilisés (110, 124).

Il existe plusieurs stratégies d'adaptation posologique par suivi thérapeutique pharmacologique et la plus simple c'est celle de l'ajustement linéaire par la règle de trois :

*(concentration visée /concentration mesurée= dose adaptée/ dose actuelle)(112).*

### 3.6. Le suivi thérapeutique pharmacologique des antiépileptiques

Le suivi thérapeutique pharmacologique présente un intérêt pour le contrôle et le dosage des antiépileptiques ; car ces derniers n'obéissent pas à une règle systématique, mais sont adaptés à l'efficacité du traitement, sa tolérance, ou la suspicion d'une mauvaise observance.

En routine, la mesure des taux sanguins des antiépileptiques est utile quelques semaines après la mise en route du traitement, pour évaluer le taux plasmatique initial, ultérieurement le dosage est réalisé une à deux fois par an, afin de vérifier l'observance.

Un dosage sanguin est accessible pour l'Acide valproïque, la Carbamazépine, le phénobarbital, la Phénytoïne, mais dans la pratique courante il n'est disponible pour aucune des molécules de la nouvelle génération (nouveaux antiépileptiques)

Le suivi thérapeutique doit être complété par une surveillance biologique : hématologique (FNS), rénale et hépatique (transaminases) (125, 126).

# **Partie 02 : Partie pratique**

## **Chapitre I : Matériels et Méthodes**



## **1. Le type d'étude et la population étudiée**

Il s'agit d'une étude prospective descriptive portant sur le suivi thérapeutique pharmacologique des AE : Acide valproïque, Carbamazépine et phénobarbital sur un échantillon aléatoire de 36 patients épileptiques (36 prélèvements sanguins) suivi au service de neurologie du CHU de la Wilaya de Tlemcen durant une période de 5 mois allant du mois de Novembre 2021 à Mars 2022.

Dans notre étude nous avons inclus :

- Les patients traités par l'AVP, CBZ, et le PB
- Les patients dont l'âge est supérieur ou égale à 18

Et nous avons exclus :

- Les patients non coopérants
- Les patients encore en phase de diagnostic.

## **2. Le lieu d'étude**

-La sélection des malades et l'étude de leurs dossiers ont été effectuées au niveau du centre des consultations spécialisées en Neurologie du CHU de la wilaya de Tlemcen.

-Le contrôle EEG devait être réalisé au service de Neurophysiologie clinique et explorations fonctionnelles du système nerveux, situé au centre des consultations spécialisées pour suivi électrophysiologique.

-La phase pré-analytique (prélèvements sanguins) a été réalisée au niveau la salle des soins du centre de consultations spécialisées du CHU Tlemcen.

-La phase analytique (le dosage sérique des échantillons) s'est déroulée au niveau du service de Toxicologie, de Biochimie et d'Hématologie du CHU de Tlemcen.

## **3. Matériels utilisés**

### **a. Les petits matériels et consommables**

- Aiguilles épicroâniennes de 0,8 à 19 mm de diamètre.
- Garrot en caoutchouc.
- Tubes EDTA et tubes Héparinés.
- Gants purifiés.
- Pipettes automatiques réglables de 200µl avec des embouts adéquats à usage unique.
- Microtubes de dosage et cupules.

#### a. Appareillage

##### ➤ Centrifugeuse SIGMA 1-15P Centrifuge Micro Hematocrit -SIG-11024 :

Elle est caractérisée par :

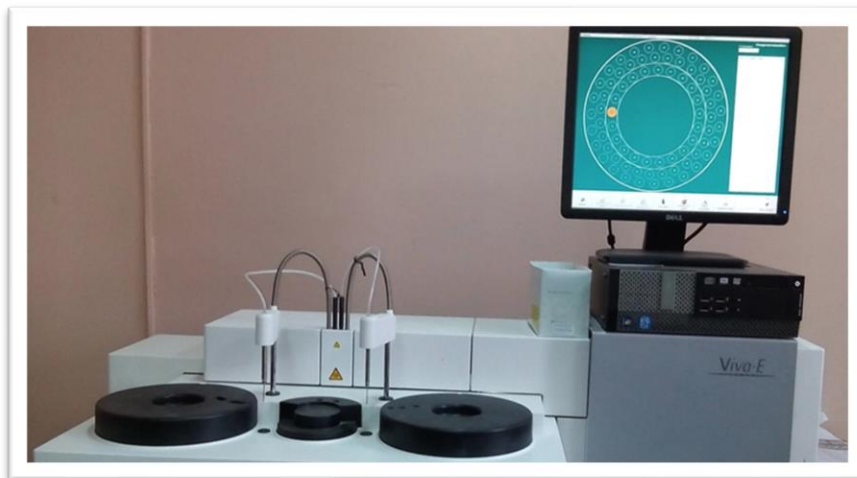
- Un rotor angulaire à capacité de 24 tubes avec un couvercle hermétique.
- Un affichage numérique de la vitesse et de la durée de centrifugation.
- Une simplicité d'utilisation.



**Figure 9 : Centrifugeuse SIGMA 1-15P Centrifuge Micro Hematocrit -SIG-11024.**

##### ➤ Analyseur Viva-E (SIEMENS)

C'est un analyseur multiparamétrique *totale*ment automatisé pour le dosage de certains médicaments, le dépistage des drogues urinaires, les toxiques sériques et les tests d'adultération des urines dans les fluides biologiques par la technique *d'immunodosage enzymatique en phase homogène (EMIT)*.



**Figure 10 : Analyseur Viva-E (SIEMENS)**

**b. Réactifs**

➤ **Composition des réactifs :**

**Réactif 1** anticorps/substrat (liquide) : Ce dernier est composé d'anticorps monoclonaux de souris marqué par un substrat qui est le glucose-6-phosphate (G6P) et la nicotinamide adénine dinucléotide (NAD), sérum-albumine bovine, agents conservateurs et stabilisants.

**Réactif 2** antigène/enzyme (liquide) : Ce dernier est composé d'un antigène qui est marqué par l'enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), tampon tris, sérum-albumine bovine, agent conservateurs et stabilisants.

➤ **Volume**

**Réactif 1** : 28 ml

**Réactif 2** : 14 ml

-Le titre d'anticorps et l'activité du conjugué d'enzyme peuvent varier d'un lot à l'autre.

Remarque : Les réactifs 1 et 2 sont présentés dans un même coffret. Ils ne doivent pas être échangés avec des composants de kits ayant des numéros de lots différents.

➤ **Réactifs des antiépileptiques**





Figure 11 : Les réactifs des antiépileptiques

### c. Calibrateurs :

L'analyseur est fourni avec 6 calibrateurs du test Emit® 2000 prêts à l'emploi, de A jusqu' à F dont les concentrations pour chacun des médicaments : Acide valproïque, Carbamazépine et Phénobarbital sont les suivantes :

**Tableau XIV : Les concentrations en  $\mu\text{g/ml}$  des calibrateurs test Emit de AVP, CBZ et PB.**

	A( $\mu\text{g/ml}$ )	B( $\mu\text{g/ml}$ )	C( $\mu\text{g/ml}$ )	D( $\mu\text{g/ml}$ )	E( $\mu\text{g/ml}$ )	F( $\mu\text{g/ml}$ )
VLP	0	10	25	50	100	150
CBZ	0	2	4	8	12	20
PB	0	5	10	20	40	60



Figure 13 : Calibrateur de l'acide valproïque Emit® 2000



Figure 14 : Calibrateur de Carbamazépine Emit® 2000



Figure 15 : Calibrateur du Phénobarbital Emit® 2000

➤ **Conservation et stabilité :**

- Conservation entre 2 et 8°C en position verticale.
- Stabilité jusqu'à 10 mois après l'ouverture des flacons (entre 2 et 8°C).
- Ne pas congeler les réactifs ni les exposer à des températures supérieures à 32°C.

**d. Le contrôle de qualité**

- Le contrôle de qualité est recommandé toutes les 24h et après chaque calibration en utilisant le TDM Control.
- La fréquence des contrôles et les limites de confiance doivent être adaptées aux exigences du laboratoire.



**Figure 15 : TDM Control niveau 1-2-3**

Les résultats doivent se situer dans les limites de confiances définies.

➤ **Composition et concentration**

-Le TDM Control consiste en 3 solutions à trois niveaux pour le contrôle des valeurs faibles, moyennes et élevées (TDM 1, TDM 2, TDM 3), constitués de composants actifs : Sérum humain additionné de molécules de médicaments, et de composants inactifs : Conservateurs et stabilisateurs.

➤ **Préparation**

- Les contrôles sont fournis prêts à l'emploi.
- Ils doivent être remués par de légères rotations pour obtenir une solution homogène.

➤ **Conservation et stabilité**

-Conservation entre 2 et 8°C.

-Stabilité jusqu'à 12 mois après ouverture (entre 2 et 8°C).

-Les contrôles doivent être dosés dans les 2 heures qui suivent leur mise en place sur l'analyseur.

## **4. Méthodologie**

### **4.1.Phase préanalytique**

#### **a. Recueil des informations**

Les données de notre étude ont été représentées dans les fiches de suivi (voir annexes) établies pour chacun des patients à base d'informations recueillies à partir d'un interrogatoire prolongé auprès des patients eux-mêmes ou d'un des membres de leurs familles responsable de leur prise en charge (cas des patients avec des troubles psychiatriques et amnésiques fréquents) au niveau du centre spécialisé des consultations neurologiques au CHU de Tlemcen.

Les résultats du dosage plasmatique des MAE concernés (Acide valproïque, Carbamazépine, Phénobarbital) sont joints à leurs fiches de suivi.

#### **b. Fiche de suivi des patients**

-Le recueil des informations a été réalisé dans un premier temps à l'aide d'une fiche de suivi thérapeutique établie à notre niveau et rempli par l'enquêteur lui-même.

-Cette fiche contient des informations concernant le patient, le type de thérapie (mono ou polythérapie), le type de médicament antiépileptique et sa posologie, la date de début du traitement, l'état clinique, paraclinique et biologique du patient, la date de la dernière modification de la posologie, les traitements associés s'il y'en a et l'heure du prélèvement.

-Une autre fiche avec des informations sur le traitement du patient a été établie au service de Toxicologie et remplie par l'enquêteur lui-même, pour faciliter l'interprétation des dosages des antiépileptiques par le toxicologue.

-La saisie des réponses a été manuscrite par les enquêteurs dans un premier temps puis informatisées et analysées par les logiciels suivants : Microsoft Excel et IBM SPSS statistics.

### c. Prélèvements et conservation

-Les prélèvements sanguins ont été réalisés le matin entre 8h30 et 9h30 au niveau de la salle des soins du centre de consultations spécialisées du CHU, chez les patients ayant atteints l'état d'équilibre dans des tubes EDTA juste avant la nouvelle prise quotidienne de leur médicament antiépileptique (Acide valproïque, Carbamazépine ou Phénobarbital).

-L'analyse a été effectuée sur le plasma ou le sérum (après centrifugation des microtubes contenant l'échantillon à 12000 tour/min pendant 7 min) le jour du prélèvement.

-L'exploration des bilans hépatiques n'a pu être réalisé que chez 20 patients en raison du manque de données.

#### ➤ La conservation :

-Les échantillons dosés dans les 24 heures suivant les prélèvements peuvent être conservés à une température ambiante de 20-25 °C.

-Le transport est réalisé à une température allant de 2-8 °C.

-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 des réactifs de l'Acide valproïque durant la période (du 21 Décembre au 14 mars), quelques échantillons plasmatiques ont été conservés au congélateur disponible (-2°C), pendant 55 jours jusqu'à l'analyse.



**Figure 16 : prélèvements sanguins pour des patients épileptiques au niveau du centre de consultation spécialisée du CHU de Tlemcen**

#### 4.2.Phase analytique

-Cette phase est fondée sur le dosage des échantillons des patients traités par les AE suivants : Acide valproïque, Carbamazépine et Phénobarbital sur l'analyseur VIVA-E.

##### ➤ Principe de dosage

-Le principe de dosage des médicaments MAE est fondé sur une technique d'analyse d'immunodosage enzymatique en phase homogène EMIT basé sur la **compétition** entre la substance présente dans l'échantillon et la **substance marquée** par une **enzyme** pour occuper les sites de liaison des **anticorps**.

- Dans notre étude le médicament antiépileptique est la substance à doser dans l'échantillon.
- Dans cette méthode, le marquage de la molécule est réalisé par une enzyme nommée la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD).

-L'antigène de l'échantillon entre en compétition avec la molécule marquée par la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). Lorsque l'anticorps bloque le site antigénique du conjugué, il bloque également le site enzymatique et donc la G6PD du conjugué.

-L'activité enzymatique résultante est mesurée par la vitesse d'oxydation de son substrat le glucose-6-phosphate et par la vitesse de réduction simultanée du NAD<sup>+</sup> le cofacteur de la réaction en NADH absorbant dans l'ultraviolet à 340 nm.

***-L'intensité de la réaction enzymatique est donc directement proportionnelle à la quantité du médicament dosé, présente dans l'échantillon.***

-L'absorbance ou la variation d'absorbance engendrée par la réaction permet la quantification du médicament antiépileptique à doser par comparaison à une courbe de référence.

-Toutes les molécules du médicament présentes dans l'échantillon entrent en compétition avec le médicament marqué par l'enzyme en se liant à l'anticorps, permettant ainsi à l'enzyme du médicament non lié de devenir active, ce qui augmente ainsi l'absorbance à 340 nm et par conséquent, les quantités croissantes du médicament dans l'échantillon produisent une activité enzymatique accrue et donc une augmentation de la vitesse de variation de l'absorbance à 340 nm.

-La G6PD sérique endogène ne perturbe pas le dosage puisque cette coenzyme n'est réduite que par l'enzyme d'origine bactérienne (Leuconostoc méésentéroïdes) utilisé dans le test.

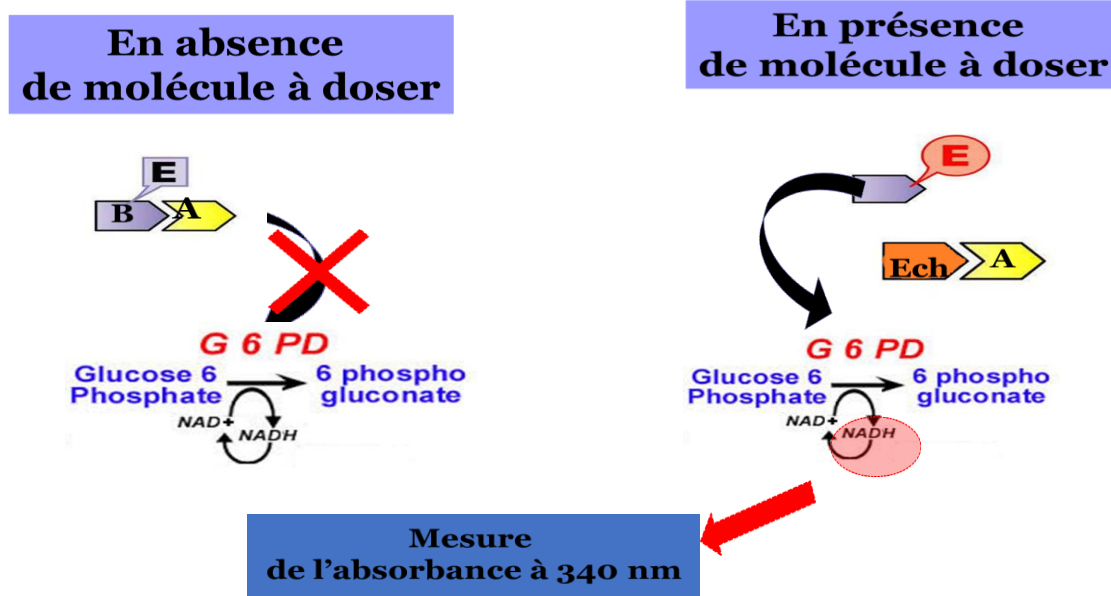


Figure 17 : Principe de la méthode (EMIT) Enzyme Multiplied Immunoassay Technic

➤ **Mode opératoire**

a. **La calibration :**

-L'objectif c'est l'obtention d'une courbe de calibration qui servira à l'interpolation des concentrations en médicaments des échantillons est réalisée à l'aide de ces calibrateurs et gardée en mémoire par l'analyseur. Aucun traitement ou dilution préalable n'est requis.

-Une homogénéisation des calibrateurs et des contrôles avant l'analyse est souhaitable.

➤ **Réalisation du test**

Après l'obtention d'une bonne courbe de calibration validé (si l'analyseur ne signale pas par un commentaire un problème, la courbe sera estimée comme bonne), les 3 niveaux de contrôles (faible, moyen, élevé) sont lancés avant les échantillons. Une fois que leurs valeurs sont comprises dans les intervalles des normes de références établies par le laboratoire, les échantillons seront par la suite lancés conformément à la méthode d'analyse



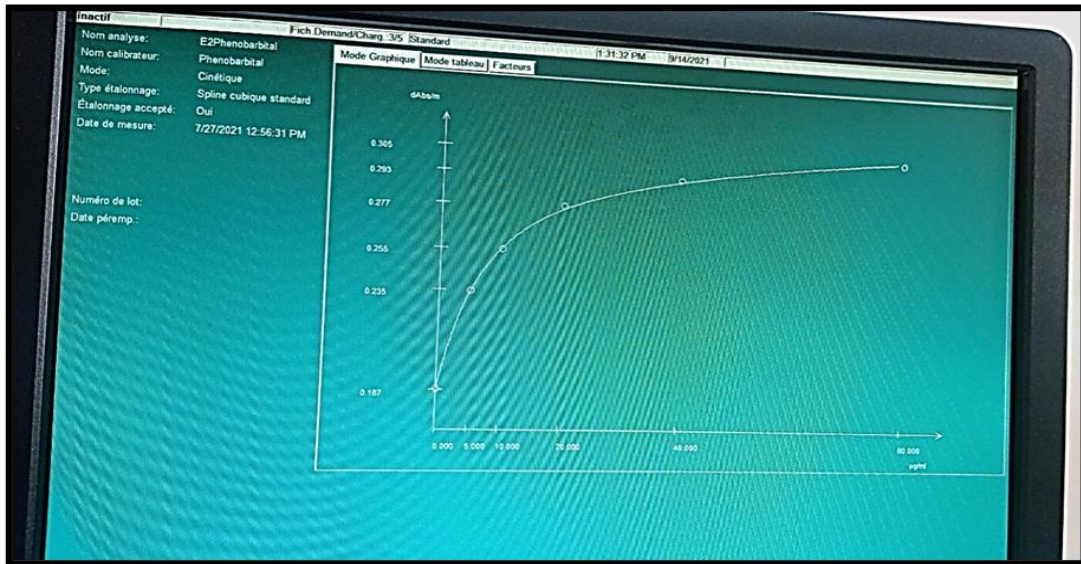


Figure 18 : Courbe d'étalonnage du Phénobarbital

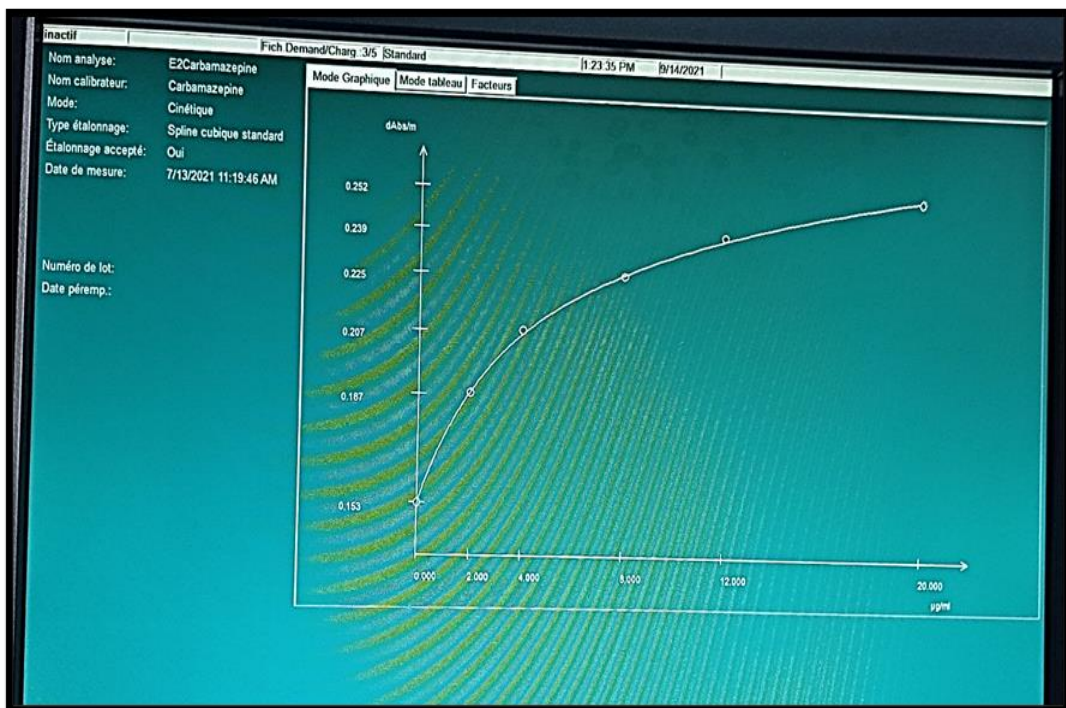


Figure 19 : Courbe d'étalonnage de la Carbamazépine



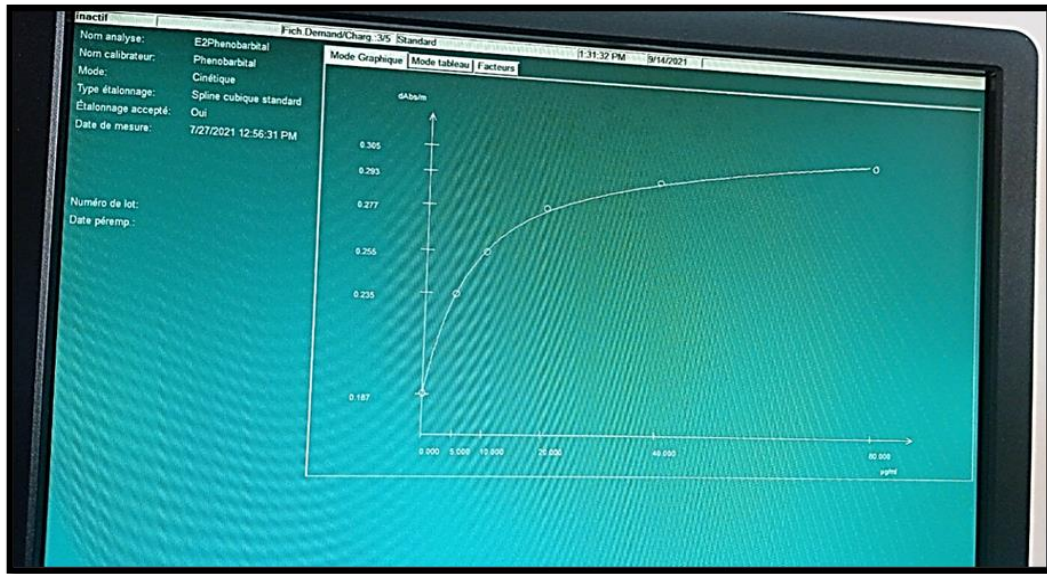


Figure 20 : Courbe d'étalonnage de l'acide valproïque

#### 4.3. Phase post-analytique

-C'est la phase d'interprétation des résultats (comparaison avec des normes).

➤ **Les valeurs de références :**

Les effets thérapeutiques, l'inefficacité, le surdosage ainsi que la toxicité à l'Acide valproïque, la Carbamazépine et au Phénobarbital sont observés aux concentrations plasmatiques suivantes :

**Tableau XV : Interprétations des concentrations plasmatiques en Acide valproïque (AVP), Carbamazépine (CBZ) et Phénobarbital (PB).**

	Inefficacité	Intervalle thérapeutique	Surdosage	Toxicité
<b>AVP</b>	<50	50-100	>100	>150
<b>CBZ</b>	<4	4-8 (en polythérapie)	>8	
	<6	6-12 (en monothérapie)	>12	
<b>PHB</b>	<15	15-40	>40	>50

## Chapitre II : Résultats



## 1. Description de la population étudiée

Les caractéristiques individuelles ainsi que les doses des médicaments antiépileptiques de l'ensemble des patients suivis sont regroupées dans le tableau suivant :

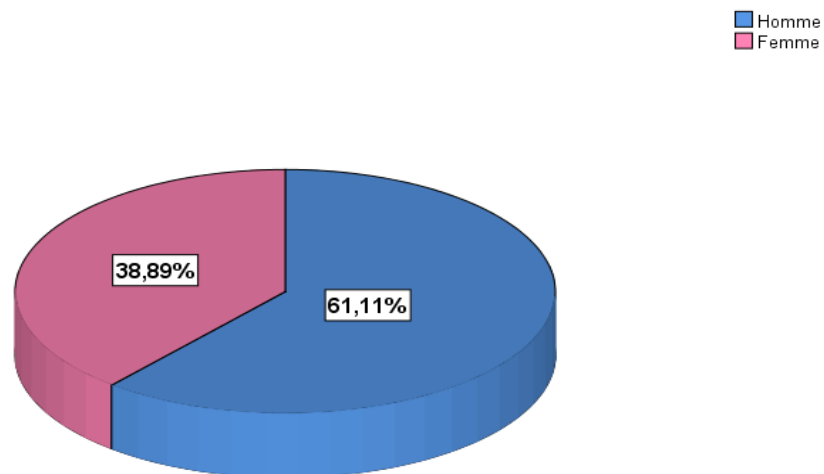
**Tableau XVI : Tableau représentatif de caractéristiques générales de la population étudiée**

Patients	Genre	Age	IMC	Dose VPA (mg/j)	Dose CBZ (mg/j)	Dose PB (mg/)	Stabilité de l'épilepsie
P01	H	66	26,96	2000			S
P02	H	18	22,14	500			S
P03	H	54	23,51	500			S
P04	H	38	21,63	250		100	NS
P05	F	71	23,38	1000			S
P06	F	48	20,94	1000			NS
P07	F	43	25,32	500			S
P08	F	23	21,03			50	S
P09	H	18	18,90	1000	800		NS
P10	H	32	30,27	500			S
P11	F	27	22,04	1000			NS
P12	F	35	23,31	500			S
P13	H	36	25,65	1000			S
P14	F	32	24,09			100	NS
P15	H	61	24,69	1000			S
P16	F	68	21,25	1000	600		S
P17	H	26	19,61		400		NS
P18	F	44	24,24		300		NS
P19	H	48	24,96	1000			S
P20	F	62	33,50	1500			S
P21	H	34	25,65	250			S

P22	H	47	27,04	1500			NS
P23	H	37	18,07			50	NS
P24	F	19	13,33	250			NS
P25	F	33	28,84	1000			S
P26	H	22	21,79		600	400	S
P27	H	23	34,02	1000			S
P28	H	31	21,71	1000			S
P29	H	22	19,59		600		S
P30	H	40	42,25	1000			S
P31	H	18	25,58		400		S
P32	H	55	29,94		400		NS
P33	H	62	34,82	1000			S
P34	H	64	23,04		600	100	S
P35	F	64	29,41		200		S
P36	F	30	27,44	1500	300		S

**H : Homme ; F : Femme ; S : Stable ; NS : Non stable**

### 1.1.Répartition des patients en fonction du genre



**Figure 21 : Répartition des patients épileptiques selon le genre.**

Notre étude est composée de 36 patients dont 22 sont du sexe masculin 61,1% contre 14 femmes 38,9% avec un sexe ratio H/F=1.57.

La répartition des patients épileptiques selon le genre est représentée dans la figure ci-dessus :

### 1.2.Répartition des patients en fonction de l'âge

La répartition des patients en tranches d'âge est représentée dans la figure ci-dessous :

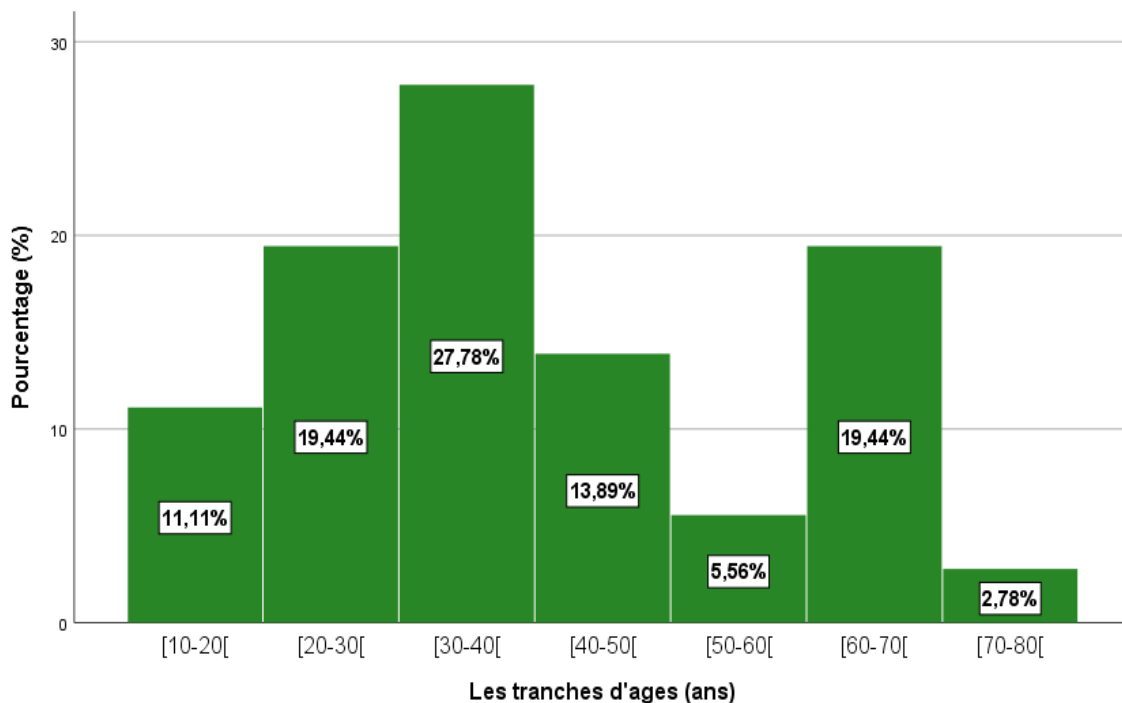


Figure 22 : Répartition des patients selon les différentes tranches d'âge

L'âge de la population étudiée varie entre 18 ans et 71 ans avec une moyenne d'âge de **40,3±16,50 ans**.

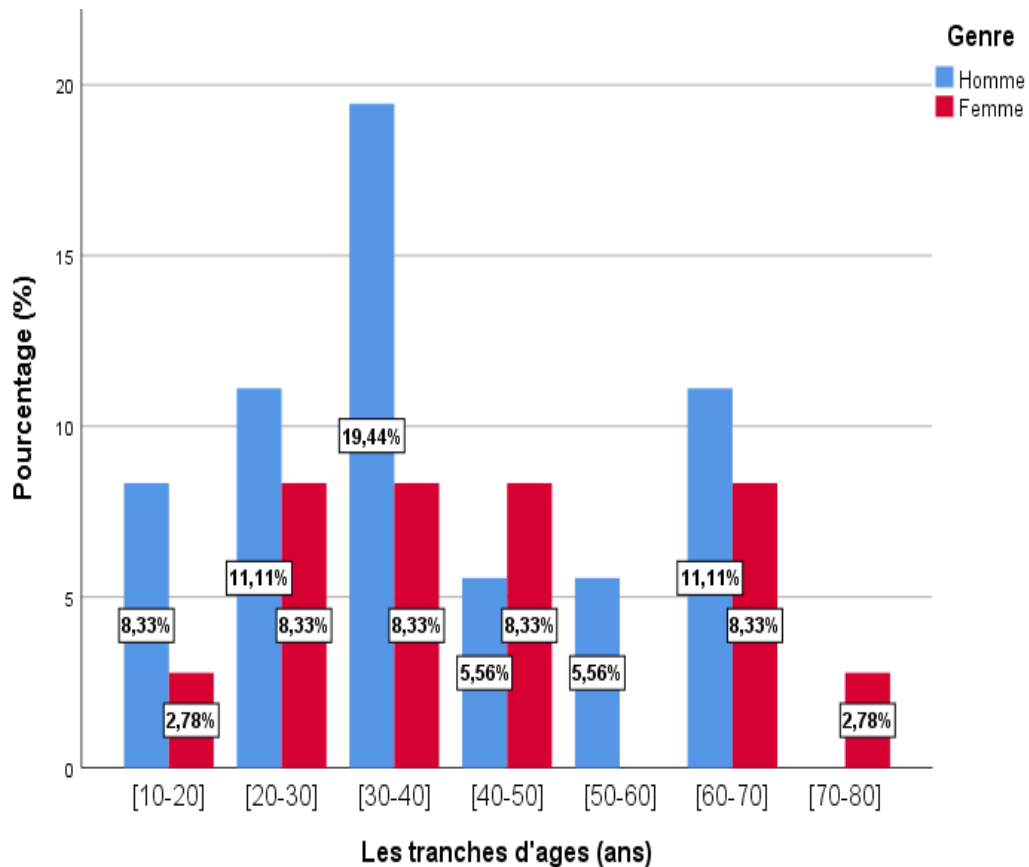
Les patients dont l'âge se situe entre [30-40] ans représente le taux le plus élevé dans notre étude avec un pourcentage de 27,78 % suivie par les tranches [20-30 ans] et [60-70 ans] à pourcentages égaux de 19,44% chacune.

- 11 patients, soit 30,55% de l'ensemble de la population un âge appartenant aux tranches [10-20] ans et [40-60] ans.

- Un patient a présenté un âge supérieur à 70 ans avec un pourcentage de 2.78%. Cette population paraît être constituée plus d'adultes que de sujets âgés.

### 1.3.Répartition des patients selon les classes d'âges et le genre

La répartition des patients selon l'âge et le genre est représentée dans la figure ci-dessous :

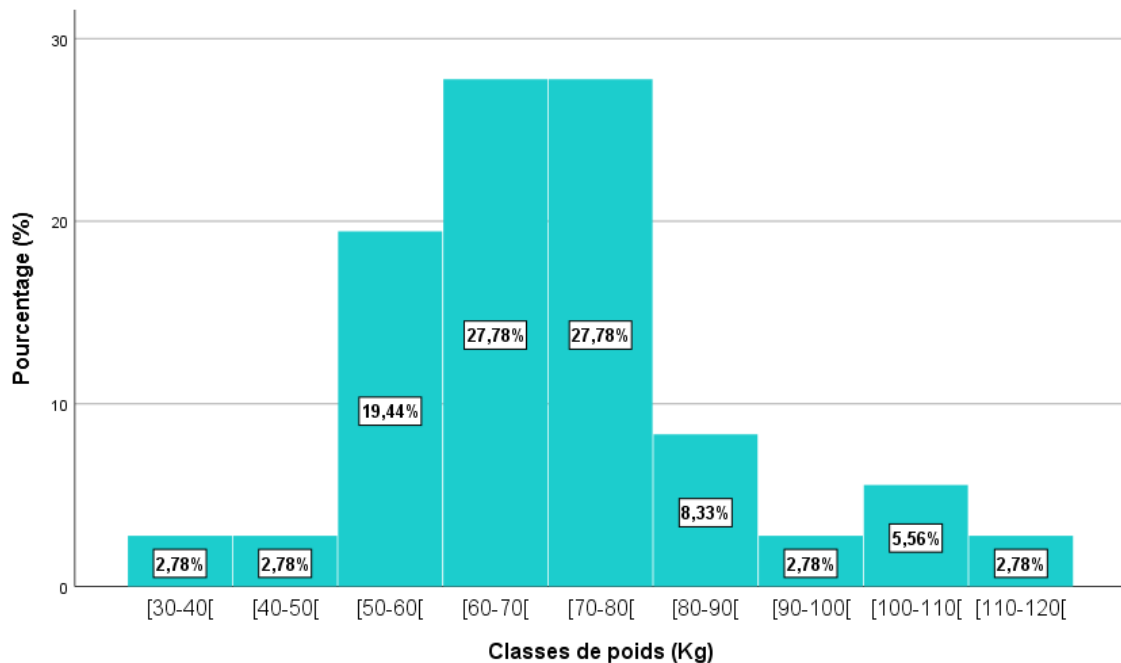


**Figure 23 : Répartition des patients en fonction du genre et les tranches d'âges.**

A partir de cette répartition, nous avons pu constater que :

- Toutes les tranches d'âges ont enregistré une prédominance masculine, à l'exception des tranches d'âges de [40-50] ans et [70-80] ans.
- La tranche d'âge [30-40] ans a enregistré le pourcentage le plus élevé 19,44% de la prédominance masculine.
- Les tranches d'âges de [40-50] ans et [70-80] ans sont les seules à avoir enregistré une prédominance féminine.

### 1.4. Répartition des patients selon le poids

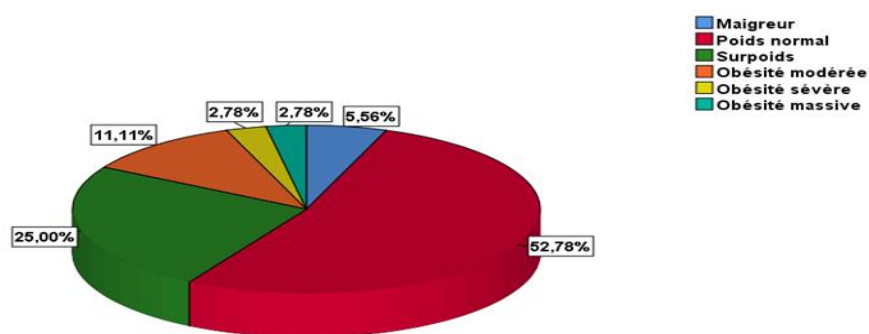


La répartition des patients selon poids est représentée dans la figure ci-dessous :

**Figure 24 : Répartition des patients selon les classes de poids.**

Le poids le plus représenté par la population étudiée est situé entre [60-70] Kg et entre [70-80] Kg, avec une moyenne pondérale de  $71,83 \pm 17,54$ .

### 1.5. Répartition des patients selon l'indice de poids moléculaire (IMC)



**Figure 25: Répartition des patients selon l'indice de masse corporelle (IMC)**

- Un peu plus de la moitié de notre population ont présenté un indice de masse corporelle normal (19 patients, soit 52.78%).
- 9 patients ont présenté un surpoids avec un taux de 25%, tandis que 6 patients avec un pourcentage total de 16,65% ont présenté entre obésité modérée 11,11%, sévère 2,78% et massive 2,78%.
- Le pourcentage de maigreur est de 5,56% pour 2 patients.

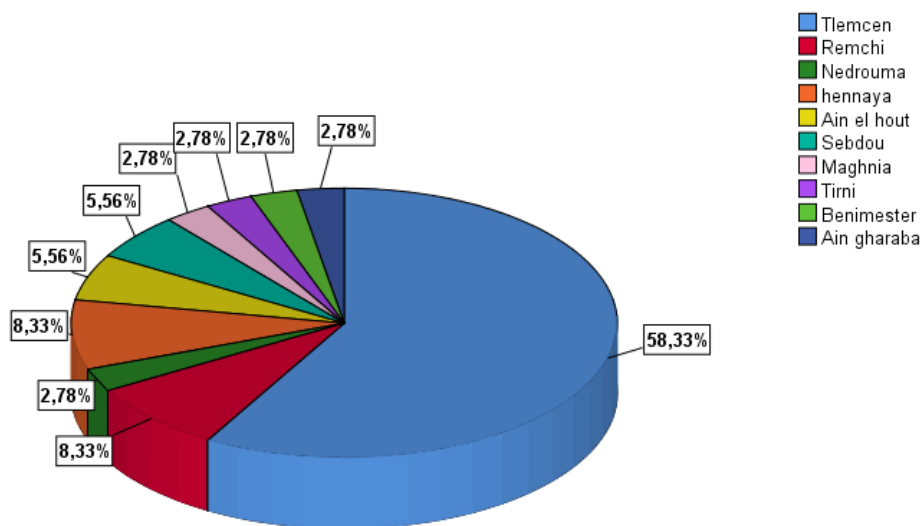


Figure 26 : Répartition des patients selon l'adresse

#### 1.5.1.1.1. Répartition des patients selon la provenance

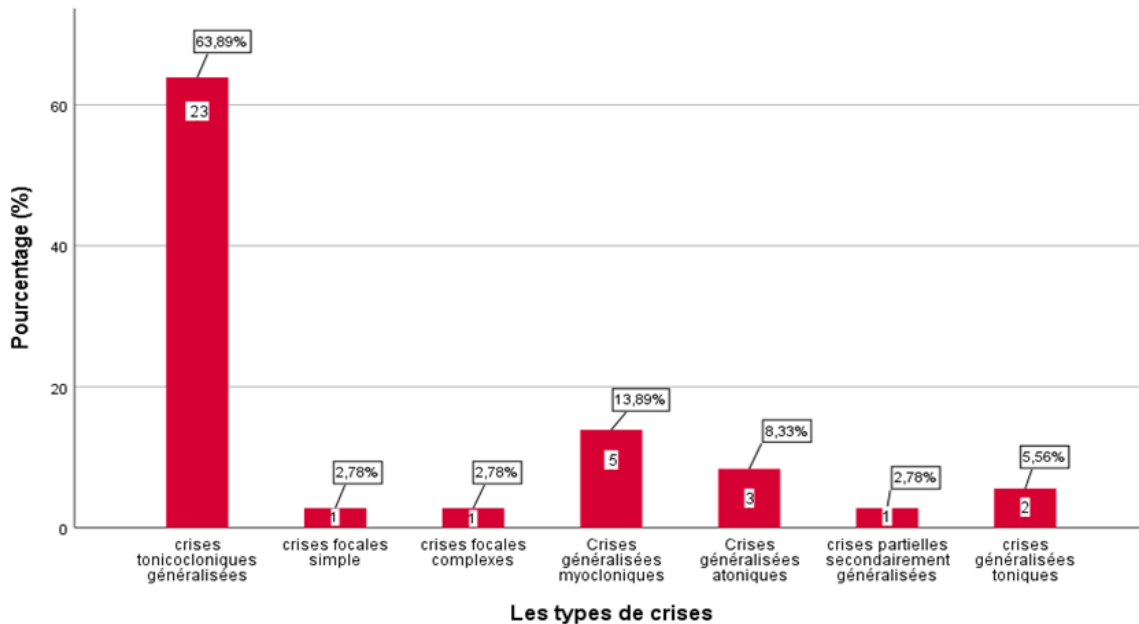
Plus de la moitié des patients épileptiques 58,33% demeurent à Tlemcen, et 41,68% des patients habitent aux environs de la ville.

## 2. Caractérisation de l'épilepsie des sujets de la population d'étude

### 2.1. Répartition des patients selon le type de crises



La répartition des patients selon le type de leurs crises épileptiques est représentée dans la figure ci-dessous :



**Figure 27 : Répartition des patients selon le type de leurs crises épileptiques.**

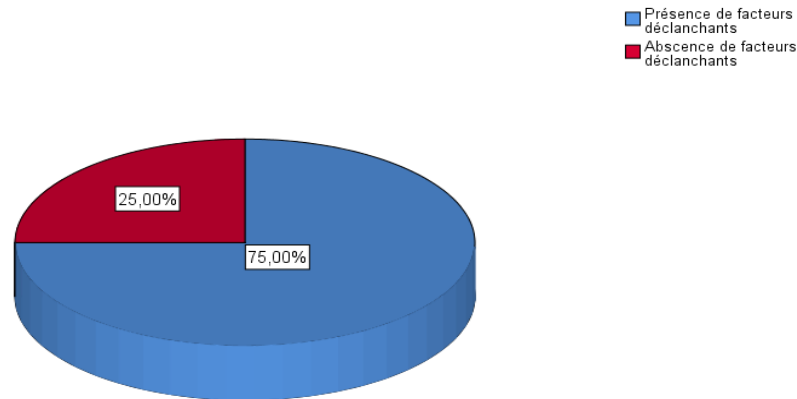
La répartition des patients selon le type de leur crises épileptiques a montré que :

- Plus de la moitié des patients (23 patients soit 63,89%) présentent des crises d'épilepsies de type tonico-cloniques généralisées.
- Un nombre de 10 patients avec un pourcentage total de 27,78% présentent des crises généralisées myocloniques (5 patients soit 13,89), atoniques (03 patient soit 8,33%) et toniques (02 patients soit 5,56%).
- Des crises partielles (simples, complexes et secondairement généralisées) sont notés chez 3 patients avec un pourcentage total de 8,34%.

Il convient ainsi de noter que le caractère généralisé des crises épileptiques est prédominant chez cette population

## **2.2.Répartition des patients selon qu'ils présentent ou non des facteurs favorisant la survenue des crises épileptiques**

La répartition des patients selon qu'ils présentent ou non des facteurs favorisant la survenue des crises épileptiques est représentée dans la figure ci-dessous :

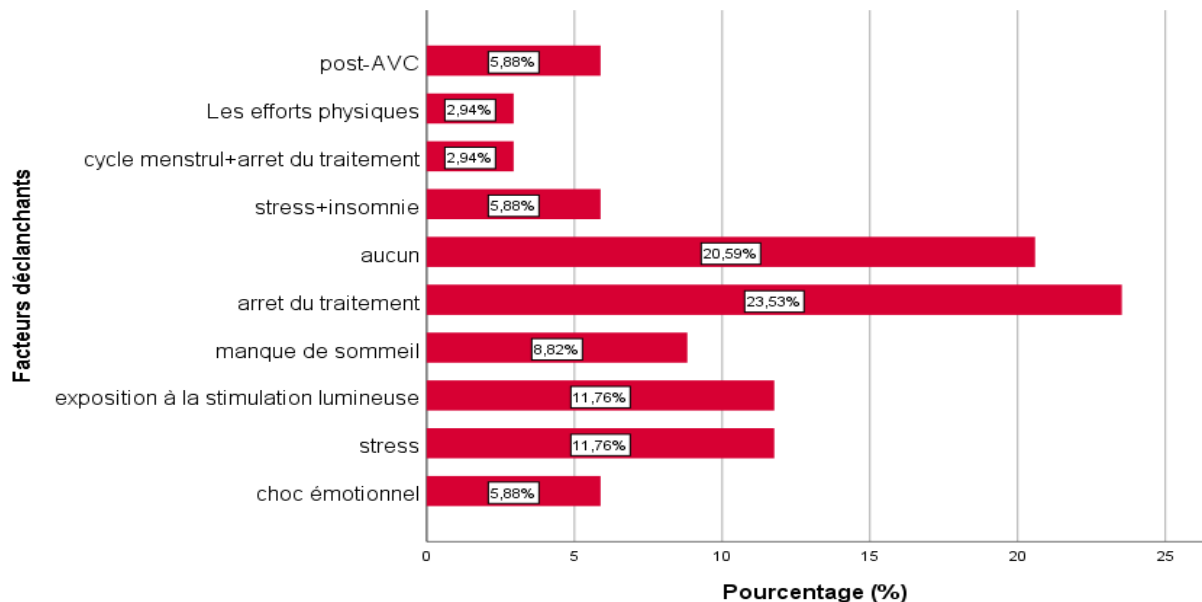


**Figure 28 : Répartition des patients qu'ils présentent ou non de facteurs favorisant la survenue de crises épileptiques.**

Les résultats de cette répartition révèlent que 75 % des patients présentent au moins un facteur favorisant le déclenchement des crises épileptiques.

### 2.3. Répartition des patients selon le type de facteurs déclenchants

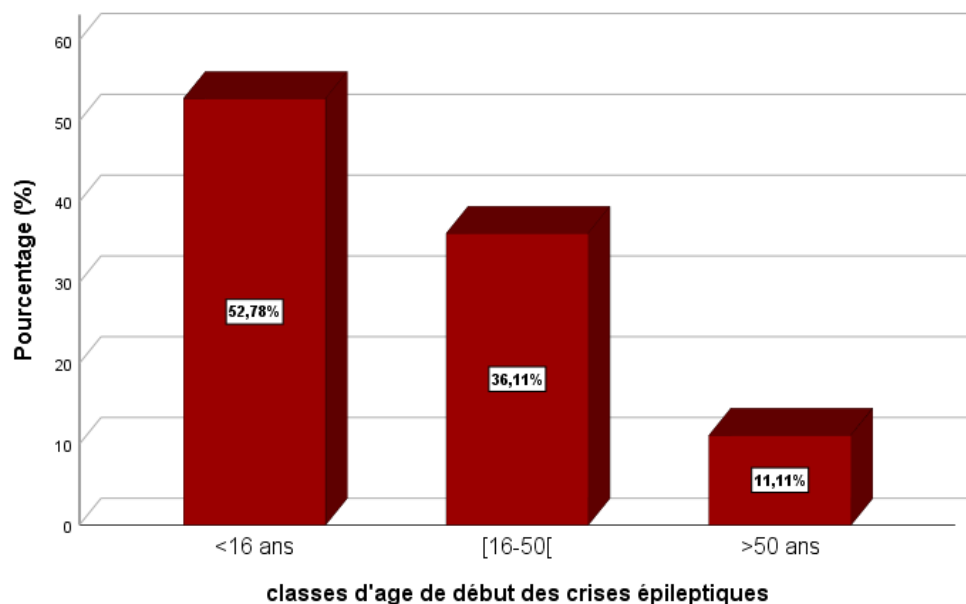
La répartition selon le type du facteur favorisant auquel sont exposés les patients épileptiques est représentée dans la figure ci-dessous :



**Figure 29 : Répartition des patients selon le type des facteurs favorisant la survenue des crises épileptiques.**

- L'arrêt du traitement représente le facteur déclenchant avec le plus haut pourcentage soit 23,53% pour 8 patients.
- Au total près de 44% des patients présentent :
  - Des habitudes quotidiennes fréquentes, entre manque de sommeil à un taux de (8,82%), exposition à des stimulants lumineux (11,76%).
  - Des facteurs psychologiques favorisant le déclenchement des crises épileptiques entre stress à un taux de (11,76%) et choc émotionnel à (5,88 %).
- 7 patients soit 20,59% ne présentent aucun facteur déclenchant.

#### 2.4.Répartition des patients selon l'âge de début des crises épileptiques

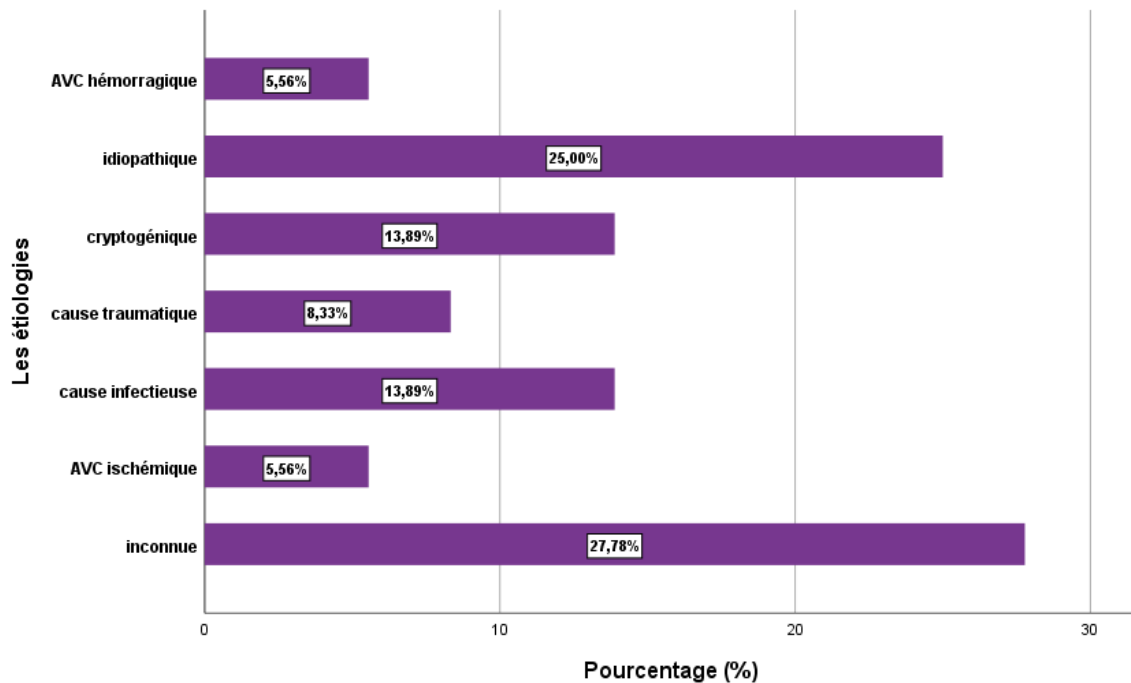


**Figure 30 : La répartition des patients selon l'âge de survenue des crises**

Cette répartition a montré que :

- Pour plus de la moitié de nos patients, l'épilepsie a été diagnostiquée avant l'âge de 16 ans (soit 52,78%), et entre 16 et 50 ans pour un taux de (36,11%).
- La survenue de l'épilepsie après l'âge de 60 ans a enregistré le taux le plus faible soit (11,11%).

### 2.5. Répartition des patients selon les étiologies

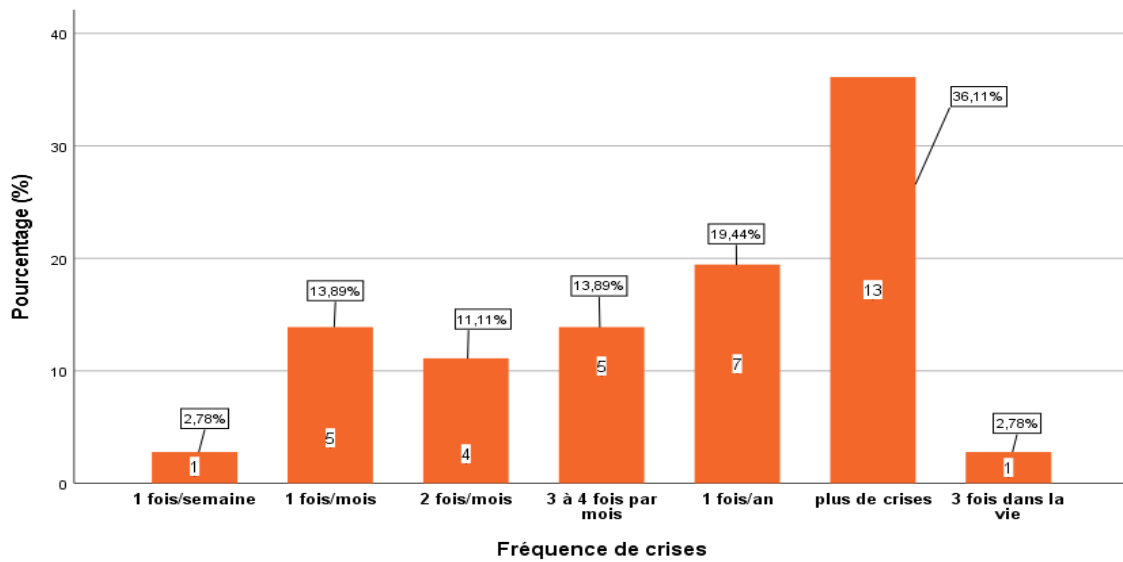


**Figure 31 : Répartition des patients selon les étiologies**

- 10 patients de la population ont une épilepsie d'origine inconnue, et 9 patients ont une épilepsie de type idiopathique.
- En se référant à la figure suivante et aux fiches de renseignement des 36 patients, on note que 4 patients d'entre eux ont une épilepsie secondaire à un AVC dont 2 AVC hémorragiques et 2 AVC ischémiques et sont âgés entre 50 et 71 ans.
- 8 patients dont 5 patients présentent des épilepsies secondaires à une cause infectieuse (méningite) et une cause traumatique (un traumatisme crânien) soit 3 patients et sont de différentes tranches d'âges.

### 2.6. Répartition des patients selon la fréquence des crises

La répartition des patients selon la fréquence des crises est représentée dans la figure ci-dessous :

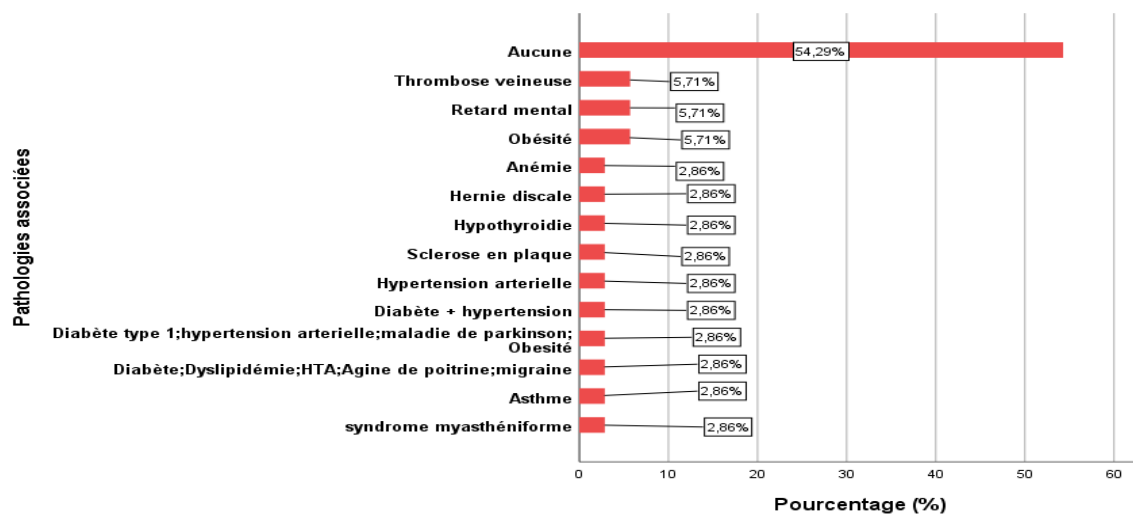


**Figure 32 : Répartition des patients selon la fréquence de crise**

13 patients avec le plus haut pourcentage soit 36,10% de la population étudiée n'ont plus de crises, alors que 7 patients avec un taux de 19,40% des font face à une crise par an.

### 2.7. Répartition des patients selon le type de pathologies associées

La répartition des patients selon les types de pathologies associées est représentée dans la figure ci-dessous :

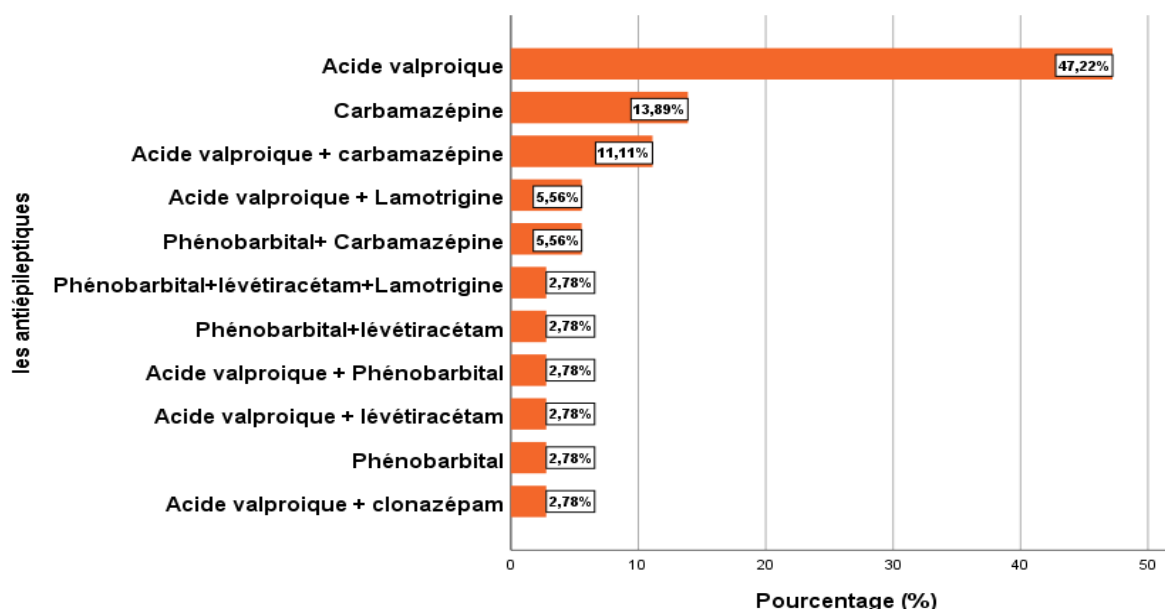


**Figure 33 : Répartition des patients en fonction des pathologies associées**

Nous constatons qu'un peu plus de la moitié des patients avec un taux de (54,29%) ne présentent aucune pathologie associée avec un effectif de 19 patients.

### 3. Traitement antiépileptique de la population d'étude

#### 3.1.Répartition des patients selon les types d'antiépileptiques



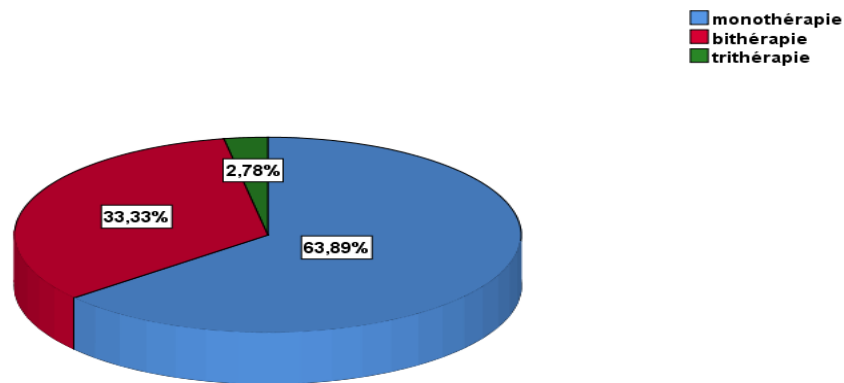
**Figure 34 : Répartition des patients épileptiques selon le traitement**

Les patients sont traités par : Acide valproïque, Carbamazépine, Phénobarbital en monothérapie ou en polythérapie (des associations entre ces molécules de première génération déjà citées ou avec des molécules de deuxième génération, fréquemment la Lamotrigine et le Lévitiracétam et à un degré moindre la Clonazépam.

- Près de la moitié des patients sont sous Acide valproïque avec un pourcentage de 47,22% et un effectif de 17 patients, vient en second lieu la Carbamazépine avec un taux de 13,89%.
- L'association prédominante dans la population étudiée est la Carbamazépine + Acide valproïque avec un pourcentage de 11,11% et un effectif de 4 patients.

### 3.2. Répartition des patients selon le type de thérapie

La répartition des patients selon la mono ou polythérapie des patients est représentée dans la figure ci-dessous :



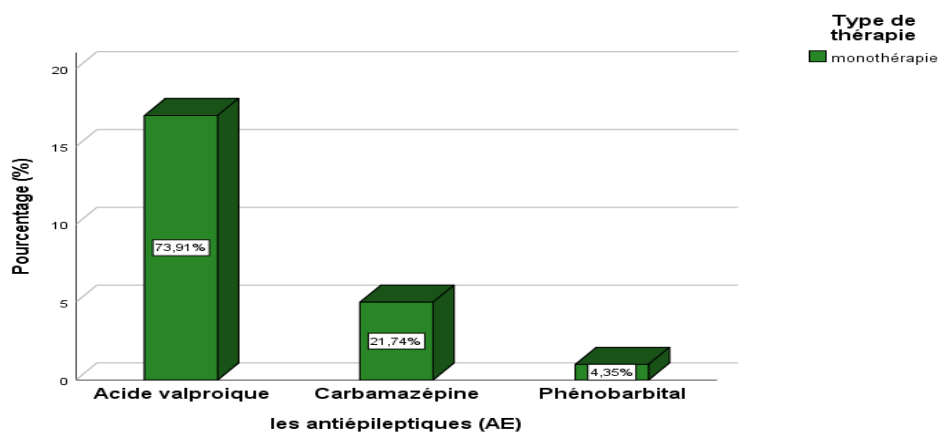
**Figure 35 : Répartition des patients selon le type de thérapie**

Suite à cette répartition, il convient de noter que :

- Une polythérapie (bithérapie et trithérapie) des MAE est utilisé pour le contrôle de plus d'un tiers des patients de la population étudiée (36,11%).
- Plus de la moitié des patients (63,89%) sont soumis à une monothérapie des MAE.

### 3.3. Répartition des patients sous monothérapie selon la spécialité pharmaceutique

La répartition des patients sous monothérapie AE selon la spécialité pharmaceutique est représentée la figure suivante:

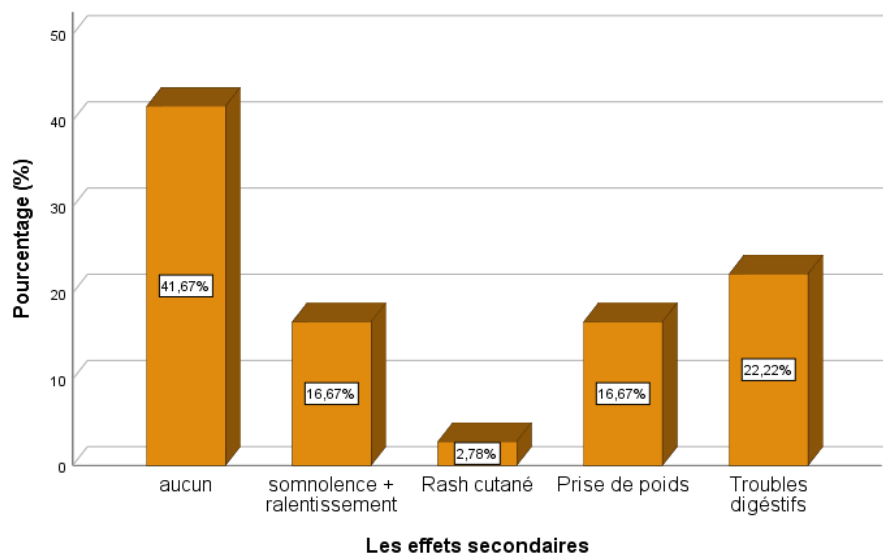


**Figure 36 : Répartition des patients sous monothérapie selon la spécialité pharmaceutique**

- Les patients traités par l'Acide valproïque en monothérapie constituent à eux seuls 73,91% de l'ensemble des patients épileptiques étudiés.
- La Carbamazépine vient en second lieu avec un pourcentage de 21,74%.
- Un patient (soit 4,35%) est traité par le Phénobarbital en monothérapie.

### 3.4.Répartition des patients selon les types d'effets secondaires

La répartition des patients selon les effets indésirables est représentée dans la figure suivante :



**Figure 37 : Répartition des patients selon les types d'effets secondaires**

Les patients qui ont développé des effets secondaires présentent un taux de 58,34% (soit 21 patients) de la population étudiée.

- Les effets secondaires cliniques les plus fréquemment notifiés chez ces patients sont : les troubles digestifs, la prise de poids, Somnolence et ralentissements respectivement aux pourcentages suivants : 22,22%, 16,67%, 16,67%.
- Près de la moitié des patients ne présentent aucun effet secondaire clinique avec un pourcentage de 41,67% soit 15 patients
- 01 patient a présenté un rash cutané avec un taux de 2,78%.



### 3.5. Répartition des patients selon la stabilisation ou non de la maladie

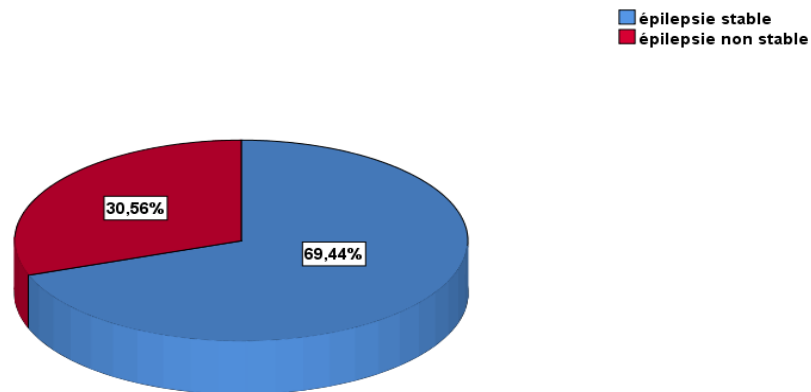


Figure 38 : répartition des patients en fonction de la stabilisation de l'épilepsie

La maladie est stable pour 69,44% des patients.

### 3.6. Répartition des patients selon la durée du traitement en général

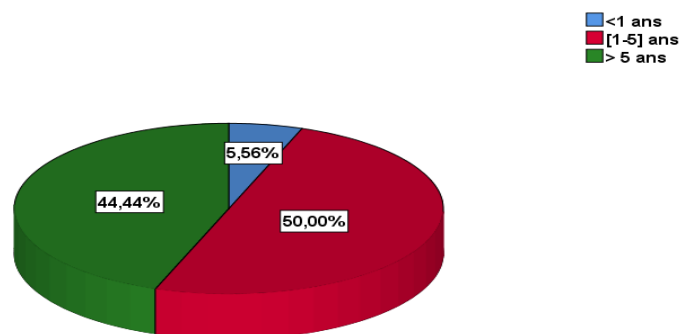
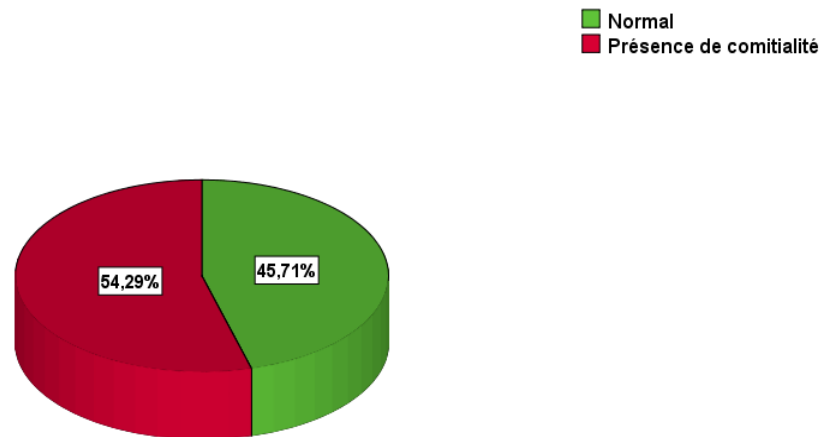


Figure 39 : Répartition des patients selon la durée du traitement en général

La durée du traitement est de 1 à 5 ans pour la moitié des patients 50% (soit 18 patients), plus de 5 ans pour 44% d'entre eux (soit 16 patients) et moins de 1 an pour 5% des patients (soit 2 patients).

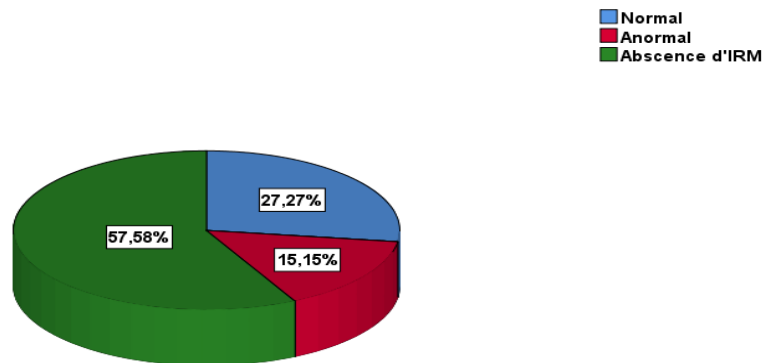
### 3.7.Répartition de l'activité électrique cérébrale des patients en fonction de l'EEG



**Figure 40 : Répartition de l'activité électrique cérébrale des patients en fonction de l'EEG**

- 54,29% des malades ont un enregistrement d'EEG anormal.
- Près de la moitié des patients présentent un EEG stable.

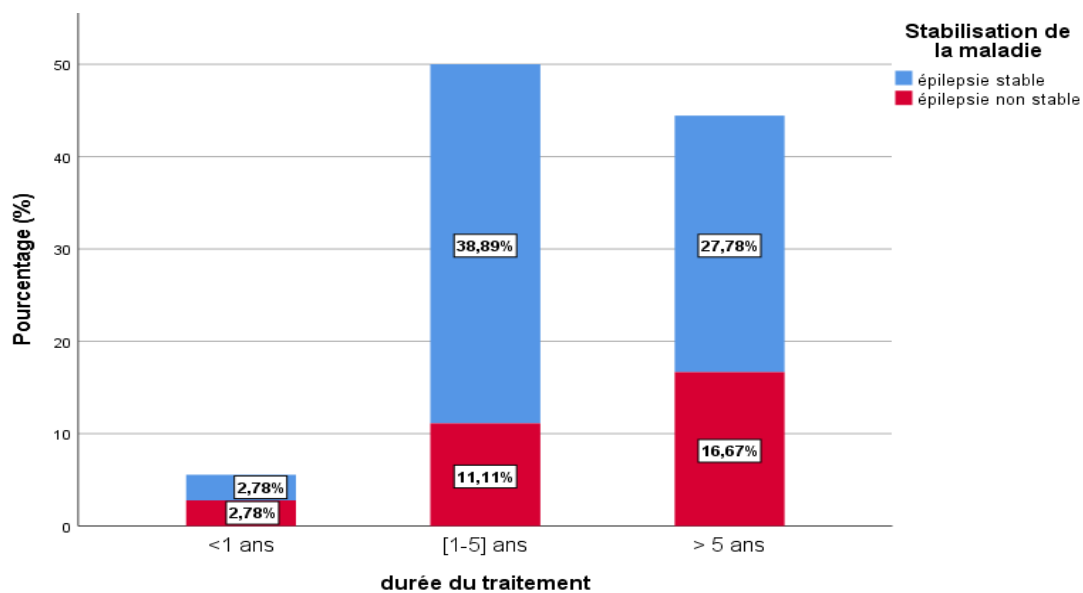
### 3.8. Répartition en fonction de l'IRM :



**Figure 41 : Répartition des patients selon l'IRM**

- 15,15% des patients présente une IRM anormale et 27,27% ont une IRM normale, le reste (57,58%) n'ont pas fait d'IRM.

### 3.9. Répartition des patients selon la stabilisation de la maladie et la durée du traitement

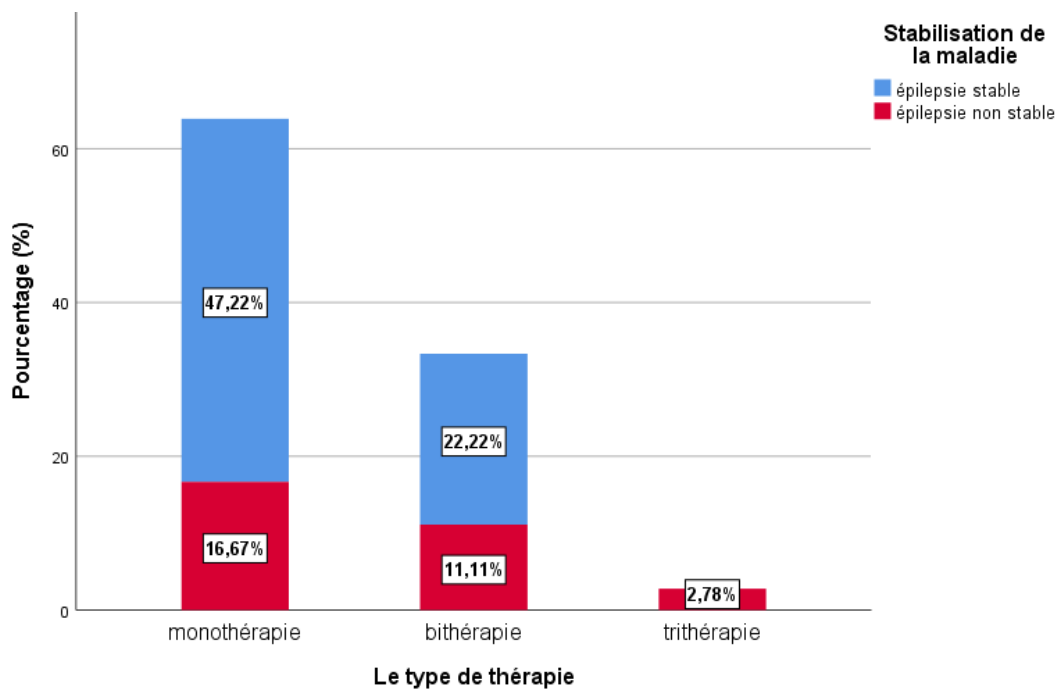


**Figure 42 : répartition des patients en fonction de la durée du traitement et la stabilisation de la maladie.**

- Les épileptiques dont la durée de traitement est plus de 5 ans et qui sont stabilisés sont d'un effectif de 10 patients soit 27,78%.
- Les épileptiques dont la durée de traitement est plus de 5 ans et qui sont non stabilisés sont d'un effectif de 6 patients soit 16,67%.
- Pour 50% des patients la durée du traitement varie de 1 à 5 ans dont 38,89% d'entre eux ont une épilepsie stable.
- Il n'existe pas de différence de stabilité pour les patients dont la durée de traitement est inférieure à 1 an présentent un même pourcentage de 2,78% ont une épilepsie est stable et non stable.

#### 4. Evolution clinique de la maladie

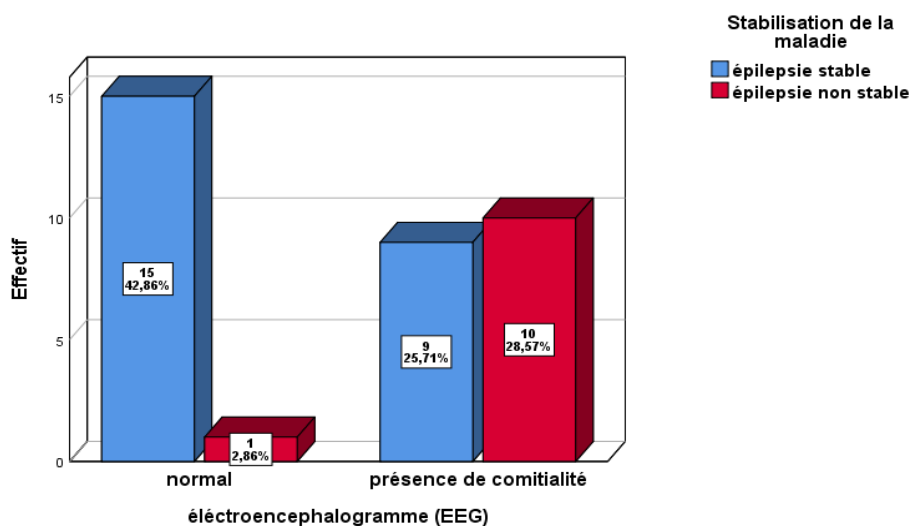
##### 4.1.Répartition des patients selon la stabilisation de la maladie et le type de thérapie



**Figure 43 : répartition des patients en fonction du type de thérapie et la stabilisation de la maladie.**

47,22% des patients sous monothérapie sont stabilisés, 22,22% des patients sous bithérapie sont stables. Aucune stabilité n'est observée chez les patients sous polythérapie.

#### 4.2. Répartition des patients en fonction de l'électroencéphalogramme (EEG) et la stabilisation de l'épilepsie :



**Figure 44 : Répartition des patients en fonction de l'enregistrement électroencéphalogramme (EEG) et la stabilisation de l'épilepsie**

Parmi les patients présentant un enregistrement d'EEG pathologique (présence de comitialité), 25,71% sont stables et 28,57% sont instables avec un effectif total de 19 patients.

#### 4.3. Répartition des patients en fonction de la dose des médicaments antiépileptiques :

Les patients sous Acide valproïque sont répartis en trois groupes, ceux sous Phénobarbital et Carbamazépine en deux groupes en fonction de la dose administrée.

**Tableau XVII : Répartition des malades en fonction de la dose journalière d'Acide valproïque (mg/jour).**

<i>Dose (mg/jour)</i>	<i>&lt;500</i>	<i>500-1000</i>	<i>≥1500</i>
<i>Pourcentage (%)</i>	8,4%	52,8%	8,4%
<i>Nombres de patients</i>	3	19	3
<i>Total</i>		25	

Parmi les 25 patients sous Acide valproïque, 3 ne dépassent pas les 500 mg/jour et 19 autres reçoivent une dose entre 500 et 1000 mg/jour. La dose dépasse les 1500 mg/jour pour les 3 patients restants.

**Tableau XVIII : Répartition des patients en fonction de la dose journalière du Phénobarbital (mg/jour)**

<i>Dose (mg/jour)</i>	<i>&lt;100</i>	<i>100-200</i>	<i>400</i>
<i>Pourcentage (%)</i>	<b>2,8</b>	<b>8,3</b>	<b>2,8</b>
<i>Nombres de patients</i>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>1</b>
<i>Total</i>	<b>5</b>		

- 05 patients traitent par le Phénobarbital dont 3 reçoivent une dose journalière de 100 et 200 mg/jr.
- Parmi les 2 patients restants, 1 patient reçoit une dose ne dépassant pas 100 mg/Kg/jr, et 1 autre reçoit une dose journalière de 400 mg/Kg/jr.

**Tableau XIX : Répartition des patients en fonction de la dose journalière de la Carbamazépine (mg/jour)**

<i>Dose (mg/Kg/jour)</i>	<i>200</i>	<i>300-600</i>	<i>800</i>
<i>Pourcentage (%)</i>	<b>2,8%</b>	<b>25%</b>	<b>2,8%</b>
<i>Nombres de patients</i>	<b>1</b>	<b>9</b>	<b>1</b>
<i>Total</i>	<b>11</b>		

- 11 patients soit 30,6% traitent par la Carbamazépine dont 09 (25%) reçoivent une dose journalière entre 300-600 mg/kg/jr.
- Parmi les 02 patients restants, 01 patient reçoit une dose de 200 mg/Kg/jr, et 1 autre reçoit une dose journalière de 800 mg/Kg/jr.

## 5. Paramètres biologiques

Tableau XX : Résultats des bilans hépatiques chez les patients épileptiques (UI/L).

<i>Patients</i>	<i>Genre</i>	<i>ASAT</i>	<i>ALAT</i>	<i>PAL</i>
<i>P01</i>	H	23	12	144
<i>P02</i>	H	25	13	61
<i>P03</i>	H	29	20	74
<i>P04</i>	H	35	26	100
<i>P05</i>	F	26	12	90
<i>P06</i>	F	15	12	76
<i>P07</i>	F	30	64	126
<i>P08</i>	F	20	20	57
<i>P09</i>	H	22	15	64
<i>P10</i>	H	24	16	89
<i>P11</i>	F	17	22	113
<i>P12</i>	F	24	13	101
<i>P13</i>	H	35	13	102
<i>P19</i>	H	15	17	90
<i>P21</i>	H	31	16	76

ASAT (TGO)= Aspartate aminotransférases

ALAT (TGP)= Alanine aminotransférases

Parmi les 15 bilans hépatiques disponibles sur 36, 1 patient présente une activité Phosphatase alcaline élevée.

## 6. Dosage plasmatique des antiépileptiques

Selon les normes du laboratoire de toxicologie du CHU de Tlemcen, les intervalles thérapeutiques des concentrations sériques des trois antiépileptiques concernés (Acide valproïque, Carbamazépine et Phénobarbital) ainsi que les valeurs de sous-dosage, surdosage et toxicité correspondantes sont comme suit :

- **Acide valproïque :**
  - Intervalle thérapeutique : [50-100] mg/l.
  - Sous-dosage : <50 mg/l
  - Surdosage : >100 mg/l
  - Toxicité : >150µg/ml
- **Carbamazépine :**
  - Intervalle thérapeutique : [6-12] mg/l prise seule et [4-8]mg/l en association.
  - Sous dosages : < 6 mg/l prise seule et < 4 mg/l en association.
  - Surdosage : >12 mg/l prise seule et >6 mg/l en association.
- **Phénobarbital :**
  - **Intervalle thérapeutique : [15-30]mg/l**
  - **Sous-dosage : < 15 mg/l**
  - **Surdosage : > 30 mg/l**
  - **Toxicité : > 50 mg/l.**

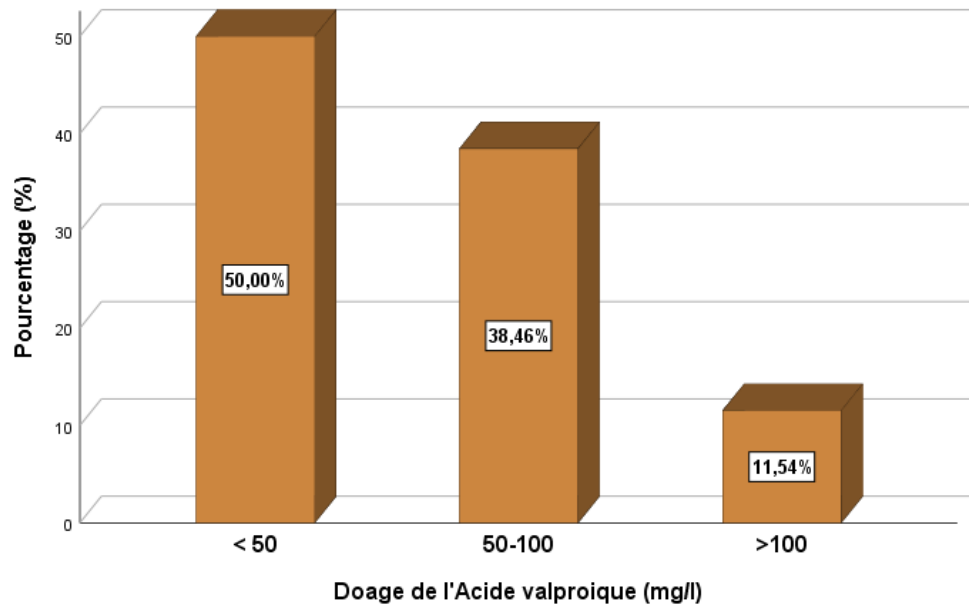
Tableau XXI : Résultats des dosages plasmatiques des antiépileptiques (mg/l)

<i>Patients</i>	<b>Dosage de l'AVP (mg/l)</b>	<b>Dosage de CBZ (mg/l)</b>	<b>Dosage du PB (mg/l)</b>
<i>P01</i>	121		
<i>P02</i>	10		
<i>P03</i>	13		
<i>P04</i>	0,1		30,70
<i>P05</i>	81		
<i>P06</i>	101		
<i>P07</i>	65		
<i>P08</i>			28,40
<i>P09</i>	21	5,70	
<i>P10</i>	2		



<i>P11</i>	40		
<i>P12</i>	1		
<i>P13</i>	42		
<i>P14</i>			28
<i>P15</i>	82		
<i>P16</i>	51	9,10	
<i>P17</i>		6,80	
<i>P18</i>		9,48	
<i>P19</i>	60		
<i>P20</i>	9		
<i>P21</i>	40		
<i>P22</i>	29		
<i>P23</i>			0,6
<i>P24</i>	34		
<i>P25</i>	1		
<i>P26</i>		5,48	34,80
<i>P27</i>	76		
<i>P28</i>	50		
<i>P29</i>		5,50	
<i>P30</i>	50		
<i>P31</i>	52	6,21	
<i>P32</i>	44	6,21	
<i>P33</i>	60		
<i>P34</i>		11,60	35,10
<i>P35</i>		0,5	
<i>P36</i>	80	10,50	

### 6.1. Dosage plasmatique de l'acide valproïque

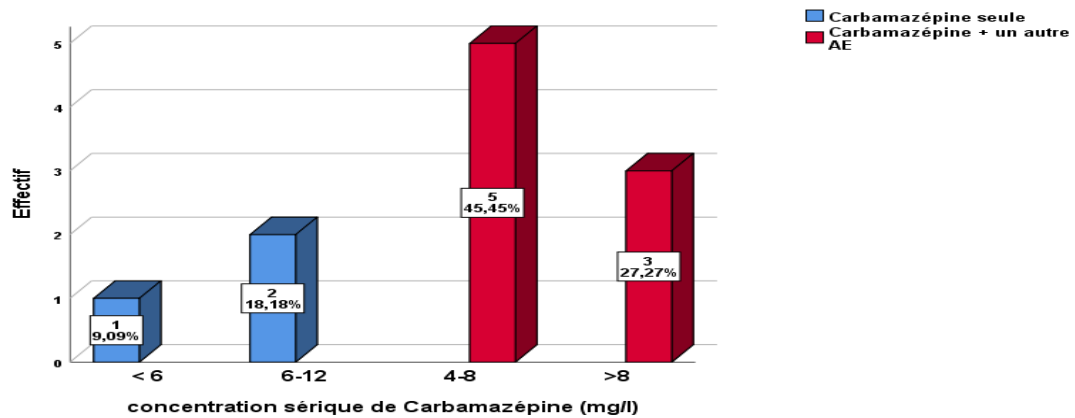


**Figure 45 : Répartition des concentrations plasmatiques de l'Acide valproïque selon l'intervalle thérapeutique**

Les patients sont répartis en trois groupes en fonction de leurs concentrations plasmatiques :

- 50% des patients ont des concentrations plasmatiques inférieures à 50 mg/l.
- 38,46% des patients ont des concentrations plasmatiques comprises dans l'intervalle thérapeutique [50-100] mg/l.
- 11,54% des patients ont des concentrations plasmatiques supérieures à 100 mg/l.

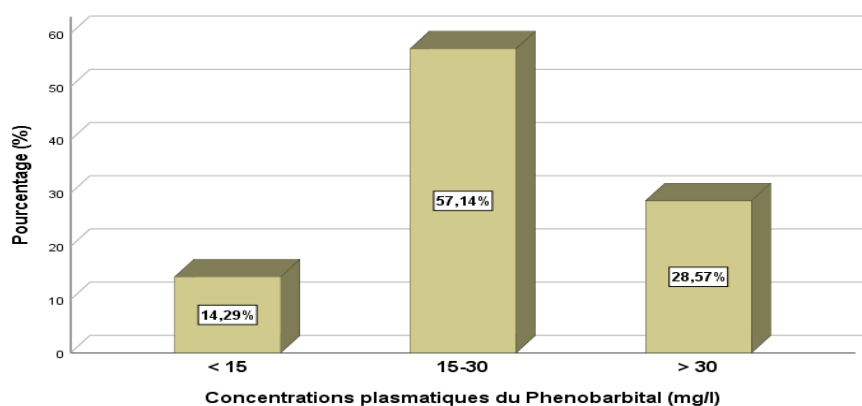
### 6.2. Dosage plasmatique de la Carbamazépine



**Figure 46 : Répartition des valeurs selon l'intervalle thérapeutique de la Carbamazépine seule et en association.**

- Chez les 45% de patients sous Carbamazépine seule, 27% ont des concentrations plasmatiques situées dans l'intervalle thérapeutique [6-2] mg/l.
- Pour les 54% des patients sous Carbamazépine en bithérapie, 36% ont des concentrations plasmatiques situées dans l'intervalle thérapeutique [4-8] mg/l.

### 6.3. Dosage plasmatique du Phénobarbital

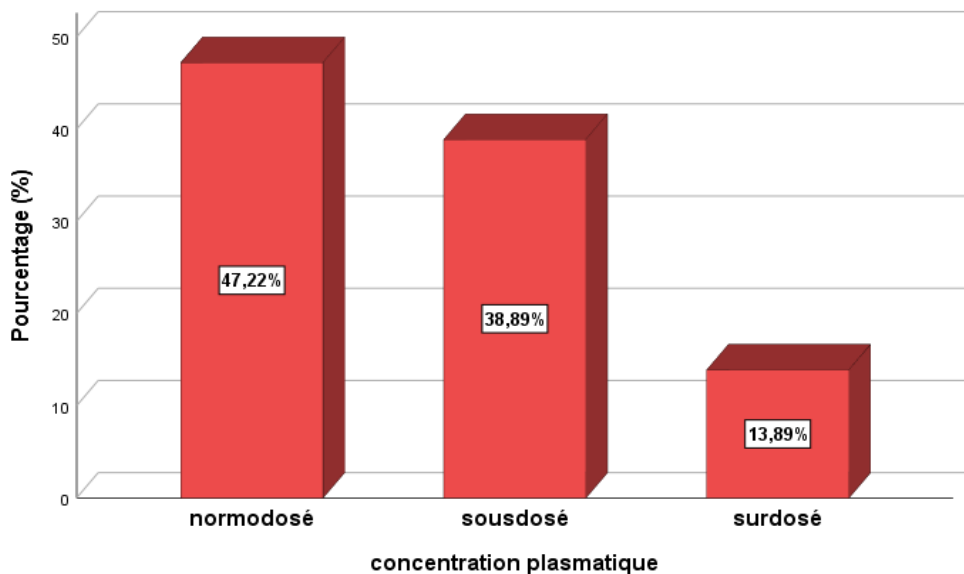


**Figure 47 : Répartition des concentrations plasmatiques du Phénobarbital selon l'intervalle thérapeutique**

Les patients sous Phénobarbital sont répartis en trois groupes en fonction de leurs concentrations plasmatiques :

- 14,29% des patients sont en sous dosage avec des concentrations plasmatiques inférieures à 15 mg/l.
- 27% des patients ont des concentrations plasmatiques comprises dans l'intervalle thérapeutique [15-30] mg/l.
- 28,57% des patients sont en surdosage avec des concentrations plasmatiques supérieures à 30 mg/l.

#### 6.4. Répartition des patients en fonction de la concentration plasmatique des



**antiépileptiques :**

**Figure 48 : Répartition des patients en fonction des concentrations plasmatiques des antiépileptiques**

- On note que 38,89% des patients sont sous-dosés et 13,89% surdosés.

### 6.5. Répartition des concentrations plasmatiques en fonction des tranches d'âges :

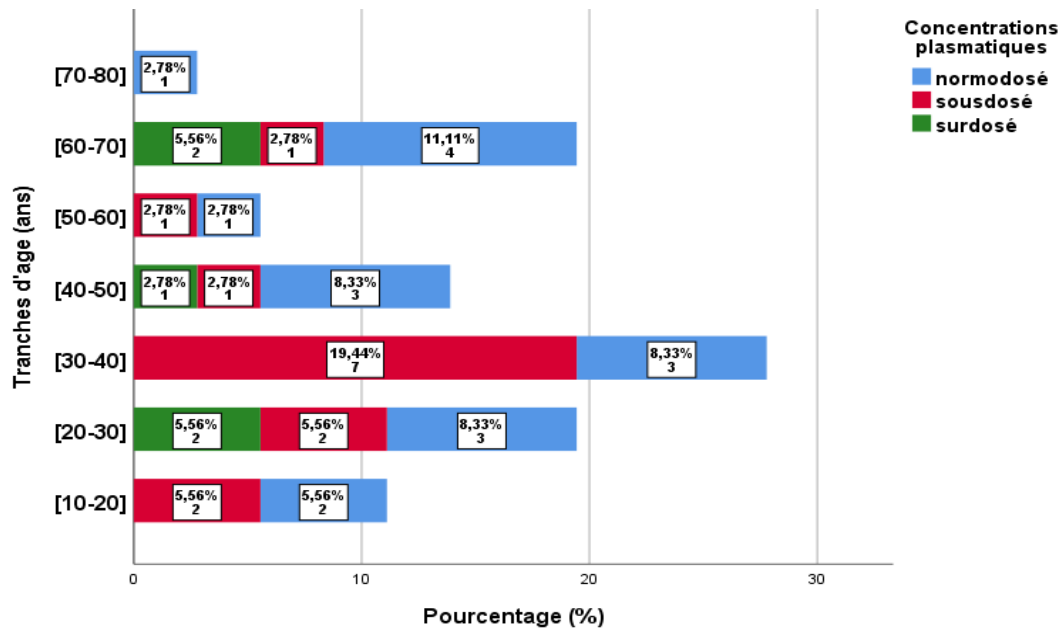


Figure 49: répartition des concentrations plasmatiques en fonction de l'âge.

- Parmi les 38,9% des patients sous-dosés, 19,44% ont un âge entre 30 ans et 40 ans.

### 6.6. Répartition des patients en fonction des concentrations plasmatiques et la stabilité de l'épilepsie :

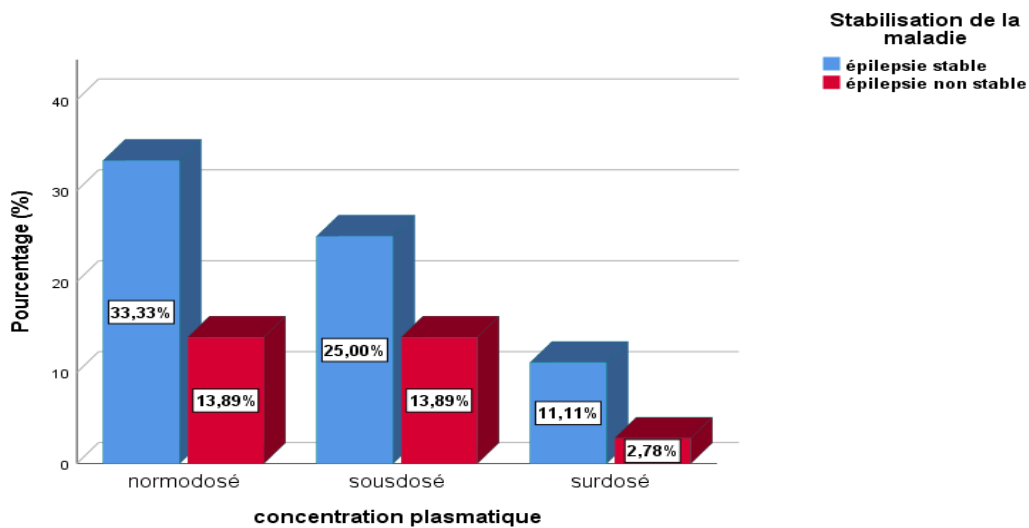


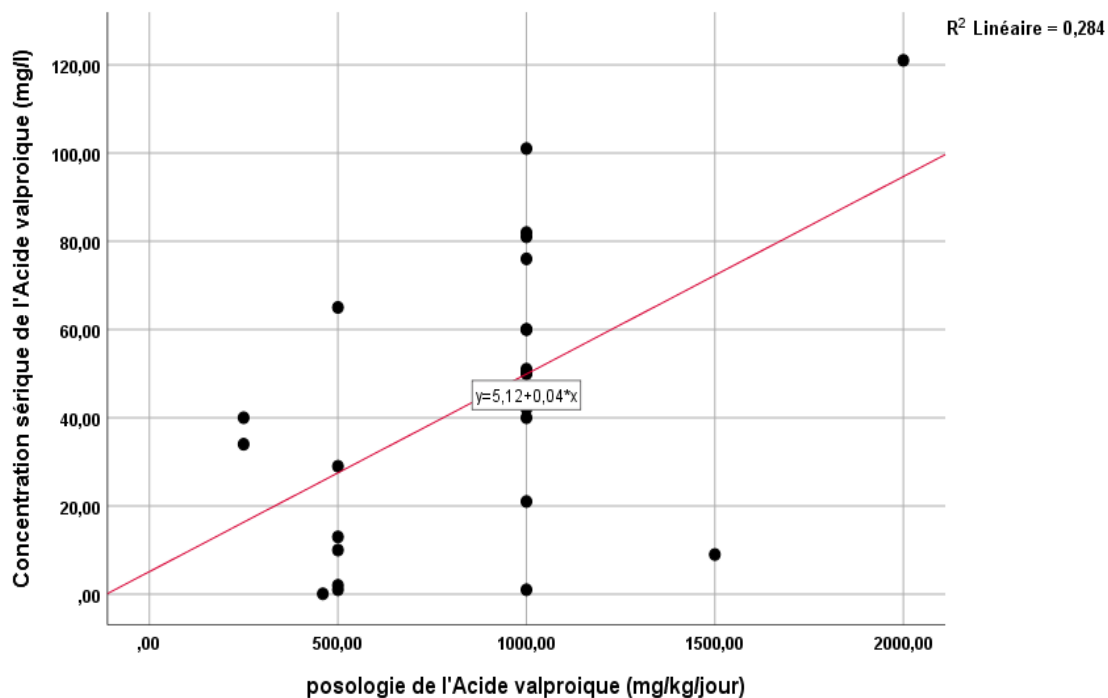
Figure 50 : Répartition des patients en fonction des concentrations plasmatiques et la stabilité de l'épilepsie

- Parmi 47,22% des patients normodosés 33,33% sont stables, contre 25% des sous dosés et 11,11% des surdosés.

## 7. Etude de corrélation entre les posologies et les concentrations obtenues de chaque antiépileptique :

### 7.1. Etude de corrélation entre les posologies et les concentrations plasmatiques d'acide valproïque obtenues chez l'adulte

L'étude de corrélation entre les posologies administrées d'Acide valproïque chez l'adulte et les concentrations sériques obtenues est représentée dans la figure ci-dessous :

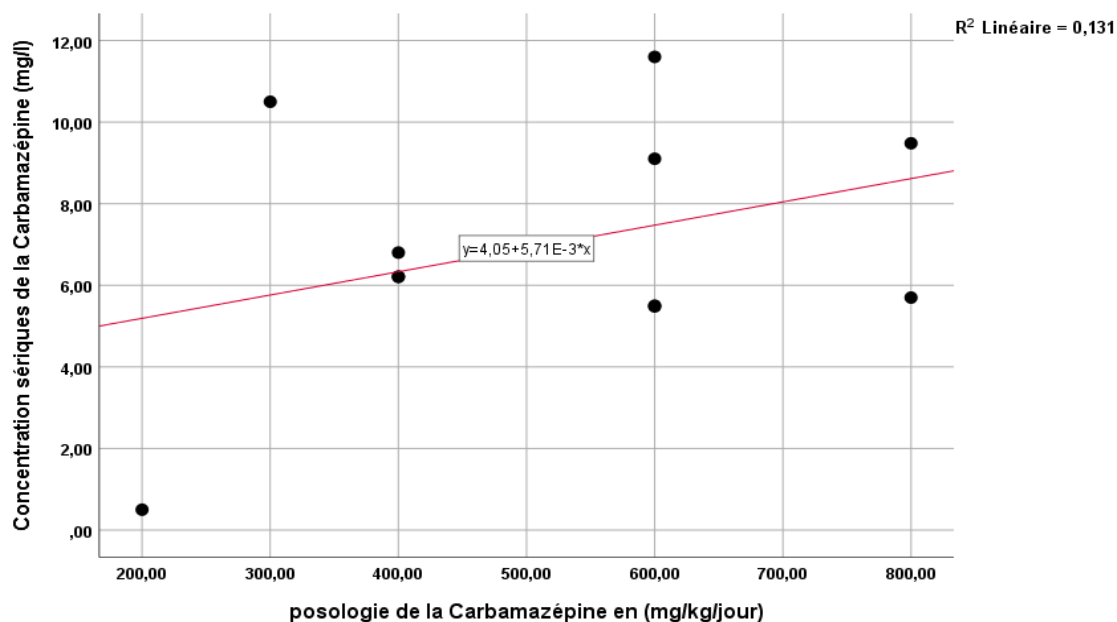


**Figure 51 : Etude de corrélation entre les posologies et les concentrations plasmatiques d'acide valproïque obtenues chez l'adulte**

L'étude de corrélation entre les posologies administrées de l'Acide valproïque chez l'adulte et les concentrations sériques obtenues a donné un coefficient de corrélation ( $R^2 = 0,284 < 1$ ) donc il existe une très faible corrélation entre les deux variables (les posologies et les concentrations sériques d'Acide valproïque obtenues).

### 7.2. Etude de corrélation entre les posologies et les concentrations de Carbamazépine

L'étude de corrélation entre les posologies administrées de la Carbamazépine chez l'adulte et les concentrations sériques obtenues est représentée dans la figure ci-dessous :

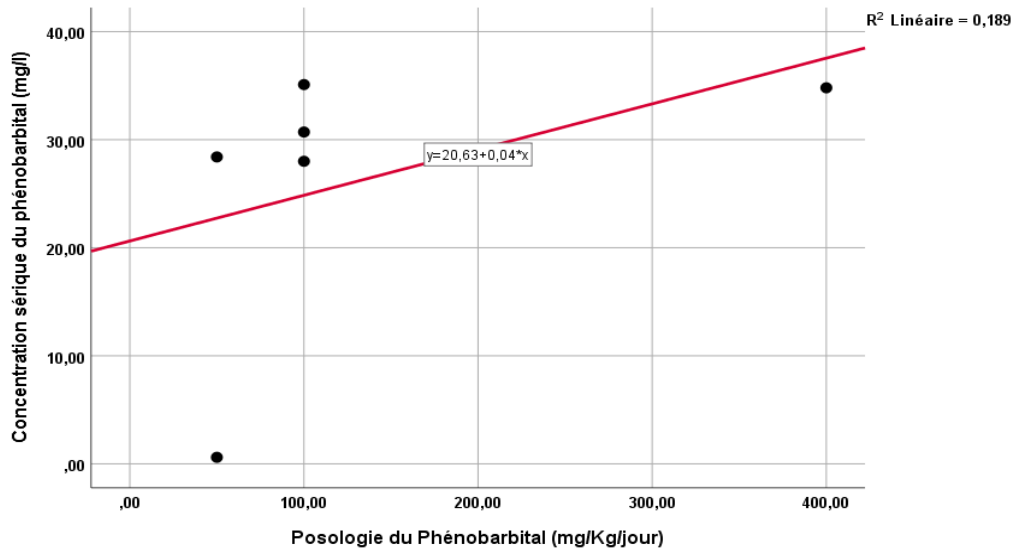


**Figure 52 : Etude de la corrélation entre les posologies et les concentrations de Carbamazépine obtenues**

L'étude de corrélation entre les posologies administrées de Carbamazépine chez l'adulte et les concentrations sériques obtenues a donné un coefficient de corrélation ( $R^2 = 0,131 \ll 1$ ) donc il existe une très faible corrélation entre les posologies et les concentrations sériques de Carbamazépine obtenues.

### 7.3. Etude de corrélation entre les posologies et les concentrations de Phénobarbital

L'étude de corrélation entre les posologies administrées de Phénobarbital chez l'adulte et les concentrations sériques obtenues est représentée dans la figure ci-dessous :



**Figure 53 : Etude de la corrélation entre les posologies et les concentrations de Carbamazépine obtenues**

L'étude de corrélation entre les posologies administrées de Phénobarbital chez l'adulte et les concentrations sériques obtenues a donné un coefficient de corrélation ( $R^2=0,189 \ll 1$ ) donc il existe une très faible corrélation entre les posologies et les concentrations de Phénobarbital obtenues.



## Chapitre III : Discussion



L'épilepsie est la pathologie neurologique la plus fréquemment rencontrée dans le monde, après les céphalées.

La prise en charge thérapeutique de l'épilepsie est principalement pharmacologique, basée sur les données électro cliniques et le dosage plasmatique.

Il n'est pas question d'une simple mise en place ou non du traitement, mais aussi d'intégrer toutes les problématiques de la personne, son histoire personnelle vis-à-vis de l'épilepsie, son équilibre professionnel et familial, ses désirs à venir tel celui de la maternité, et avant tout sa tolérance vis-à-vis du traitement choisi.

## 1. Discussion des résultats

### 1.1. Données épidémiologiques

- C'est une étude de type descriptive prospective sur une population de 36 patients diagnostiqués comme épileptiques, au centre des consultations spécialisées de neurologie du CHU de Tlemcen. L'âge des patients varie entre 18 et 70 ans, avec une moyenne d'âge de **40,3±16,50ans**.
- En ce qui concerne les données sociodémographiques de notre population d'étude, les résultats montrent que l'épilepsie a touché les deux sexes avec une légère prédominance masculine, composée de 61% d'hommes contre 39% des femmes, avec un sexe ratio (H/F) de **1,57**, chose qui est en concordance avec les résultats de deux autres études du suivi thérapeutique pharmacologique des antiépileptiques au service de neurologie du CHU de Tizi Ouzou (2017-2018) réalisé sur 53 patients pour lesquels le sexe ratio (H/F) est de **1,78** et du CHU de Tlemcen (2020-2021) réalisée sur 40 patients avec un sexe ratio (H/F) de **1,50**.
- En effet, d'autres études menées au niveau de différents CHU au niveau national (CHU de Tlemcen (127) 2021, de Bechar (128) en 2012), aussi dans les pays voisins tel que le Maroc ont également rapporté une prédominance masculine. Ceci pourrait s'expliquer selon certains auteurs, Callixte et al (129), Devender et al (130) par des phénomènes socioculturels, car certaines femmes en âge de procréation, sous-déclarent la pathologie par crainte de ne pas pouvoir se marier ou de donner naissance à une descendance atteinte de la même maladie.
- Quant à l'âge de notre population d'étude, cette dernière a retrouvé une nette prédominance de l'épilepsie chez les patients dont la tranche d'âge varie entre **30 et 40 ans** avec un pourcentage de **27,78%**. Ce qui corrobore avec l'étude réalisée en 2021,

au service de neurologie du CHU de Tlemcen, qui a révélé prévalence entre les âges de 30 et 59 ans.

- Selon la répartition des patients épileptiques en fonction de l'IMC, il semble que près de la moitié des cas présentent des valeurs hors normes avec un pourcentage de **47,22%**, entre surpoids (25%), obésité (16,67%) et maigreur (5,56%), ce qui va influencer le suivi thérapeutique pharmacologique, discuté ultérieurement.
- Concernant le type de crises, **63,89%** de la population étudiée présente des crises tonico-cloniques généralisées. Ce taux est inférieur à celui retrouvé dans l'étude menée en 2020-2021 à Tlemcen avec un taux de 82,5%. Vient en seconde position les crises généralisées myocloniques (**13,89%**).
- En outre, l'étude montre que plus de la moitié des patients ont eu leurs 1<sup>ière</sup> crise avant l'âge de 16 ans (**52,78%**). Ce qui rejoint les déclarations du Professeur M. Sadi Belouiz, président de la Ligue Algérienne de lutte Contre l'Epilepsie (LACE), en 2016 (131), que plus de la moitié des épilepsies en Algérie surviennent avant l'âge de 20 ans.
- D'autre part nos résultats montrent que l'arrêt du traitement, l'exposition à la stimulation lumineuse et le stress sont les principaux facteurs déclenchants des crises avec un pourcentage total de **47,05%**.

## **2. Le suivi thérapeutique pharmacologique des antiépileptiques**

- La répartition des patients selon le type de thérapie des médicaments antiépileptiques (MAE) révèle que **63,89%** d'entre eux sont sous monothérapie, alors que les 36,11% restants sont sous polythérapie dont **33,33%** sous bithérapie et **2,78%** sous trithérapie.
- Selon les statistiques de notre étude, l'acide valproïque est la molécule la plus prescrite en monothérapie (**73,91%**), ceci pourrait être expliqué par la prédominance des épilepsies généralisées dans cette population, puisqu'elle est indiquée en première intention contre les formes généralisées d'épilepsies mais aussi les formes d'épilepsies partielles.
- L'indication fréquente de l'acide valproïque (AVP) par nos médecins peut être expliquée par son large spectre d'action, puisque son intervalle thérapeutique se situe entre 50 et 100 mg/l, son action thérapeutique considérable contre les épilepsies généralisées et partielles. Il est facilement accessible sur le marché et son coût est modeste, et présente une bonne tolérance rapportée par les patients.
- Après l'AVP vient, en seconde position la Carbamazépine (CBZ) en monothérapie avec un pourcentage de **21,74%**. Ce traitement est indiqué en première intention contre les épilepsies à crises partielles.

- En dernier lieu, vient le Phénobarbital (PB) (**4,35%**) en monothérapie. Il n'est pas très prescrit en monothérapie. Ceci peut être expliqué par ses nombreux effets indésirables et le phénomène de dépendance qu'il génère après un traitement à long terme. En revanche, il possède un large spectre d'action (15-30 mg/l) et une bonne efficacité contre tous les types de crises sauf les absences(132, 133)
- Plus de la moitié de nos patients ont rapportés des effets indésirables cliniques (EIC) représentés principalement par des troubles digestifs (**22,22%**), somnolence (**16,67%**), ralentissement psychique (**16,67%**) (surtout chez les patients sous PB) et prise de poids (**16,67%**) (observée fréquemment chez les patients sous AVP). En dernier lieu le rash cutané soit **2,78%** (cas d'un patient sous bithérapie AVP+ Lamotrigine LTG)(90).

Une étude de Nevitt SJ et al (134) réalisée en 2016 au Royaume uni a montré des effets indésirables suite au traitement par les médicaments antiépileptiques comparables aux résultats de notre étude.

- Suite à la variabilité des formes d'IEC, d'une part, et la fréquence de leurs survenues d'autre part, les médecins prescrivent de moins en moins ces 3 molécules de 1<sup>ière</sup> génération (l'AVP, CBZ, et le PB) et cela malgré leur efficacité clinique remarquable en monothérapie. Ceci engendre une certaine difficulté pour le clinicien de gérer tous ces paramètres sans avoir recours aux dosages plasmatiques.

L'étude de la répartition des patients en fonction du dosage plasmatique des MAE et la stabilité de l'épilepsie a démontré les résultats suivants :

- **Pour les patients normodosés (47,22%) :**
  - **Stabilisés :** 33,33% parmi les patients normodosés présentent une épilepsie stable, et donc une diminution, voire un arrêt progressif du traitement devrait être envisagé par le médecin traitant après une stabilisation de la maladie pendant 5 ans ou plus.(63)
  - **Non stabilisés :** 13,89% des patients normodosés présentent une épilepsie instable et donc présentent toujours des crises épileptiques malgré une concentration plasmatique située dans l'intervalle thérapeutique. Un changement de la stratégie thérapeutique s'impose avec 2 propositions :
    - ✓ Pour les patients sous monothérapie :  
Une substitution progressive de la molécule avec un autre antiépileptique, ou l'introduction d'une bithérapie selon l'orientation syndromique.
    - ✓ Pour les patients sous bi ou polythérapie.

Evaluer l'ensemble des associations médicamenteuses afin de rechercher les différentes interactions médicamenteuses et les variations métaboliques, suivi par une réévaluation complète de l'épilepsie avant d'affirmer une pharmacorésistance.

- **Pour les patients sous-dosés (38,89%) :**

- **Stabilisés** : 25% parmi les patients sous-dosés (effectif+ détail des molécules) sont stables, et ne présentent plus de crises épileptiques depuis le début du traitement.

Pour ces patients la recommandation d'une augmentation de posologie n'a aucun intérêt, et le dosage plasmatique n'est pas nécessaire si c'est une monothérapie, sauf si ce dernier n'a pas été effectué au temps requis par rapport à la dernière administration, dans ce cas un 2<sup>ème</sup> dosage est recommandé.

Les résultats de certaines études ont montré que l'épilepsie reste stable même avec des concentrations plasmatiques inférieures à l'intervalle thérapeutique donc la stabilité de l'épilepsie peut être jugée par certains cliniciens sur le tableau clinique du patient(135).

- **Non stabilisés** : **13,89%** des patients sous-dosés sont instables, et donc une augmentation de la posologie est nécessaire avec un contrôle régulier des taux plasmatiques jusqu'à l'atteinte d'une concentration efficace. En cas d'inefficacité persistante, un changement de la stratégie thérapeutique est indispensable.

- **Pour les patients surdosés (13,89%) :**

- **Stabilisés** : **11,11%** des patients surdosés présentent une épilepsie stable, cependant pour éviter d'éventuelles effets secondaires biologiques et cliniques on recommande une diminution de la posologie avec un contrôle clinique et plasmatique régulier. Des études ont démontré que 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 seraient indispensables (136).

- **Non stabilisés** un patient soit **2,78%** présente une épilepsie instable, dans ce cas un changement de la stratégie thérapeutique serait envisagé par le médecin avant de déclarer une pharmacorésistance.

Enfin, d'après les résultats de notre analyse, nous avons constaté que les mêmes doses d'antiépileptiques pris ne produisent pas les mêmes concentrations plasmatiques chez tous les patients, car certaines variations individuelles influencent le taux plasmatique et peuvent

perturber la relation entre concentration plasmatique des MAE et stabilité de l'épilepsie, d'où l'utilité d'un suivi thérapeutique pharmacologique de routine pour les médicaments antiépileptiques demeure controversée (3).

- L'association de plusieurs MAE chez un même individu peut être parfois dangereuse et doit se faire avec prudence. En cas d'association d'un MAE à effet inhibiteur enzymatique tel que l'Acide valproïque (AVP) avec un autre MAE à effet inducteur tel que la Carbamazépine (CBZ).

En effet, l'AVP inhibe le métabolisme hépatique de la CBZ élevant ainsi ses concentrations plasmatiques, ce qui retarde sa clairance et donc conduit à une toxicité (103).

Dans notre étude, **38,88%** des patients sont sous association médicamenteuse dont un cas présente une interaction médicamenteuse type AVP+CBZ se manifestant par une somnolence et un ralentissement psychomoteur. Ceci s'explique par l'effet inhibiteur enzymatique de l'AVP sur l'enzyme responsable du métabolisme de la CBZ conduisant ainsi à l'augmentation de sa concentration sérique, d'où l'apparition de l'effet secondaire sur le SNC (90).

### **3. Etude croisée entre posologie et concentration plasmatique des trois antiépileptiques**

Les résultats du dosage plasmatique des trois MAE : AVP, CBZ et PB a montré que 22 cas parmi 36, ont des valeurs en dehors de l'intervalle thérapeutique.

- Il s'agit de 06 cas de surdosage ; dont 02 cas à l'Acide valproïque (121 µg/ml et 101µg/ml) et 04 cas à la Carbamazépine.
- Les 16 autres, constituent des cas de sous dosages aux différents MAE concernés.

En effet, nous avons remarqué que les mêmes doses d'antiépileptiques n'engendrent pas les mêmes concentrations plasmatiques chez tous les patients.

Quelques cas sont présentés ci-dessous :

- Parmi nos patients traités par l'AVP, 13 d'entre eux sous posologie de 1000 mg/jour, présentent chacun une concentration plasmatique différente de celle des autres.
- Tous les patients traités par de la Carbamazépine à raison de 600 mg/jour, n'ont pas les mêmes concentrations plasmatiques.
- Tous les patients traités par le Phénobarbital à raison de 100 mg/jour, n'ont également pas les mêmes concentrations plasmatiques.

Tout ceci peut témoigner de la variabilité interindividuelle importante des MAE, abordée dans beaucoup de travaux scientifiques (112, 137). Il a été démontré qu'il existe une relation non

linéaire entre « dose-concentration » et « dose- effet » pour les MAE, c'est-à-dire que les mêmes doses ne produisent pas les mêmes concentrations plasmatiques ni donc les mêmes effets pharmacologiques (137-139).

En outre, la représentation graphique en dispersion de points des concentrations plasmatiques des patients en fonction des posologies en MAE concernés administrées qui a recherché la corrélation entre ces deux paramètres.

Les résultats ont révélé qu'il n'y a pas de linéarité entre eux (le  $R^2= 0,28$  pour l'AVP,  $R^2= 0,19$  pour le PB,  $R^2= 0,13$  pour la CBZ). Ces chiffres étant inférieurs à 1, les résultats ne sont pas significatifs. Ces constatations signifient que les concentrations de ces médicaments n'augmentent pas systématiquement avec l'augmentation de la posologie. On en déduit qu'on n'obtiendra pas l'effet voulu en augmentant ou en diminuant simplement les doses pour les patients. Cette variabilité interindividuelle importante serait due à plusieurs facteurs (83) :

- **La pharmacogénétique** : conséquences des variations cinétiques et dynamiques héréditaires en termes d'efficacité et toxicité.
- **Le genre** : la physiologie de l'homme est différente de celle de la femme.
- **Le poids.**
- **Le métabolisme.**
- **L'âge.**

Cet argument pourrait donc appuyer la relation non linéaire de la posologie et des doses plasmatiques. A fortiori, le STP (suivi thérapeutique pharmacologique) reste primordial pour la surveillance des taux plasmatiques des MAE, notamment, dans les situations où le clinicien nécessite une éventuelle adaptation posologique.

- **Exemple d'un cas d'adaptation posologique**

Le patient 01, âgé de 66 ans, pesant 77 Kg, souffre d'une épilepsie généralisée. Ce sujet prend une dose journalière de 1500 mg d'Acide valproïque à raison de trois prises par jour de 500 mg. Dernièrement, il a présenté une prise de poids et réclame avoir des céphalées et des vertiges fréquents. Ces signes cliniques sont notés comme des effets indésirables toxiques au traitement par l'Acide valproïque (83). Il présente également un taux élevé de phosphatases alcalines élevées (PAL=144 UI/l). Pour cela, il devrait être suivi pour suspicion de toxicité à ce médicament. Ce sujet présente également une comorbidité type thrombose veineuse, traitée par un antiagrégant plaquettaire ; ne semblant pas interagir avec l'Acide valproïque.

Le dosage sérique de l'Acide valproïque a révélé un surdosage (120 µg/ml).

Ce patient ne présentant pas de récurrences de crises depuis plus d'un an avec un enregistrement d'EEG normal, semble ne pas tolérer la dose prescrite qui s'approche de la toxicité, ce qui nécessiterait donc une diminution de la dose du MAE.

- **Biais et limites de l'étude**

La première limite était celle du nombre restreint de l'effectif afin de faire une étude statistique rigoureuse, vu que le recrutement s'est effectué sur une période courte de quatre mois et qui a coïncidé avec la crise pandémique Covid-19.

Le nombre réduit des malades épileptique inclus dans notre étude, pour dosage toxicologique, est dû au fait que les médecins prescrivent de moins en moins les trois molécules en question.

Notre étude a été confrontée à certains obstacles ressentis sur le terrain et ont rendu ce travail spécifique, qui devait être adapté aux circonstances et selon les moyens disponibles :

Les contraintes étaient revenues en premier lieu à la difficulté d'obtention des renseignements complets et fiables par les patients, qui hésitent parfois d'informer. Souvent, ils oublient ou donnent des indications floues et non précises, comme par exemple la date de début de la maladie et du traitement, la fréquence et type des crises rapportés de manière subjective, ainsi que la nature de l'effet indésirable.

En second lieu, vient la difficulté d'effectuer des prélèvements de suivi thérapeutique pharmacologique pour les patients demeurant aux alentours de la ville de Tlemcen. Cet obstacle, combiné au manque de réactifs et les pannes de l'appareil de dosage au niveau de l'unité de Toxicologie, nous a obligées d'effectuer un seul prélèvement de contrôle par patient dont, certains ont été orientés vers des laboratoires privés avec dons personnels.

Rares sont les patients qui ramènent un dossier médical complet avec l'historique et l'évolution de la pathologie et les résultats des différents examens, tels que les tracés électroencéphalographiques classés par ordre chronologiques, les examens d'imagerie etc.

Aussi, la plupart du temps, l'accès réglementaire aux dossiers médicaux personnels complets du patient n'est pas à la portée. C'est le médecin conseil (CNAS) qui détient toutes les informations dans les archives. Les principales informations accessibles sont gardées sur un carton de rendez-vous.

L'exploration des données biologiques a été insuffisante en raison de la difficulté d'accès aux bilans hématologiques et hépatiques au CHU sauf pour 15 patients ; ce qui a permis une surveillance partielle des effets indésirables, secondaires ou toxiques.



L'étude n'a été faite que sur des patients recevant les molécules suivantes : l'Acide valproïque, la Carbamazépine, le Phénobarbital ; ce qui a limité le nombre des cas vue la disponibilité exclusive du dosage des concentrations de ces dernières.

.

### **Conclusion**

La pharmacologie des médicaments antiépileptiques à largement évoluer, de ce fait la disponibilité d'un large choix de molécules a permis une meilleure prise en charge thérapeutique de l'épilepsie.

En revanche, Ce choix dépend étroitement de l'individualité du patient. Son mode de vie mais également du profil particulier de tolérance et d'efficacité de la molécule.

Par ailleurs la marge thérapeutique étroite rend difficile la gestion de l'épilepsie chez ces patients.

De ce fait, nous nous sommes basés dans notre étude, sur le suivi thérapeutique pharmacologique de certains antiépileptiques de 1<sup>ière</sup> génération réalisé car seul disponibles au niveau du service de Toxicologie du CHU de Tlemcen.

Un contrôle du traitement de certains patients épileptiques traités dosés au service a été réalisé.

Cette surveillance thérapeutique a noté des effets secondaires dose-dépendants et une mauvaise observance thérapeutique, ainsi la surveillance de la posologie pour la maîtrise des éventuelles interactions médicamenteuses se sont avérées nécessaires.

#### **• Perspectives de l'étude**

En somme, un suivi thérapeutique pharmacologique rigoureux doit être fait chez tous les patients épileptiques en vue d'une adaptation individuelle de la posologie ; toute en tenant compte de l'état clinique, biologique et électrique.

# **Références bibliographiques**

## Références bibliographiques

---

1. AN Datta. « Traitement antiépileptique de l'enfant ». Pédiatrie suisse. (2014).
2. H. K. Journée mondiale de l'épilepsie : 350.000 Algériens concernés. . El Moudjehid. 2014.
3. N Widmer et al .« Suivi thérapeutique des médicaments (I) les Principes », volume -6. No . 165, (2008), p 1644 - 1648.
4. D Louis. « Traité de l'épilepsie: histoire, traitement, médecine légale », page 1854.
5. V Guy. « Histoire générale de l'Épilepsie, de ses traitements et des découvertes sur le système nerveux central de la préhistoire jusqu'à nos jours » (2013).
6. A Beaumanoir RJ. « Une histoire de l'épileptologie francophone » (2007).
7. D Gregory. JIS Cascino, O William. Tatum. « Epilepsy: John Wiley », Sons Ltd, ( 2021). p 514.
8. J Voisin. « L'épilepsie: Alcan »; ( 1897).
9. santé omdl. principaux repère de l'épilepsie.( 2018).
10. RS. Fisher, et al, « Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia ».( 2005);46(4):470-2.
11. CE. Stafstrom, L. Carmant. « Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists ». Cold Spring Harbor perspectives in medicine.( 2015);5(6):a022426.
12. neurologie cded. Épilepsies de l'enfant et de l'adulte. (2020).
13. « L'épilepsie de l'enfant » Dorothee Ville Dans Contraste 2013/2 (N° 38).( 2013):pages 37-57.
14. GM. Brophy, et al. « Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus ». Neurocritical care. (2012);17(1):3-23.
15. TA. Glauser. « Designing practical evidence-based treatment plans for children with prolonged seizures and status epilepticus ». Journal of child neurology. (2007);22(5\_suppl)p 38S-46S.
16. M Leitinger, et al. « Epidemiology of status epilepticus in adults: apples, pears, and oranges—a critical review ». Epilepsy & Behavior.( 2020);103:106720.
17. FW. Drislane. « Presentation, evaluation, and treatment of nonconvulsive status Epilepticus ». Epilepsy & Behavior.( 2000);1(5):301-14.
18. T Glauser, S Shinnar, D Gloss, B Alldredge, R Arya, J Bainbridge, et al. « Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the

## Références bibliographiques

---

- Guideline Committee of the American Epilepsy Society ». *Epilepsy currents.*( 2016);16(1),p 48-61.
19. RS Fisher, JH Cross, et al. « Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology ». *Epilepsia.*;58(4) (2017) p 522-30.
20. VIDAL. *épilepsie de l'adulte.* 2021.
21. Collège des enseignants de neurologie. *Sémiologie des crises épileptiques.*  
<https://www.cen-neurologie.fr/fr/premier-cycle/s%C3%A9miologie-analytique/syndrome-myog%C3%A8ne-myopathique/syndrome-myog%C3%A8ne-myopathique-16#:~:text=D%C3%A9finition%20%3A%20une%20crise%20d'%C3%A9pilepsie,synchrone%20des%20trains%20de%20potentiels.>
22. La science pour la santé, Inserm, [<https://www.inserm.fr/dossier/epilepsie/#:~:text=La%20crise%20%C3%A9pileptique%20correspond%20%C3%A0,dans%20les%20r%C3%A9seaux%20neuronaux%20impliqu%C3%A9s.>]
23. VIDAL. *Les différentes formes de l'épilepsie chez l'adulte.* (2021).
24. Medipadia, « Les crises d'épilepsie liées au sevrage ». [https://fr.medipedia.be/epilepsie/causes/les-causes-de-l-epilepsie.](https://fr.medipedia.be/epilepsie/causes/les-causes-de-l-epilepsie)
25. Cours de résidanat , "sujet 26 : épilepsie" (2019). <https://www.medecinesfax.org/useruploads/files/26%20epilepsies.pdf>
26. M. Cadieux-Dion, « Utilisation du séquençage à haut débit dans l'identification des gènes prédisposant à l'épilepsie et aux syndromes neurocutanés »
27. D. Tugendhaft. « Les crises d'épilepsie liées au sevrage ». *Media pedia l'encyclopédie des Maladies* (2018).
28. institut du cerveau, "les causes et les mécanismes biologiques de l'épilepsie", [<https://institutducerveau-icm.org>]
29. « Epilepsies, généralités et symptomatologie des crises ». *Neurologie-Neurochirurgie.* Chapitre 27 : Ed. VG;,(2017):200-41.
30. M. Ammouche. « L'épilepsie, une complication du diabète ? »( 2018).
31. J. Cambier. C. Maurice Masson, H. Dehen. « Epilepsie ». *Neurologie.* Chapitre7. (2012) 13ème édition 150-73.
32. JB. Davidon Chapitre 27 , «Epilepsies, généralités et symptomatologie des Crises ». (2017).:Pages 200-41.

## Références bibliographiques

---

33. VIDAL. Les formes d'épilepsie chez les enfants, [<https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/epilepsie/formes-chez-enfants.html>].
34. L. Sabbah. « Épilepsie : Méga-guide stages IFSI ». Chapitre 9.(2011). Pages 1072-1079.
35. FMO Amdlfdmo. Pour lutter contre le syndrome de West novembre 2005[[http://perso.orange.fr/ensemble\\_pour\\_chloe/maladie.html](http://perso.orange.fr/ensemble_pour_chloe/maladie.html).].
36. C Amrutkar, RM. Riel-Romero. « Lennox Gastaut Syndrome ». StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
37. MR. Muzio,M. Cascella , Y. Al Khalili. "Landau Kleffner Syndrome". StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
38. F P. « Epilepsie et génétique », Revue médicale de suisse romande.( 2003) p317-21.
39. M. Baldy Moulinier AC. « Physiopathologie des crises et des états de mal épileptiques » .Annales françaises d'anesthésie et de réanimation. 20.Ed (2001). Masson. Service explorations neurologiques et épileptologie, hôpitalGuide-Chauliac, 34295 Montpellier cedex 5, France:97-07.
40. MC Ray. Biologie de la crise épileptique. 2015.
41. V BM Alvarez, H Borges, L Tapparel, . L'épilepsie. Université de Genève faculté de médecine 2004.
42. ZT Moussaoui, S. Suivi Thérapeutique Pharmacologique Des Antiépileptiques : Acide Valproïque, Carbamazepine Et Phenobarbital Au Service De Neurologie au CHU de Tizi ouzou. 2018.
43. JM Maloteaux. Pharmacothérapie de l'épilepsie : Médicaments récents et en développement Université catholique de Louvain, Bruxelles PDF [cours]. slide player <https://slideplayer.fr/slide/90682/>.
44. IBINGA DE. Epilepsie de l'enfant au Gabon : Aspects socioculturels et thérapeutiques 2015.
45. "Les épilepsies de l'adulte et de l'enfant". [Cours de Neurologie 4ème année Médecine]. 2011. [https://facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers\\_produits/fichier\\_produit\\_3670.pdf](https://facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_3670.pdf).
46. P. Pandin, editor La neuro-anesthésie assistée par l'électroencéphalogramme. Annales francaises d'anesthesie et de reanimation; (2004): Elsevier.
47. KG. Jordan. « Continuous EEG monitoring in the neuroscience intensive care unit and emergency departmen ». Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society. (1999);16(1) p14-39.

## Références bibliographiques

---

48. MA King, MR Newton, GD Jackson, GJ Fitt, LA Mitchell MJ, Silvapulle, et al. « Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients ». *Lancet* (London, England). (1998);352(9133):1007-11.
49. J Vidaurre, J Herbst. « New antiepileptic drugs ». *Medicina*. 2019;79 Suppl 3:48-53.
- Références bibliographiques
50. J. N. "Médicaments antiépileptiques: ce que le médecin doit savoir". 2018.
51. J. Engel, « Evolution of concepts in epilepsy surgery ». *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape.*( 2019);21(5):391-409.
52. F Chassoux. *Epilepsysurgery*. déc 2017.
53. JJ. Fan, W .Shan, JP. Wu, Q. Wang. « Research progress of vagus nerve stimulation in the treatment of epilepsy ». *CNS neuroscience & therapeutics*. (2019);25(11):1222-8.
54. K. Van Rijckevorsel , Ligue francophone belge contre L'épilepsie ASBL. 2013.
55. N. Alexandre DB. « Traitements antiépileptique de l'enfant ». *Pediatrica*.(2014). p12-9.
56. About kids health,"La stimulation de nerf vague pour l'épilepsie", [https://www.aboutkidshealth.ca/fr/article?contentid=2103&language=french].
57. M. Elia, J. Klepper, B. Leiendecker, H. Hartmann, « Ketogenic Diets in the Treatment of Epilepsy ». *Current pharmaceutical design*. (2017);23(37):5691-701.
58. A Goulahsen, N Kissani. « Régime cétoène et épilepsie ». *African & Middle East Epilepsy Journal*.( 2014);3(5).
59. E Ben-Menachem. « Weight issues for people with epilepsy--a review ». *Epilepsia*. (2007);48 Suppl 9:42-5.
60. AT. Berg, SF. Berkovic , et al. « Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies »: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-85.
61. A. Rossetti, M .Seeck. « Traitement médicamenteux actuel de l'épilepsie », *Rev Med Suisse*. (2010);4 no. 247,901:901-6.
62. Fondation française pour la recherche sur l'épilepsie, "Les médicaments contre l'épilepsie". FFRE. 2010. [https://www.fondation-epilepsie.fr/comprendre-epilepsie/traitements/medicaments/].
63. R. Bordet,« Pharmacologie des antiépileptiques : d'une génération à l'autre ». *la lettre du pharmacologue*.( 2002);volume 16.
64. L.Aissa. antiépileptiques. In: Aissa, editor.2019.

## Références bibliographiques

---

65. FZ. Guergouri., "Antiépileptiques", (2013). [[http://univ.encyeducation.com/uploads/1/3/1/0/13102001/pharm3an\\_pharmacolo19-antiepileptiques.pptx](http://univ.encyeducation.com/uploads/1/3/1/0/13102001/pharm3an_pharmacolo19-antiepileptiques.pptx).]
66. G. Iapadre, G. Balagura, et Al. « Pharmacokinetics and drug interaction of antiepileptic drugs in children and adolescents ». *Pediatric Drugs*. (2018);20(5):429-453.
67. M. Bialer. « The Pharmacokinetics and Interactions of New Antiepileptic Drugs: An Overview ». *Therapeutic Drug Monitoring*. (2005);27(6):722-726.
68. GD. Anderson, RP. Saneto. « Modified-release formulations of second-generation antiepileptic drugs: pharmacokinetic and clinical aspects ». *CNS drugs*. (2015);29(8): p 816-869.
69. S. Faure. « médicaments antiépileptiques (2/2) ». *actualité pharmaceutique*. (2015) 4612.
70. R. Charfi, M. Lakhal, A. Klouz, et al. « Therapeutic drug monitoring of valproic acid in children: a prospective study of the effect of the compliance and the economic level on the trough plasmatic concentrations and epileptic seizures *Thérapie* ». (2015);70(5)p 24-415.
71. M. Manford, Recent advances in epilepsy. *journal of neurology*. 2017;264:1811-24.
72. GM. Currie, Pharmacology, "Part 2: Introduction to Pharmacokinetics". *Journal of nuclear medicine technology*. 2018;46(3):221-230.
73. BW. Abou-Khalil, "Update on Antiepileptic Drugs". *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2019;25(2):508-36.
74. P. médical, "antiépileptiques: les points essentiels". *pharmaco médical*. 2020.
75. P. Thomas, "Conduite du traitement par les antiépileptiques au long cours dans les épilepsies partielles pharmacorésistantes de l'adulte". *Revue Neurologique* 2004:160-250.
76. P. Gélisse, P. Genton, "Interactions entre médicaments antiépileptiques et anti-infectieux (antibiotiques, antiviraux, antiparasitaires et antifongiques)". *Epilepsies*. 2010:143-150.
77. S. F. "Médicaments antiépileptiques (1/2)". *Actualités pharmaceutiques*;2014.
78. V. Navarro, "New antiepileptic drugs". *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. 2007;36(9 Pt 2):1228-1235.
79. *Pharmacologie du système nerveux*, "chapitre 6: les antiépileptiques (anticonvulsivants)". [<https://www.farm.ucl.ac.be/FARM2129/2009-2010/Hermans/08-Antiepileptiques-BW.pdf>]
80. *Antiépileptiques : les points essentiels*, (2019) [<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-epileptiques-les-points-essentiels>].



## Références bibliographiques

---

81. P. Ducrey , "Prise en charge thérapeutique et suivi d'une épilepsie chez l'adulte", Revue de médecine générale fondée sur les preuves. 2011(Neurologie - Epilepsie):p.11.
82. J. Riss ,J. Cloyd, et al ; "Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics". Acta neurologica scandinavica. 2008;118(2):69-86.
83. P.Thomas. "Traitement médicale des antiépileptiques". encyclopédie médicochirurgicale2004. p. (1-16).
84. PN. Patsalos, E. Perucca, "Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs". The Lancet Neurology. 2003;2(6):347-356.
85. R. Sankaraneni,D. Lachhwani, "Antiepileptic drugs--a review". Pediatric annals. 2015;44(2):e36-42.
86. L. VALLÉE; "Nouveaux et anciens antiépileptiques: ce que le pédiatre doit connaître. réalités pédiatriques". 2016.
87. P.Thomas." traitement medical des épilepsies". EMC neurologie. 2004;1:390-414.
88. V. Bianchi SEA. "Médicaments" (2e édition) 2018.
89. J. Gierbolini , M. Giarratano , SR. Benbadis ;"Carbamazepine-related antiepileptic drugs for the treatment of epilepsy-a comparative review". Expert opinion on pharmacotherapy. 2016;17(7):885-888.
90. G. Zaccara, E. Perucca; "Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs". Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape. 2014;16(4):409-431.
91. Dr JL. Jason Cafer, "Cafer's Mood Stabilizers and Antiepileptics: Drug interactions and trade/generic name pairings of medications for bipolar and seizure disorders" (Visualize to Memorize), (2020). p66.
92. N.Philip , EKSL. Patsalos , "The Epilepsy Prescriber's Guide to Antiepileptic Drugs", (2018).
93. PN. Patsalos, "Antiepileptic Drug Interactions: A Clinical Guide third edition", ed2016.
94. PN. Patsalos, JS. Duncan, "Antiepileptic drugs. A review of clinically significant drug interactions". Drug safety. 1993;9(3):156-184.
95. C. Johannessen Landmark, PN. Patsalos; "Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs". Expert review of neurotherapeutics. 2010;10(1):119-140.

## Références bibliographiques

---

96. P. médical, "Valproat de sodium (sauf comme régulateur de l'humeur)", 2016 [<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/valproate-de-sodium-sauf-comme-regulateur-de-l-humeur>].
97. [<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0224674.htm>].
98. CARBAMAZEPINE MYLAN L.P. 200 mg, comprimé sécable à libération prolongée 2022 [<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61547468>].
99. ALEPSAL 100 mg, comprimé - Résumé des caractéristiques du produit 2021 [<https://basedonneespublique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66086808&typedoc=R>].
100. EPITOMAX 100 mg, comprimé pelliculé-fiche info [<https://base-donneespublique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61913385#:~:text=Indications%20th%C3%A9rapeutiques&text=Il%20est%20utilis%C3%A9%20%3A,les%20migraines%20chez%20l'adulte>].
101. Prise en charge d'épilepsie nouvellement diagnostiquée. [press release]. 2018.
102. R. Desbiens ; Le traitement pharmacologique de l'épilepsie 2013.
103. T. Calop; Guide de Pharmacologie Clinique(GPC). Edition Wolters Kluwer, France ed2013. p 1277-1317.
104. santé.Had, Liko zam, Clobazam en solution buvable. Benzodiazépine. 2016 [[https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2676744/fr/likozam-clobazam-en-suspension-buvable-benzodiazepine](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2676744/fr/likozam-clobazam-en-suspension-buvable-benzodiazepine)].
105. M.Loizon, S. Rheims, Prise en charge d'une épilepsie pharmacorésistante. La Presse Médicale. 2018;47(3):234-242.
106. M. Loizon, S. Rheims Prise en charge d'une épilepsie pharmacorésistante Management of drug-resistant epilepsy. 2018; [<https://www.em-consulte.com/article/1210838/prise-en-charge-d-une-epilepsie-pharmacoresistante>]<https://www.sciencedirect.com/journal/la-presse-medicale/vol/47/issue/3>.
107. C. Marchal. Épilepsie et pharmacorésistance (Epilepsy and pharmacoresistance). 2006;9:1-4.
108. SC. Picard, Le Suivi thérapeutique pharmacologique. Pratique thérapeutique. Actualités pharmaceutiques 2017:1-4.
109. N. Widmer et al; Suivi thérapeutique des médicaments (II), la pratique clinique. . 2008;4:6949-1660.

## Références bibliographiques

---

110. P. marquet, Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie de médicaments.: Ed. Elsevier Masson; 2004.
111. I.Sunshine, Wong, S. How-Yan. Handbook of Analytical Therapeutic Drug Monitoring and Toxicology (1996)2018. 366 / 7 p.
112. C. Zaug, Evaluation et optimisation du « Thérapeutic Drug Monitoring» en néonatalogie 2010.
113. J.-L. Raggieneau, A.-M. Oswald ;États de mal épileptique. Pharmacie clinique et thérapeutique 2008.
114. R. Garraffo,T. Lavrut Signification clinique des corrélations pharmacocinétique/pharmacodynamie des antibiotiques chez les patients de réanimation. Réanimation. 2005;14(4):264-275.
115. C. Couprie, B. Lacarelle, O. Blin, Bioéquivalence et équivalence thérapeutique en psychiatrie. L'Encéphale. 2004;30(2):167-170.
116. D. khelifi, suivi therapeutique pharmacologique.[<https://slidetodoc.com/suivi-thrapeutique-pharmacologique-dr-khelifi-notions-gnrales-la/>]
117. GM. Shenfield, "Therapeutic drug monitoring beyond 2000". British journal of clinical pharmacology. 2001;52 Suppl 1(Suppl 1):3s-4s.
118. M. Lavit, G. Houin; "Considérations pré-analytiques pour le dosage des médicaments". 1999;317:83-87.
119. LF. ZOHRA,"Pharmacovigilance des antiépileptiques et suivi thérapeutique pharmacologique", étude auprès de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V. 2019.
120. B. media, "Méthodes physiques de séparation et d'analyse et méthodes de dosage des biomolécules techniques immunologiques" [<http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/lafont/dosages/D3.htm>].
121. [https://www.google.com/search?q=SdCNdP+M.+Dosage+des+m%C3%A9dicaments+\(+Suivi+th%C3%A9rapeutique+pharmacologique\).+2018.&oq=SdCNdP+M.+Dosage+des+m%C3%A9dicaments+\(+Suivi+th%C3%A9rapeutique+pharmacologique\).+2018.&aqs=chrome..69i57.2737j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=SdCNdP+M.+Dosage+des+m%C3%A9dicaments+(+Suivi+th%C3%A9rapeutique+pharmacologique).+2018.&oq=SdCNdP+M.+Dosage+des+m%C3%A9dicaments+(+Suivi+th%C3%A9rapeutique+pharmacologique).+2018.&aqs=chrome..69i57.2737j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8)
122. Y. Landry, Y.Rival ,Lavoisier. "pharmacologie et chimie des médicaments". 2006.
123. S. Boukhiar, F. Boudghene Stambouli. "Intérêt Du Dosage Des Antiépileptiques Après Traitement Au Long Court Chez Des Patients Stabilisés Cliniquement Et Électrophysiologiquement, Au Service De Neurophysiologie Clinique Et Explorations

## Références bibliographiques

---

- Fonctionnelles Du Système Nerveux, Du C.H.U. De Tlemcen" [memoire de fin d'etude]: Université Abou Bekr Belkaid - Tlemcen; 2016.
124. M. Abdessadek, A. Amarti, S. El Ouezzani, Y. Khabbal. . "Personnalisation posologique des médicaments Quel apport du suivi thérapeutique pharmacologique ?" *Annales de Biologie Clinique*. 2014;72:15-24.
125. I. Benhazil, S. Benkredda " Suivi Thérapeutique Pharmacologique Des Antiépileptiques" 2013.[thèse de doctorat en science médicale, Pharmacie].Tlemcen.[en ligne] <http://dSPACE.univ-tlemcen.dz/handle/112/3976>.
126. P. Allain "médicaments". 3eme édition. Angers: CdM Éditions; 2007. 404-406 p.
127. R. Henni, C. Bouziane. "Suivi thérapeutique pharmacologique des antiépileptiques au CHU de Tlemcen": Université Abou Bekr Belkaid Faculté de médecine; 2021.
128. AI. Tatai. "Profil de l'épilepsie à Bechar en Algérie : Etude d'une cohorte de 100 cas". *Africain and Middle East Epilepsy Journal*. 2012;1:12.
129. SML. Dadah. "Étiologies et facteurs de risque des épilepsies de l'adulte : l'expérience de l'hôpital central de Yaoundé (Cameroun)". *Epilepsie et société*.22 (N° 1) : Epilepsie:74-78.
130. H. DBL-PYD. Epilepsie cachée, ignorée ou sous évaluée? *Epilepsies*. 2009;21 (N°4):359-61.
131. M. Sadibelouiz. "Traitement des épilepsies pharmaco-résistantes" . Service de neurologie , hôpital, EHS Alger, Algérie 2013;169(Ed. Masson. ):191-193.
132. [https://pharmacomedicale.org/medicaments/parspecialites/item/phenobarbital#:~:text=Le%20ph%C3%A9nobarbital%20\(PB\)%20est%20un%20m%C3%A9dicament%20des%20plus%20prescrit%20dans,un%20autre%20traitement%20anti%2D%C3%A9pileptique](https://pharmacomedicale.org/medicaments/parspecialites/item/phenobarbital#:~:text=Le%20ph%C3%A9nobarbital%20(PB)%20est%20un%20m%C3%A9dicament%20des%20plus%20prescrit%20dans,un%20autre%20traitement%20anti%2D%C3%A9pileptique).
133. D. Bentué-Ferrer, et al. "Suivi thérapeutique pharmacologique de la Primidon et phénobarbital". *Thérapie* 2012. 2012;67:381-390.
134. SJ. Nevitt et al , "Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data." , Issue 4. Art. No.: CD011412. DOI: 10.1002/14651858.C. 2022.
135. <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/dosage-des-medicaments-suivi-therapeutique-pharmacologique>.
136. P. Géresse, P. Genton." Les médicaments de l'épilepsie". John Libbey Eurotext. 2005;17, N°4:227-244.
137. S. Renet et al . "Médicaments antiépileptiques et pédiatrie". *Journal de pharmacie clinique*. 2013; 32 n°1: 7-16.

## Références bibliographiques

---

138. C. Zaugg. "Evaluation et optimisation du "Therapeutic Drug Monitoring" en Néonatalogie".Master of Advanced Studies en Pharmacie Hospitalière. : Université de Genève. ; 2010.
139. M. Roustit."Variabilité de la réponse aux médicaments, adaptation posologique". cours de pharmacologie. 2014/2015.



-Autre.....

## Section V: ANTECEDENTS

**-ATCD familial** (Répondre aux questions par Oui; Non; Ne sais pas)

- 1) Existe-t-il des ATCD familiaux d'épilepsie ? (parents, grands parents, frères, sœurs, enfants, oncles, tantes, cousins, consins)
- Oui
  - Non
  - Ne sais pas

2) Si Oui, préciser le ou les membres (s) de la famille et le type d'épilepsie si possible:

.....

.....

3) Existe-t-il d'autres ATCD neurologiques familiaux ?

- Oui
- Non
- Ne sais pas

Si oui, préciser lesquels et chez qui

.....

.....

**-ATCD personnels** (Répondre les questions par Oui; Non ; Ne sais pas)

1) Le sujet présente-t-il une pathologie(s) associée(s) :

- oui
- non

-si oui, nom de pathologie(s) :.....

2) Le sujet a-t-il eu un traumatisme crânien avec perte de conscience avant la survenue de ses

crises d'épilepsie ?

- oui
- non
- ne sais pas

-Si oui, quel a été le délai entre le traumatisme et l'apparition de la comitialité ?

- Moins de 2 ans
- Plus de 2 ans
- Ne sais pas

3) Le sujet enquête a-t-il été guéri des séquelles neurologiques d'une ou de plusieurs maladies (s) ?

- Oui
- Non
- Ne sais pas

-Si oui, précisez quelle(s) maladie(s)

.....

-Si oui, précisez de quelle(s) maladie(s)

.....

4) Le sujet a-t-il eu une encéphalite ou un méningo-encéphalite ?

- Oui
- Non
- Ne sais pas

-Si oui, précisez

.....

5) Le sujet a-t-il eu une épilepsie ?

- Oui
- Non
- Ne sais pas

-Si oui, précisez

.....

.....

6) Le sujet a-t-il fait une lésion cérébrale ?

- Oui
- Non
- Ne sais pas

-Si oui, précisez

.....

.....

7) Le sujet a-t-il fait un AVC ?

- Oui
- Non
- Ne sais pas

-Si oui, précisez le type :

- Ischémique
- Hémorragique
- Cryptogénique
- Autre

-Précisez le délai entre l'AVC et la première crise :

.....

8) Le sujet a-t-il été diagnostiqué ?

- Oui
- Non
- Ne sais pas

9) Le sujet a-t-il été guéri ?

- Oui
- Non
- Ne sais pas

12) L'épilepsie a-t-elle débilité après une autre maladie ?

-Si oui, préciser le délai d'apparition de la comitialité après cette maladie :

- Moins de 2 ans
- Plus de 2 ans
- Ne sais pas

**-Intoxications :**

1) Le sujet enquête consommé-t-il ou a-t-il consommé de façon excessive de l'alcool ?

- Oui
- Non
- Ne sais pas

2) Si oui, préciser la durée de cette intoxication (année):.....

3) Le sujet enquête consommé-t-il ou a-t-il consommé de la drogue ?

- Oui
- Non
- Ne sais pas

4) Si oui, préciser le ou les types de stupéfiants.....

5) Si oui, préciser le ou les voies (s) d'administration

.....

6) Le sujet a-t-il eu un traitement antérieur ?

- Oui
- Non
- Ne sais pas

7) Si oui, préciser les produits et leurs posologies:

.....

.....

## Section VI: TRAITEMENT

1) Quel était le type de traitement antiepileptique pris par le sujet ?

- 1. Traditionnel
- 2. Mécanotaxiques
- 3. Autre (traditionnel et médicaments)
- 4. Succèsif (traditionnel puis médicaments)
- 5. Succèsif (médicaments puis traditionnal)
- 6. Plus de traitement
- 7. Ne sait pas

2) Si la réponse est 4 ou 5, préciser le délai entre les prises des 2 types de traitement en mois

.....

3) Si le traitement était traditionnel :

3.1) Quelle est la nature du traitement ?

4.4) Si autres, préciser :

.....

9) Analyse du fœtus ?

.....

.....

10) Si autres examens biologiques, préciser lesquels avec les résultats :

.....

Imagerie :

1) Tomodensitométrie cérébrale ?

- normale
- anormale
- non faite
- ne sais pas

-Si examen anormal, préciser la localisation et le type de l'anomalie

.....

2) IRM :

- normal
- anormal
- non faite
- ne sais pas

3) 8 autres examens radiologiques, préciser lesquels et les résultats :

.....

5) Traitement actuel :

.....

Bilan électroencéphalogramme (EEG)

1) Nombre d'EEG effectués ?

- Aucun
- Un
- Plusieurs
- ne sais pas

2) L'examen d'EEG était-il effectué en phase ?

- Critique
- Biais-critique
- Ne sais pas

3) Un des EEG était-il anormal ?

- Oui
- Non
- Ne sais pas

4) Si au moins un EEG était anormal, décrivez le plus significatif :

- 1) Pointes ou pointes aigües ?
- 2) Pointes ondes généralisées à 3 cycles / Secondes ou plus ?
- 3) Epilepsabilité ?

4.5) Efficacité du traitement (à apprécier par le sujet) ?

.....

4.6) Efficacité du traitement (à apprécier par l'entourage) ?

.....

4.7) Effets indésirables liés au traitement antiépileptique ?

.....

4.8) Efficacité du traitement (à apprécier par le sujet) ?

- Bonne
- Moyenne
- Mauvaise
- Nulle
- Ne sais pas

4.9) Efficacité du traitement (à apprécier par l'entourage) ?

- Bonne
- Moyenne
- Mauvaise
- Nulle
- Ne sais pas

- Aucun
- Léger, somnolence, ralentissement
- Anxiété, trouble de la posture
- Hypertonie gingivale
- Difficulté d'appariement
- Hypoactivité
- Rêve éveillé
- Autre
- Ne sais pas

4) Si le traitement était médicamenteux :

4.1) Préciser la molécule et la posologie :

Molécule :

1).....2).....3).....

Posologie :

1).....2).....3).....

4.2) Régularité de la prise du traitement ?

- Oui
- Non
- Ne sais pas

4.3) Si Non, pourquoi ?

- Raisons personnelles
- Médicament parfois indisponibles
- Pas d'argent pour acheter les médicaments
- Autre
- Ne sais pas

## Section VII: EXAMEN CLINIQUE

(Répondre par Oui; Non ;Ne sais pas )

### Examen Général

1) L'œil général apparent du sujet enquêté est-il ?

- Bon
- Mauvais
- Ne sais pas



- 4) Pointes focales ?
- 5) Ondes lentes focales ?
- 6) Pointes ondes et poly-ondes généralisées ?
- 7) Ondes lentes généralisées ?
- 8) Abaissement de l'activité de fond ?

5) Si autres anomalies à l'EEG, préciser lesquelles : .....

6) Si autres anomalies à l'EEG, préciser leurs localisations : .....

### Section IX : ETIOLOGIE

1) L'étiologie de l'épilepsie est-elle ?

- Certaine
- Suspecte
- Ne sait pas

2) Si la cause de l'épilepsie est certaine ou suspecte, définir le caractère de cette épilepsie :

- Idiopathique (épilepsie identifiée sur des éléments électro-cliniques le plus souvent héréditaire)
- Symptomatique (épilepsie en rapport avec des lésions cérébrales anciennes fixes, stables ou non évolutives)
- Symptomatique (épilepsie en rapport avec une affection cérébrale en cours d'évolution)
- Cryptogénique (épilepsie non classable comme idiopathique ou symptomatique sans composante guidétique)

3) Si le caractère de l'épilepsie est symptomatique, préciser la cause : .....

- Si anormal, préciser : .....

3) Vitesse de sédimentation ?

- Normal
- Anormal
- Non fait
- Ne sait pas

- Si anormal, préciser : .....

4) Bilan rénal :

4.1) Urée ?

- Normal
- Anormal
- Non fait
- Ne sait pas

- Si anormal, préciser : .....

4.2) Créatininémie ?

- Normal
- Anormal
- Non fait
- Ne sait pas

- Si anormal, préciser : .....

5) Glycémie à jeun ?

- Normal
- Anormal
- Non fait
- Ne sait pas

- Si anormal, préciser : .....

6) Electrophorèse de l'hémoglobine ?

- Normal
- Anormal
- Non fait
- Ne sait pas

- Si anormal, préciser : .....

7) Ionogramme sanguin ?

- Normal
- Anormal
- Non fait
- Ne sait pas

- Si anormal, préciser : .....

## ANNEXE II

CHUT - Service de Médecine Nucléaire

UNITE DE TOXICOLOGIE



### Fiche de Renseignements pour le Suivi Thérapeutique des Antiépileptiques

 Acide valproïque     Carbamazépine     Phénobarbital

#### Etablissement de soin

- Médecin traitant : .....
- Service demandeur : .....
- Adresse / N° de téléphone : .....

#### Identification du patient

- Nom et Prénom : ..... - Date de naissance : .....
- Traité pour : .....

#### Examen clinique

- Signes cliniques d'inefficacité : .....
- Signes cliniques de toxicité : .....

#### Examens biologiques

<b>- Bilan rénal</b>	<b>- Bilan hépatique</b>	<b>- FNS :</b>
Urée :	TGO/TGP :	<b>- Ionogramme :</b>
Créatine :	TG/Cholestérol :	<b>- Glycémie :</b>
Uricémie :	Bilirubine :	<b>- Albumine :</b>

#### Traitement

##### - Antiépileptique :

- Voie d'administration :
- Début de traitement : Le .... / ..... / .....
- Posologie :
- Dernière modification de la posologie : Le .... / ..... / .....
- Dernière prise du traitement : Le .... / ..... / ..... Heure :

##### - Traitement associé :

- Médicament : .....
- Posologie : .....
- Rythme d'administration : .....

**NB : Si l'un des médicaments associés est un autre antiépileptique,  
Une autre fiche doit être remplie**

#### Raison de la demande d'analyse

 Manque d'efficacité     Risque de toxicité     Suspicion d'Interaction Mdct     Contrôle

#### Prélèvement et résultat analytique

- Date du prélèvement : Le .... / ..... / ..... Heure :
- Taux : .....

## ANNEXE III

SIEMENS

Syva®

## Emit® 2000 Valproic Acid Assay

Voir les sections ombrées :  
Informations mises à jour à partir de  
l'édition 2011-06.



4G024UL.7DS.D

## Dosage d'acide valproïque

## 1 Application

Le dosage d'acide valproïque Emit® 2000 est une technique immunologique enzymatique homogène destinée au diagnostic *in vitro* dans l'analyse quantitative de l'acide valproïque dans le plasma ou le sérum humain.

## 2 Résumé et explication du test

La surveillance des concentrations d'acide valproïque dans le sérum aide à individualiser la pharmacothérapie pour assurer le contrôle efficace et en toute sécurité des absences épileptiques, des crises partielles et d'autres crises généralisées. La surveillance de l'acide valproïque dans le sérum est utile pour évaluer l'adhésion du malade au traitement ou pour expliquer les changements dans le contrôle des crises épileptiques ou de la toxicité des médicaments.<sup>1</sup>

La réalisation et le maintien de concentrations thérapeutiques d'acide valproïque dans le sérum est difficile en raison de la variabilité marquée de la pharmacocinétique aux niveaux inter-patient et intra-patient. La pharmacocinétique peut être affectée par l'âge, la grossesse, l'insuffisance rénale, un dysfonctionnement hépatique, la présence d'autres médicaments, un faible niveau d'albumine et d'autres facteurs.<sup>1</sup>

Les paramètres pharmacocinétiques de l'acide valproïque le rendent susceptible aux interactions médicamenteuses. L'acide valproïque est métabolisé de façon importante par le foie. D'autres médicaments administrés conjointement, notamment d'autres antiépileptiques, peuvent activer ou inhiber les enzymes du métabolisme hépatique des médicaments. Lorsque ces médicaments sont ajoutés ou retirés du régime thérapeutique d'un patient, la clairesse et la concentration de l'acide valproïque risquent d'en être modifiées, et de nécessiter un ajustement de la posologie.<sup>1</sup>

Parmi les réactions indésirables associées à des concentrations élevées d'acide valproïque, on trouve la dépression du système nerveux central, les tremblements, la thrombocytopénie et une augmentation des valeurs des tests hépatiques. Ces réactions peuvent être réduites par un titrage posologique. Des concentrations très élevées d'acide valproïque augmentent également les risques de développement d'hépatotoxicité mortelle, de stupeur, de coma ou d'œdème cérébral.<sup>1</sup>

Le dosage immunologique non isotopique et la chromatographie gazeuse sont parmi les méthodes utilisées historiquement pour surveiller l'acide valproïque.<sup>2</sup>

## 3 Principe

Le dosage d'acide valproïque Emit® 2000 est une technique immunologique enzymatique homogène utilisée pour l'analyse quantitative de l'acide valproïque (libre et lié à la protéine) dans le plasma ou le sérum humain. Dans le bilan du dosage d'acide valproïque Emit® 2000, le sérum ou le plasma est mélangé au réactif 1 qui contient des anticorps anti-acide valproïque et le coenzyme nicotinamide adénine dinucléotide (NAD). On ajoute ensuite le réactif 2 contenant l'acide valproïque marqué à l'enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH). L'acide valproïque de l'échantillon et l'acide valproïque marqué au G6PDH entrent en concurrence pour les sites de fixation aux anticorps. L'activité enzymatique décroît avec la fixation à l'anticorps, de sorte que la concentration d'acide valproïque dans l'échantillon peut être mesurée en termes d'activité enzymatique. L'enzyme actif convertit en NADH le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) oxydé, entraînant un changement d'absorbance qui est mesurable par spectrophotométrie. Le G6PDH endogène n'interfère pas avec l'analyse puisque le coenzyme fonctionne seulement avec l'enzyme bactérien (*Leuconostoc mesenteroides*) employé dans le dosage.

## 4 Réactifs

REF	Description du produit	Volume
4G019UL	<b>Dosage d'acide valproïque Emit® 2000</b> <b>Réactif 1 anticorps/substrat</b> anticorps monoclonaux de souris anti-acide valproïque (2 µg/ml),* glucose-6-phosphate (G6P) (22 mM), nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) (18 mM), sérum-albumine bovine, agents conservateurs et stabilisants	28 ml
	<b>Réactif 2 enzyme</b> acide valproïque marqué au glucose-6-phosphate déshydrogénase bactérien (0,39 U/ml),* tampon Tris, sérum-albumine bovine, agents conservateurs et stabilisants	14 ml

\* Le titre d'anticorps et l'activité du conjugué d'enzyme peuvent varier d'un lot à l'autre.  
Remarque : Les réactifs 1 et 2 sont vendus en kits appariés. Ils ne doivent pas être  
interchangés avec les composants de kits de numéros de lots différents.

Pour usage diagnostic *in vitro*.

## Précautions

- Le réactif 2 contient de l'azide de sodium (<0.1 %) comme conservateur. L'azide de sodium peut réagir avec les tuyaux d'évacuation en cuivre ou en plomb et former des composés explosifs. L'évacuer conformément aux réglementations locales.
- Les réactifs et les calibrateurs contiennent des matières qui peuvent engendrer une susceptibilité en cas de contact cutané.
- Bien que les réactifs contiennent un agent bloquant pour l'anticorps anti-murin humain (HAMA), ce dernier peut interférer avec la méthode pour certains échantillons patient.

## Préparation et entreposage des composants du dosage

## Réactifs :

Les réactifs du dosage d'acide valproïque Emit® 2000 sont fournis prêts à l'emploi ; ils peuvent être utilisés directement à leur sortie du réfrigérateur. Refermer les bouteilles de réactif après leur utilisation.

Remarque : Toujours remplacer les bouchons sur leurs récipients d'origine.

En dehors de leur utilisation, conserver les réactifs entre 2 et 8 °C (36 à 46 °F) positionnés à la verticale et avec les bouchons vissés soigneusement fermés. Les réactifs sont stables jusqu'à la date d'expiration imprimée sur l'étiquette s'ils sont conservés conformément aux instructions. Se reporter aux protocoles spécifiques à l'analyseur pour plus de détails sur la stabilité dans l'instrument. Ne pas congeler les réactifs. Éviter toute exposition prolongée à des températures dépassant 32 °C. Une conservation inadéquate des réactifs peut affecter les résultats de l'analyse.

## 5 Collecte et préparation des échantillons

- Chaque dosage exige du sérum ou du plasma. Le sang total ne peut pas être utilisé. L'EDTA, l'héparine, le citrate et le fluorure/oxalate des anticoagulants ont été testés ; ils peuvent être utilisés avec ce dosage.
- Le volume d'échantillonnage est tributaire de l'instrument. Se reporter au protocole spécifique à l'analyseur.
- Pour obtenir une concentration sérique d'acide valproïque qui représente le mieux la concentration tissulaire maximale, prélever l'échantillon 1 à 3 heures après l'administration d'une dose orale. Recueillir un échantillon de prédosage juste avant la dose suivante prévue.<sup>1</sup>
- Le choix du moment de prélèvement des échantillons, après la dernière dose de médicament, est susceptible d'être influencé par certains facteurs pharmacocinétiques, notamment par la forme posologique, le mode d'administration et les variations biologiques qui affectent le sort du médicament.<sup>1</sup>
- Les échantillons de sérum ou de plasma peuvent être réfrigérés entre 2 et 8 °C. Maintenir les échantillons à une température entre 2 et 8 °C lors du transport. Les échantillons peuvent être congelés pendant 1 an à -20 °C.<sup>2</sup>
- Les échantillons de sérum ou de plasma humain doivent être manipulés et éliminés comme s'ils constituaient des risques d'infection potentiels. Il est recommandé de manier les échantillons humains conformément à la directive OSHA sur les pathogènes à diffusion hémotogène ou aux autres pratiques en vigueur dans l'établissement.<sup>3,4</sup>

L'enzyme endogène ne fausse pas les résultats de l'analyse.  
Leuconostoc mesenteroides

## ANNEXE IV

SIEMENS

Syva®

Emit® 2000 Valproic Acid Calibrators



400740L.0010.00

## Calibrateurs d'acide valproïque

## 1 Application

Les calibrateurs d'acide valproïque Emit® 2000 sont conçus pour être utilisés avec le dosage d'acide valproïque Emit® 2000.

## 2 Description

REF	Description du produit	Quantité/Volume
401003L	Calibrateurs d'acide valproïque Emit® 2000 0, 10, 25, 50, 100, 150 acide valproïque, tampon phosphate, agents stabilisants et conservateurs (voir ci-dessous pour les concentrations de médicament)	un flacon de 5 ml * cinq flacons de 2 ml

\* Le calibrateur adéquat supplémentaire est fourni.

Remarque : Les calibrateurs sont prêts à l'emploi. Aucune reconstitution n'est nécessaire.

Remarque : Les produits de départ dont sont dérivés les calibrateurs ne présentent pas de risques biologiques.

Les calibrateurs d'acide valproïque Emit® 2000 contiennent les concentrations d'acide valproïque suivantes :

Calibrateur	0	10	25	50	100	150
Acide valproïque (µg/ml)	0	10	25	50	100	150
Acide valproïque (µmol/l)	0	69	173	347	693	1040

Pour usage diagnostique et vétérinaire.

## Précautions

Les calibrateurs contiennent des matières qui peuvent engendrer une susceptibilité en cas de contact cutané.

## Préparation et conservation

Les calibrateurs sont fournis prêts à l'emploi. Enlever le bouchon et lui faire une marque pour l'identifier avec son flacon compte-gouttes d'origine. Toujours conserver les calibrateurs au réfrigérateur entre 2 et 8 °C (36-46 °F) lorsqu'ils ne sont pas utilisés. Conserver en position verticale. Ne pas congeler ni exposer à des températures supérieures à 32 °C (90 °F).

## Stabilité

Si les calibrateurs d'acide valproïque Emit® 2000 sont conservés entre 2 et 8 °C, ils resteront stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon compte-gouttes.

## 3 Méthode d'analyse

Pour la procédure à suivre, reportez-vous à la notice du Dosage d'acide valproïque Emit® 2000 et au protocole d'analyseur spécifique.

## 4 Limitations

Les calibrateurs d'acide valproïque Emit® 2000 sont conçus pour être utilisés spécialement selon les méthodes d'analyse publiées par Siemens Healthcare Diagnostics.



## ANNEXE V

SIEMENS

Syva®

## Emit® 2000 Carbamazépine Assay

Voir les sections ombrées :  
Informations mises à jour à partir de la  
version 2009-08.



4F024UL.11DS\_D

## Test Carbamazépine

## 1 Application

Le test Emit® 2000 Carbamazépine est un test immuno-enzymatique en phase homogène, destiné à l'analyse quantitative de la carbamazépine dans le sérum ou le plasma humain. Les tests Emit® 2000 ont été conçus pour être utilisés avec la plupart des analyseurs biochimiques (voir section 6, protocole opératoire, Instruments).

## 2 Résumé et description du test

La surveillance des concentrations sériques de carbamazépine, associée à un examen clinique soigneux, est le moyen le plus efficace de maîtriser les crises épileptiques, de diminuer les risques de toxicité et de réduire au minimum la nécessité de recourir à des médicaments anticonvulsifs supplémentaires, et ceci pour les raisons suivantes :<sup>1,2</sup>

- Les concentrations sériques de carbamazépine présentent une meilleure corrélation avec l'activité pharmacologique que la posologie.
- Les changements de la demi-vie de la carbamazépine lors d'un traitement prolongé et les différences individuelles sur le plan du métabolisme de la carbamazépine rendent difficile la prédiction des concentrations sériques en fonction de la posologie administrée, surtout dans le cas de l'administration concomitante d'autres anticonvulsifs. La surveillance des concentrations sériques aide les médecins à individualiser les schémas posologiques.
- La carbamazépine n'est bien tolérée et n'est efficace que dans un intervalle limité de concentrations sériques.

Carbamazépine-10,11-époxyde, un métabolite majeur de la carbamazépine, a des effets pharmacologiques et est détecté dans le plasma et les tissus.<sup>3</sup>

Parmi les méthodes classiques utilisées pour la surveillance des concentrations sériques de carbamazépine figurent la chromatographie gaz-liquide, la chromatographie liquide à haute performance et le test immunoenzymatique.<sup>1,2,4,5</sup>

## 3 Principe

Le test Emit® 2000 est une technique de dosage immuno-enzymatique en phase homogène utilisée pour l'analyse de composés spécifiques dans les liquides biologiques.<sup>5</sup> Le test est basé sur la compétition entre le médicament dans l'échantillon et le médicament marqué par l'enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase (G-6-PD) pour occuper les sites de liaison des anticorps. L'activité enzymatique diminue lors de la liaison avec l'anticorps; par conséquent, la concentration du médicament dans l'échantillon peut être mesurée en termes d'activité enzymatique. L'enzyme activée convertit le nicotinamide adénine dinucléotide oxydé (NAD) en NADH, ce qui entraîne une modification de l'absorbance qui peut être mesurée par spectrophotométrie. La G-6-PD sérique endogène ne perturbe pas le dosage puisque la coenzyme n'est réduite que par l'enzyme d'origine bactérienne (*Leuconostoc mésentéroïdes*) utilisée dans le test.

## 4 Réactifs

REF	Description du produit	Quantité/volume
4F019UL	<b>Test Emit® 2000 Carbamazépine</b> <b>Réactif 1 anticorps/substrat</b> anticorps monoclonaux de souris anti-carbamazépine (10 µg/ml),* glucose-6-phosphate (22 mM), nicotinamide adénine dinucléotide (18 mM), conservateurs, notamment de l'azide de sodium à 0,1 %, et stabilisants	28 ml
	<b>Réactif 2 enzymatique</b> carbamazépine marquée au glucose-6-phosphate déshydrogénase bactérien (0.22 U/ml),* tampon Tris, conservateurs, notamment de l'azide de sodium à 0,1 %, et stabilisants	14 ml

\* Le titre d'anticorps et l'activité du conjugué d'enzyme peuvent varier d'un lot à l'autre.

Remarque : Les réactifs 1 et 2 sont présentés dans un même coffret. Ils ne doivent pas être échangés avec des composants de kits ayant des numéros de lots différents.

Pour usage diagnostic *in vitro*.

## Précautions

- Contient de l'azide de sodium comme conservateur. L'azide de sodium peut réagir avec les tuyaux d'évacuation en cuivre ou en plomb et former des composés explosifs. L'évacuer conformément aux réglementations locales.
- Ce coffret contient du sulfate de streptomycine. Evacuer de manière appropriée.

## Préparation et conservation des composants du test

## Test Emit® 2000 Carbamazépine

Les réactifs du test Emit® 2000 Carbamazépine sont fournis prêts à l'emploi et peuvent être utilisés dès leur sortie du réfrigérateur. Lorsqu'ils ne sont pas utilisés, les flacons des réactifs doivent être soigneusement refermés. Faire bien attention de toujours remettre les bouchons sur leurs flacons d'origine.

Conservé verticalement les réactifs non utilisés à 2–8°C (36–46°F), et s'assurer que les flacons soient hermétiquement refermés. Les réactifs restent stables jusqu'à la date de péremption imprimée sur l'étiquette s'ils sont conservés comme indiqué. Ils ne doivent être ni congelés ni exposés à des températures supérieures à 32°C. Si les réactifs ne sont pas conservés dans les conditions requises, les performances du test peuvent en être affectées.

## 5 Prélèvement et préparation des échantillons

- Chaque test nécessite du sérum ou du plasma. On ne peut pas utiliser de sang total. Les anticoagulants suivants — héparine, citrate, oxalate et EDTA — ont été testés et peuvent être utilisés avec ce test. Une certaine dilution des échantillons risque de se produire lorsqu'ils sont prélevés dans des tubes contenant de l'anticoagulant citrate. L'importance de la dilution et le besoin éventuel de la corriger doivent être pris en considération lors de l'interprétation des résultats obtenus par ces échantillons.
- Le volume de l'échantillon dépend de l'instrument utilisé. Se référer au protocole d'application de l'instrument pour les volumes spécifiques.
- Conservé le sérum ou le plasma au réfrigérateur à 2–8°C. Maintenir cette température pendant le transport de l'échantillon. Les échantillons peuvent être conservés au réfrigérateur à une température de 2–8°C pendant un mois maximum, ou au congélateur pendant trois mois maximum.<sup>6</sup>
- Le moment opportun de prélèvement des échantillons après la dernière prise de médicament dépend de facteurs pharmacocinétiques : posologie, mode d'administration, administration concomitante d'autres médicaments et variations biologiques affectant le métabolisme du médicament.<sup>1,2</sup>
- A l'état d'équilibre, prélever un échantillon correspondant à la concentration minimale (nadir) immédiatement avant la prise suivante.<sup>1</sup>
- Les échantillons de sérum ou de plasma humain doivent être manipulés et évacués comme s'ils étaient potentiellement infectieux.

## 6 Protocole opératoire

## Matériel fourni

Test Emit® 2000 Carbamazépine  
- Réactif 1  
- Réactif 2 enzymatique

## Matériel nécessaire mais non fourni

4F109UL Calibrateurs Emit® 2000 Carbamazépine (0, 2, 4, 8, 12, 20 µg/ml)  
Contrôles à concentrations multiples disponibles dans le commerce


## ANNEXE VI

SIEMENS

Syva®

**Emit® 2000 Phenobarbital Assay**

**VOIR DES INSTRUCTIONS DÉTAILLÉES :**  
Informations mises à jour à partir  
de l'édition octobre 2004

 4802418, 17DS, B

**Test Phénobarbital****1 Application**

Le test Emit® 2000 Phénobarbital est un test immuno-enzymatique en phase homogène, destiné à l'analyse quantitative de phénobarbital dans le sérum ou le plasma humain. Les tests Emit® 2000 ont été conçus pour être utilisés avec le plateau des analyseurs biochimiques (voir section 6, Protocole opératoire, Instruments).

**2 Résumé et description du test**

La surveillance des concentrations sériques de phénobarbital, associée à un examen clinique approprié, est le moyen le plus efficace de maîtriser les crises d'épilepsie, de diminuer les risques de toxicité et de réduire au minimum la nécessité de recourir à des médicaments anticonvulsivants supplémentaires, et cela pour les raisons suivantes. <sup>1,2</sup>

- Les concentrations sériques de phénobarbital présentent une meilleure corrélation avec la concentration dans le cerveau que la posologie lorsque l'état d'équilibre est atteint.
- Des patients prenant les mêmes doses de phénobarbital présentent des concentrations sériques de phénobarbital très différentes, ceci à cause des différences individuelles concernant l'absorption, le métabolisme, les stades de la maladie et le respect du traitement. <sup>3</sup> La surveillance des concentrations sériques aide les médecins à individualiser les schémas posologiques.

Parmi les méthodes classiques utilisées pour la surveillance des concentrations sériques de phénobarbital figurent la chromatographie gazeuse, la chromatographie liquide haute performance, les tests radio-immunologiques et les tests immuno-enzymatiques. <sup>1,2</sup>

**Principe**

Le test Emit® 2000 est une technique de dosage immuno-enzymatique en phase homogène utilisée pour l'analyse de composés spécifiques dans les liquides biologiques. <sup>4</sup> Le test est basé sur la compétition entre le médicament dans l'échantillon et le médicament marqué par l'enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase (G-6-PD) pour occuper les sites de liaison des anticorps. L'activité enzymatique diminue lors de la liaison avec l'anticorps, en termes d'activité enzymatique, la concentration du médicament dans l'échantillon peut être mesurée en termes d'activité enzymatique. L'enzyme active convertit le substrat avec addition d'acétate (HACH) en NADH, ce qui entraîne une réduction de l'absorbance qui peut être mesurée par spectrophotométrie. La G-6-PD sérique endogène ne perturbe pas le dosage puisque la coenzyme n'est réduite que par l'enzyme d'origine bactérienne (Leucovorine métraminololone) utilisée dans le test.







## ANNEXE VIII

**Control (TDM), Levels 1, 2 and 3**

**ATTENTION**

 **Produit d'origine biologique. À considérer comme potentiellement infectieux.**  
Chaque unité provenant d'un donneur humain et utilisée dans la préparation de ce produit a été analysée à l'aide de méthodes approuvées par la FDA (Food and Drug Administration, U.S.A.) et a présenté des résultats négatifs pour l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs) et les anticorps de l'hépatite C (VHC) et du VIH-1/2. Il est possible que ce produit contienne d'autres substances d'origine humaine pour lesquelles il n'y a pas de test agréé. Conformément aux bonnes pratiques de laboratoire, toute substance d'origine humaine doit être considérée comme potentiellement infectieuse et manipulée avec les mêmes précautions que les échantillons provenant de patients.



attention  
**Mentions de dangers (N) et conseils de prudence (P)**

**N315** Provoque une irritation cutanée.  
**N319** Provoque une sévère irritation des yeux.  
**P280** Porter des gants de protection / des vêtements de protection / un équipement de protection des yeux / du visage.  
**P302+P352** EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU: laver abondamment à l'eau et au savon.  
**P305+P351+P338** EN CAS DE CONTACT AVEC LES YEUX: rincer avec précaution à l'eau pendant plusieurs minutes. Enlever les lentilles de contact si la victime en porte et si elles peuvent être facilement enlevées. Continuer à rincer.  
**P333+P313** En cas d'irritation ou d'éruption cutanée: consulter un médecin.  
**P337+P313** Si l'irritation oculaire persiste: consulter un médecin.  
**P363** Laver les vêtements contaminés avant réutilisation.  
Une fiche de sécurité (SDS) est à disposition des utilisateurs professionnels sur le site [www.bio-rad.com](http://www.bio-rad.com).

**CARACTÉRISTIQUES**  
Ce produit lyophilisé est fabriqué selon des normes rigoureuses de contrôle de la qualité. Pour obtenir des résultats reproductibles, le contrôle doit être convenablement conservé et manipulé, tel que décrit dans cette notice.

**DETERMINATION DES VALEURS**  
Les valeurs moyennes et les plages correspondantes de  $\pm 3$  écarts-types indiquées sur les fiches de données de valeurs cibles (Assignment of Values Data Charts, disponibles séparément) ont été déterminées à partir d'analyses répétées et sont propres à ce lot de produit. Les données du programme interlaboratoire Unity™ sont incluses dans la détermination de certaines plages. Les tests indiqués ont été réalisés par le fabricant et/ou par des laboratoires indépendants à l'aide de réactifs validés par le fabricant et sur un échantillonnage représentatif de ce lot de produit. Il est recommandé à chaque laboratoire d'établir ses propres plages de valeurs acceptables et de n'utiliser les valeurs fournies qu'à titre indicatif. Pendant la durée de vie de ce contrôle, les plages établies par chaque laboratoire peuvent varier par rapport à celles indiquées. [Nos clients basés en Allemagne doivent se conformer aux exigences du règlement de Rili-BÄK.] Les variations dans le temps et entre laboratoires peuvent être dues à des différences de méthodes, d'appareils et de réactifs employés par chaque laboratoire ou à des modifications de la méthode d'analyse employée par le fabricant.

Le programme interlaboratoire Unity™ est un logiciel appartenant à Bio-Rad contenant plus de 2 milliards de points de données QC provenant de milliers de laboratoires.

**COMMENT OBTENIR LES FICHES DE DONNÉES**  
Les fiches de données sont disponibles sur internet, à [www.myeinserts.com/57330](http://www.myeinserts.com/57330). Suivre les instructions fournies sur le site web pour recevoir par courriel les avis de mise à jour des notices. Contacter l'agence locale Bio-Rad Laboratories pour recevoir les fiches de données par d'autres moyens.

**DEUTSCH**

**VERWENDUNGSZWECK**  
Die Lyphochek Therapeutic Drug Monitoring Control (TDM) ist ein Qualitätskontrollserum für die Bestimmung der in dieser Packungsbeilage angegebenen Analyte, mit Zielwertangaben.

**EINLEITUNG UND ZUSAMMENFASSUNG**  
Die Verwendung entsprechender Kontrollmaterialien dient der objektiven Beurteilung der Qualität von im Labor durchgeführter Untersuchungen und ist ein unerlässlicher Bestandteil der guten Laborpraxis. Mithilfe der verschiedenen Level dieser Kontrolle kann die Zuverlässigkeit des Analysensystems überwacht werden.  
Für Anwender in Deutschland: Für die Beurteilung der Leistungsfähigkeit sind Qualitätskontrollen gemäß der „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen“ (Rili-BÄK) zu verwenden.

**REAGENZ**  
Dieses Produkt wurde aus defibriniertem Humanplasma hergestellt und enthält Bestandteile menschlichen Ursprungs. Das Produkt wurde zur Verbesserung der Stabilität lyophilisiert.  
Medikamente, Stabilisatoren und Konservierungsmittel. Das Produkt wurde zur Verbesserung der Stabilität lyophilisiert.

**LAGERUNG UND HALTBARKEIT**  
Dieses Produkt ist bis zum angegebenen Haltbarkeitsdatum stabil, wenn es ungeöffnet bei 2-8 °C gelagert wird.  
Dieses Produkt ist nach der Rekonstitution wie folgt stabil, sofern es dicht verschlossen bei 2-8 °C aufbewahrt wird:  
- Alle Analyte: 30 Tage  
- Koffein: 14 Tage  
Dieses Produkt wird unter Umgebungsbedingungen versandt.

**HANDHABUNG**  
Dieses Produkt ist genau wie eine Patientenprobe zu behandeln und in Übereinstimmung mit den Vorschriften des Ge-Kit- oder Reagenzherstellers anzuwenden.  
Den Inhalt jedes Fläschchens mithilfe einer Messpipette oder einer äquivalenten Pipette mit 5,0 mL destilliertem deionisiertem Wasser rekonstituieren. Mit dem Stopfen verschließen und das Produkt ungefähr 15 Minuten stehen lassen. Dabei gelegentlich durchmischen. Vor Entnahme einer Probe das Produkt Raumtemperatur (18-25 °C) erreichen lassen. Inhalt des Fläschchens vorsichtig durchmischen, um die Homogenität sicherzustellen. Das Produkt nach jedem Gebrauch sofort wieder mit dem Stopfen verschließen und bei 2-8 °C aufbewahren.  
Die Entsorgung aller Abfälle ist nach den geltenden örtlichen Bestimmungen vorzunehmen. Falls die Verpackung beschriftet ist, nehmen Sie bitte Kontakt zur Bio-Rad-Niederlassung auf.

**EINSCHRÄNKUNGEN**  
1. Dieses Produkt nach Ablauf des Haltbarkeitsdatums nicht mehr verwenden.  
2. Bei Anzeichen einer mikrobiellen Kontamination oder einer starken Trübung des rekonstituierten Produkts Fläschchen zu verwerfen.  
3. Dieses Produkt ist nicht zur Verwendung als Standard geeignet.  
4. Mehrere Antibiotika beeinflussen bekannterweise spezifische Antibiotika-Assays, wenn sie in derselben Probe vorhanden sind. Diesbezügliche Informationen sind der Packungsbeilage des Testkitherstellers zu entnehmen.

Fortsetzung auf der nächsten Seite



## Résumé

Notre travail a pour objectif de mettre en évidence l'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) des médicaments antiépileptiques : Acide valproïque, carbamazépine et phénobarbital dans la gestion de l'épilepsie chez une population de 36 patients épileptiques. Ils sont suivis cliniquement au centre des consultations spécialisées de neurologie de la polyclinique de Boudghène et doivent être contrôlés électrophysiologiquement au service de neurophysiologie clinique et exploration fonctionnelle du système nerveux.

Notre étude, qui a été de type descriptive prospective, s'est étalée sur une période de quatre mois (Octobre 2021/Janvier 2022) et s'est répartie en trois phases : Recueil des informations et prélèvements sanguins des patients, dosage plasmatique des antiépileptiques et enfin, discussion et interprétation des résultats.

Les résultats de notre étude ont montré que pour cette population dont l'âge varie de 18 ans jusqu'à 71 ans, avec un sexe ratio de 1.57, le STP des antiépileptiques dosés a montré un intérêt particulier, dans la surveillance de l'observance thérapeutique, la toxicité, les interactions médicamenteuses et les effets indésirables.

### Mots clés :

Epilepsie, Antiépileptique, STP, Acide valproïque, Carbamazépine, Phénobarbital.

## Abstract

Our work aims to highlight the interest of therapeutic pharmacological monitoring (TPM) of antiepileptic drugs: Valproic acid, carbamazepine and phenobarbital in the management of epilepsy in a population of 36 epileptic patients. They are followed clinically at the specialised neurology consultation centre of Boudghène polyclinic and must be monitored electrophysiologically at the department of clinical neurophysiology and functional exploration of the nervous system.

Our study, which was of prospective descriptive type, was spread over a period of four months (October 2021/January 2022) and was divided into three phases: Collection of information and blood samples from patients, plasma dosage of antiepileptic drugs and finally, discussion and interpretation of results.

The results of our study showed that for this population whose age varies from 18 to 71 years, with a sex ratio of 1.57, the PTS of the antiepileptic drugs dosed showed a particular interest, in the monitoring of therapeutic compliance, toxicity, drug interactions and adverse effects.

### Key words:

Epilepsy, antiepileptic, TPM, valproic acid, carbamazepine, Phenobarbital

## ملخص:

الهدف من عملنا هو تحديد الملف الوبائي و تقييم الغرض من المراقبة الدوائية العلاجية (م.د.ع) للأدوية المضادة للصرع :حمض الفالبرويك، كاربامازيبين و فينوباربيتان في تحسين العلاج لدى المرضى الذين يعالجون من الصرع على مستوى مصلحة طب الاعصاب بمركز الاستشارة الطبية ببودغن تتم متابعتهم سريريا في مركز الاستشارات المتخصصة في طب الأعصاب بمركز الاستشارة الطبية ببودغن ويجب مراقبتها من الناحية الكهربائية في قسم الفيزيولوجيا العصبية السريرية والاستكشاف الوظيفي للجهاز العصبي.

دراستنا التي كانت من النوع الوصفي المستقبلي و المستعرض امتدت على طول أربعة أشهر (أكتوبر 2021 –يناير 2022) و تم تقسيمها الى عدة مراحل : جمع المعلومات و اخذ عينات الدم من المرضى ، تحديد جرعة مضادات الصرع في البلازما و أخيرا ، مناقشة النتائج و تفسيرها .

أظهرت نتائج دراستنا انه بالنسبة لهذه الفئة من السكان الذين تتراوح أعمارهم بين 18 عاما و 71 عاما و الذين نسبة جنسهم 1.56 ، أظهرت الم.د.ع لمضادات الصرع اهتماما خاصا ،في مراقبة الالتزام بالعلاج ،والسمية ،والتفاعلات الدوائية .

### الكلمات المفتاحية:

الصرع ،مضادات الصرع ،م.د.ع ،حمض الفالبرويك ،كاربامازيبين ،فينوباربيتال.