

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEN



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

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

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

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

THÈME

Intérêt du dosage des antiépileptiques après traitement au long court chez des patients stabilisés cliniquement et électrophysiologiquement, au service de Neurophysiologie Clinique et explorations fonctionnelles du système nerveux, du C.H.U. de Tlemcen.

Présenté par :

BOUKHIAR Souhila

BOUDGHENE STAMBOULI Fadia

Soutenu le 28 Mai 2016.

Le Jury

Président : Pr. BEDRANE BARKA Zahira

Membres : Pr. BEREKSI REGUIG TERKIA Amina
Dr. RAHMOUN BENDAOUUD Leila
Dr. BENALLAL HADJ SLIMANE Bouchra
Dr. BENABED Fatéma Zohra

Encadreur : Dr. CHIALI MEGNOUNIF Naziha

Co-encadreurs: Pr. HENAOUI KHELIL Latifa

Dr. BENAOUUDA Amina

Remerciements

A l'issue de la rédaction de cette recherche, nous sommes convaincues que le mémoire de fin d'études est loin d'être un travail solitaire. En effet, nous n'aurons jamais pu réaliser ce travail doctoral sans le soutien d'un grand nombre de personnes dont la générosité, la bonne humeur et l'intérêt manifestés à l'égard de notre recherche nous ont permis de progresser dans cette phase délicate.

En premier lieu, nous tenons à remercier notre encadreur, Docteur CHIALI Naziha pour la confiance qu'elle nous a accordées en acceptant d'encadrer ce travail, pour ses multiples conseils et pour toutes les heures qu'elle a consacrées à diriger notre recherche.

Nous tenons également remercier le Docteur ABOUREJAL Nesrine, Adjoint du Chef de Département de Pharmacie de Tlemcen, et responsable du Laboratoire de Toxicologie ;qui, nous a soutenu dans le choix et la réalisation de notre travail.

N'oublions pas le Chef de Service de Biochimie, le Professeur Mohammed BENYOUCEF, qui a autorisé notre analyse biochimique.

Nos vifs remerciements vont à nos co-encadreurs, le Professeur L. HENAOUI, ainsi que le Docteur BENOUDA; Merci pour votre disponibilité, vos conseils, vos encouragements, et pour le temps que vous nous avez consacré et surtout pour votre patience pendant la rédaction de ce travail.

Nous remercions les membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs critiques et propositions.

Ces remerciements seraient incomplets si nous n'en adressions pas au personnel du service de Neurophysiologie, de Toxicologie et de Biochimie pour toute l'aide qu'ils nous ont apportée lors de la réalisation de ce travail.

Dédicace

A mes très chers parents :

A celle qui m'a donné la vie, la source de mes efforts par ses conseils et son encouragement.

Merci pour ton amour, ta tendresse, ta prière et la bénédiction qui m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études ; j'adore ma mère.

A mon école dans la vie, personne ne vaut tes efforts et tes sacrifices jour et nuit pour mon éducation et ma formation ; c'est toi mon père.

Je ne pourrais vous remercier assez mais grâce à vous je suis ce que je suis aujourd'hui et j'espère vous en êtes fiers. Que Dieu vous protège, vous procure bonne santé et longue vie.

A ma sœur *Leila* et mon frère *Hicham*

Merci mes fidèles accompagnantes dans tous les moments que nous passons ensemble.

Je vous souhaite un avenir plein d'essor et réussite.

A mon fiancé *Zakaria* et toute sa famille

A la mémoire de mes grands parents

A la famille *Boukhar* : mes tantes, mes cousins et mes cousines.

A la famille *Ahmadouche* : mes tantes et leurs familles.

A ma chère tante *Fadéla*

A mes chers oncles : qui me sont les frères et m'encouragent toujours.

Ghouti, Mohamed

A mon binôme *Fadia* : ma chère amie et mon binôme durant tous mon cursus en pharmacie qui a partagé avec moi tous les efforts. Merci pour tous les moments qu'on a vécu ensemble.

A mes amies et mes collègues en pharmacie : *Linda, Safia, Chakra zed, Meryem, Assia, Leila, Boukhra, Soria, Wissem, Amel, Sarah.....*

« Les vrais amis sont difficile à retrouver encore plus difficile à quitter mais impossible à oublier ».

Souhila

Dédicace

Je dédie ce travail :

A l'ETERNEL DIEU, qui m'a guidé et protégé jusqu'à ce jour.

A ma mère :

Vous avez été pour moi une mère exemplaire de par votre souci constant d'une bonne éducation. Vous m'avez appris les valeurs fondamentales de la vie : le sens du partage, la patience, le courage, la discipline, le respect et tout ceci avec des paroles si douces.

A mon père :

Merci d'avoir su me soutenir à chaque instant tout au long de mon parcours d'études, Je n'aurais rien accompli sans votre présence et votre soutien. Je vous aime très fort.

A mes frères : Ahmed, Ayes et Nadir

C'est l'occasion pour moi de vous remercier très sincèrement pour vos encouragements et de vous dire que je vous aime.

A mon mari : Nadir

Pour ta patience et ton soutien durant ces longues années d'études.

A mon meilleur ami Souhila :

Vous avez partagé avec moi l'angoisse des examens, le stress des résultats et la joie des Réussites.

A mes oncles :

Zino, Mourad, Djewed et Riad :

Merci pour votre soutien durant toutes mes études.

A ma grand-mère :

Je te remercie pour m'avoir toujours soutenue et encouragée durant toutes ces années d'études.

A mes chères amies :

Chahra, Assia, Bouchra, Linda, wissem, Leila

Fadia

Liste des abréviations

AE : Antiépileptique.

AMPA : Alpha-amino-3hydroxy-5-méthylisoazol4propionate.

BZD : Benzodiazépine.

CBZ : Carbamazépine.

Cmax : Concentration maximale.

CPG : Chromatographie en phase gazeuse

DCI : Dénomination Commune Internationale

EEG: Electroencéphalogramme.

ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent.

EMIT: Enzyme Multiplied Immunoassay Technic.

FBM: Felbamate.

FIA: Fluorescence Immuno Assay.

FOS : Fosphénytoïne.

FPIA : Fluorescence Polarisation Immuno Assay.

GABA: Acide gamma-butyrique.

HMGB1: High-mobility group box-1.

HPLC : Chromatographie liquide haute performance.

IBE: International Bureau for Epilepsy.

ILAE : Internationale Ligue Anti Epilepsy.

IMAO : Inhibiteurs de la monoamine-oxydase.

IRM : Imagerie par résonance magnétique.

LCR : Liquide céphalo-rachidien.

LICE : Ligue internationale contre l'épilepsie.

LTG : Lamotrigine.

LVT : Lévétiracétam.

MDC : Médicament.

NMDA : Acide N-méthyl-D aspartique.

OXC : Oxcarbazépine.

PB : phénobarbital.

PDS : Paroxysmal depolarisation shift.

PHE : Phénotoine.

RIA : Radioimmunométhodes.

RUF : Rufinamide.

SNC: Système nerveux central.

STP: Stiripentol.

TLR4: Toll-likereceptor 4.

TRT : Traitement.

VGB : Vigabatrin.

VPA : Valproate.

Table des figures

Figure 1 : Diagramme très schématisé de la circulation de l'information dans le cortex cérébral.....	
Figure 2 : Types d'ondes EEG en fonction de leurs fréquences.....	
Figure 3 : Représentation schématique de la classification des crises épileptiques.....	
Figure 4 : Date de découverte des médicaments antiépileptiques.....	
Figure 5 : Mécanisme d'action des antiépileptiques au niveau synapse inhibitrice GABAergique.....	
Figure 6 : Mécanisme d'action des antiépileptiques au niveau de synapse excitatrice glutamatergique.....	
Figure 7 : Schéma représentant les sites d'action principaux des antiépileptiques.....	
Figure 8 : Analyseur viva E (SIEMENS)	
Figure 9 : Principe de la méthode EMIT (Enzyme MultipliedImmunoassayTechnics).....	
Figure 10 : Pipette automatique réglable et embouts adéquats.....	
Figure 11 : Centrifugeuse.....	
Figure 12 : Godets de dosage.....	
Figure 13 : Placement d'électrodes au niveau du service de neurophysiologie.....	
Figure 14 : Montage bipolaire au niveau du service de neurophysiologie.....	
Figure 15 : Tracé EEG suit au ouverture puis fermeture des yeux enregistré au niveau du service de neurophysiologie.....	
Figure 16 : Tracé normale après une épreuve d'hyperventilation enregistré au niveau du service de neurophysiologie.....	
Figure 17 : Tracé EEG qui présente des bouffés de type onde pointue suite à une hyperventilation enregistré au niveau de service de neurophysiologie.....	
Figure 18 : Tracé EEG qui montre des polypointes suite à une stimulation lumineuse enregistré au niveau du service de neurophysiologie.....	
Figure 19 : Répartition des patients selon le sexe.....	
Figure 20 : Répartition des malades en fonction de l'âge.....	
Figure 21 : Répartition des malades en fonction du poids.....	
Figure 22 : Répartition des malades selon la thérapie.....	

- Figure 23 : Répartition des malades en fonction de type d'antiépileptiques prise Presque la moitié de la population sans sous VPA.....
- Figure 24 : Répartition des malades en fonction de l'état de tracé EEG.....
- Figure 25 : Répartition des malades en fonction de type de crise.....
- Figure 26 : Répartition des malades en fonction de l'antécédent familial.....
- Figure 27 : Répartition des malades en fonction de la pathologie associée.....
- Figure 28 : Répartition des patients en fonction des médicaments associés
- Figure 29 : Répartition des malades en fonction de bilan biologique.....
- Figure 30 : Répartition des malades en fonction de la dépakinémie.....
- Figure 31 : Répartition des malades en fonction de la carbamazépinémie.....
- Figure 32 : Répartition des malades en fonction de barbitémie.....

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des crises épileptiques.....
Tableau II : Principaux paramètres pharmacocinétiques des MAE.....
Tableau III : Indications thérapeutiques des antiépileptiques.....
Tableau IV : Effets secondaires notables et/ ou fréquentes des antiépileptiques.....
Tableau V : Interaction entre médicament antiépileptique effet des MDC en colonne sur ceux en ligne.....
Tableau VI : Les calibrateurs EmitR2000 acide Valproïque
Tableau VII : Valeur cible des contrôles d'acide valproïque Emit®2000 et leur plage tolérée.....
Tableau VIII : Les calibrateurs Emit®2000 phénobarbital.....
Tableau IX : Valeur cible des contrôles de phénobarbital Emit®2000 et leur plage Tolérée.....
Tableau X : Calibrateur de carbamazépine Emit®2000.....
Tableau XI : Valeur cible des contrôles de carbamazépine Emit®2000 et leur plage tolérée.....
Tableau XII : Molécules qui ne perturbe pas le test Emit®2000 phénobarbital.....
Tableau XIII : Composés ne perturbe pas le test Emit®2000 acide valproïque.....
Tableau XIV : Composés ne perturbe pas le test Emit®2000 carbamazépine.....
Tableau XV : Répétabilité du test de test Emit®2000 phénobarbital.....
Tableau XVI : Reproductibilité de test de test Emit®2000 phénobarbital.....
Tableau XVII : Précision.....
Tableau XVIII : Répétabilité et reproductibilité du test le test Emit®2000 carbamazépine
Tableau XIX : Exactitude acide valproïque
Tableau XX : Exactitude phénobarbital.....
Tableau XXI Exactitude carbamazépine.....
Tableau XXII : Caractéristiques individuelles des patients suivis dans le cadre de l'étude.....
Tableau XXIII : Répartition des épileptiques selon le Sexe
Tableau XXIV : Répartition des épileptiques en tranche d'âge

Tableau XXV : Répartition des patients en fonction du poids.....

Tableau XXVI : Résultats des dosages plasmatiques et des bilans biologiques chez les patients épileptiques

Tableau XXVII : Association entre le tracé EEG et dépakinémie.....

Tableau XXVIII : Association entre le tracé EEG et barbitémie.....

Tableau XXIX : Association entre le tracé EEG et carbamazépinémie.....

TABLE DES MATIÈRES

Introduction générale	
Revue bibliographique	
Chapitre I : ÉXPLORATION FONCTIONNELLE DE SYSTÈME NERVEUX	
I.1. Généralité	
I.1.1. structure de cerveau.....	
I.1.2.cortex cérébral.....	
I.2. Électrogènes corticale	
I .3. Electroencéphalogramme	
I.3.1.Définition	
I.3.2.Historique.....	
I. 3.3.Indication de l'EEG.....	
I.3.4.Avantage de l'EEG.....	
I.3.5.Caractéristique de l'EEG normal.....	
I.3.6.Caractéristiques de L'EEG pathologique.....	
I.3.7.Les facteurs influençant l'efficacité de l'EEG.....	
Chapitre II : L'ÉPILEPSIE	
II.1.Historique	
II .2.Définition	
II.3. ...physiologie de l'épilepsie	
II .3.1.Mécanisme épileptogénèse	
II.4. classification des crises épileptiques	
II.5.Diagnostic	
II.6.Épilepsie pharmacorésistante	
II.7.Épilepsie et sommeil	
II.8. Épilepsie et grossesse	
II .9 . Traitement de l'épilepsie	

II .10.Les règles hygiéno-diététiques.....
Chapitre III : Les antiépileptiques.....
III.1.Historique.....
III.2.Définition.....
III.3.Classification.....
III.4.Mécanismes d'action.....
III.5.Pharmacocinétique.....
III.6.Indication thérapeutique.....
III.7.Effet secondaire.....
III.8.Intéraction médicamenteuse.....
III.9. Quels risques lors d'intoxications aiguës avec les nouveaux antiépileptiques.....
III.10 .Combinaison antiépileptique.....
III.11. Critère de choix du médicament antiépileptique.....
III.12. Monographies sur antiépileptiques classiques.....

CHAPITRE IV : INTERET DE DOSAGE DES ANTIÉPILEPTIQUES APRES TRAITEMENT CHEZ DES PATIENTS SUIVIS CLINIQUEMENT ET ELECTROPHYSIOLOGIQUEMENT

IV.1.utilisation de l'EEG dans la surveillance de l'épilepsie.....
IV.2.Intérêt du dosage des antiépileptiques après traitement chez des patients suivis cliniquement et électro physiologiquement.....
IV.2.1. Dosage plasmatique des antiépileptiques.....
IV.2.2.méthodes de dosage des antiépileptiques.....
IV.3. Stabilité d'épilepsie.....
IV.4.Surveillance biologique du traitement antiépileptique.....

CHAPITRE V : Présentation de l'étude.....

V .1.matériels et méthode.....
V .1.1.population étudiée.....

V .1.2.recueil des informations.....

V .1.3.prelevement et conservation.....

V .1.4.parametre étudiés.....

V .1.5.dosage plasmatique des antiépileptiques.....

V.2.matériels et méthode de réalisation électroencéphalogramme au niveau du service de neurophysiologie.....

V.2.1. préparation du malade.....

V.2.2.théchnique description et analyse de l'EEG.....

V.2.2.1.Electrodes et système de placement

V.2.2.2. Montage de l'EEG.....

V.2.2.3.déroulement de l'examen

V.2.2.4.Les éprouve de sensibilisation de l'EEG

V.2.2.5.description de tracé de l'EEG

V.2.2.6. analyse et interprétation de l'EEG

CHAPITRE VI : RESULTAT.....

VI.1. Echantillon analysé

VI.2 Caractéristiques de la population générale.....

VI.2.1.Répartition des malades en fonction du sexe.....

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

VI.2.3.Répartition des malades en fonction du poids

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

VI.3.1.La répartition des malades en fonction de la thérapie

VI.3.2.Répartition des malades en fonction de type de mdc antiépileptique.....

VI.3.3.Réparation des malades en fonction de l'état de tracé EEG.....

VI.3.4.Répartition des malades en fonction de type de crise	
VI.3.5.Répartition des malades en fonction des antécédents familiaux.....	
VI.3.6 .Répartition des malades en fonction de la pathologie associée.....	
VI.3.7.Répartition des patients en fonction des médicaments associé	

VI.4. Paramètres biologiques

VI.4.1. Résultat du dosage plasmatique	
VI.4.1.1. Répartition des malades en fonction de bilan biologique.....	
VI.4.1.2.Répartition des malades en fonction de taux de dépakine sanguin	
VI.4.1.3.Répartition des malades en fonction de taux sanguin de la carbamazépine.....	
VI.4.1.4.Répartition des malades en fonction de taux sanguin de phénobarbital.....	
VI.4.2. Etude de l'association entre les concentrations plasmatiques thérapeutiques de mdc antiépileptique et la stabilité de l'épilepsie (EEG).....	
VI.4.2.1.étude de l'association entre EEG et dépakinimé.....	
VI.4.2.2.étude de l'association entre EEG et barbitémie.....	
VI.4.2.3.étude de l'association entre EEG et carbamazépinemie.....	
VI.4. 3. Bilans hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatase alcaline).....	

CHAPITRE VII : DISCUSSION

Conclusion

Introduction

L'épilepsie est une maladie du système nerveux central qui se manifeste par des crises pouvant durer jusqu'à quelques minutes et qui sont pour l'essentiel non prédictibles c'est la deuxième cause d'hospitalisation en neurologie après les accidents vasculaires Cérébraux Ceci constitue un handicap social évident pour les patients qui en souffrent et qui représentent près de un pour cent de la population. Des efforts thérapeutiques pour contrôler les crises d'un maximum de patients sont donc nécessaires, aussi bien en pratique qu'en recherche clinique.

L'EEG a permis, dès son avènement il y a plus de 70 ans, la mise en évidence de la « décharge neuronale excessive et hypersynchrone » qui reste à ce jour l'élément définissant le mieux la crise d'épilepsie. Il possède en effet un grand nombre de caractéristiques souhaitables il a un temps de réponse rapide, une totale innocuité et constitue un moyen de diagnostic et de suivi efficace de l'épilepsie, il oriente le neurologue et il lui permet de choisir le médicament adéquat capable d'équilibrer l'état épileptique de patient.

L'EEG aide à diagnostiquer la présence d'une épilepsie et détermine à l'aide des données cliniques le type de crise ce qui facilite au neurologue le choix de médicament efficace.

Différents traitements peuvent être envisagés pour en soigner les symptômes, ainsi dans 70% des cas, un traitement médicamenteux suffit à empêcher la survenue des crises. Soit s'il s'agit des molécules anciennes telles que les barbituriques ou les benzodiazépines ciblant les médiateurs clés que sont l'acide gamma-aminobutyrique et le glutamate, ou des médicaments Plus spécifiques ont vu le jour récemment, bloquant notamment des canaux ioniques, en particulier calciques et sodiques.

Après un dépistage et une confirmation de la maladie, le médecin instaurera un traitement à l'aide d'un seul médicament (mono thérapie). Quelques mois seront alors nécessaires pour ajuster les doses et réguler parfaitement les crises. On augmentera progressivement la quantité prise jusqu'à l'obtention de l'effet maximum avec le moins possible d'effets indésirables. Si un premier médicament ne fonctionne pas, il est également possible que le médecin en propose un autre. Enfin si un seul médicament ne suffit pas, il arrive parfois qu'on en associe plusieurs, ce sont les règles de prescriptions traditionnelle Ceci entraînait de longues périodes de tâtonnements et d'erreurs et certains faits restaient sans explication dans ce cas un suivi thérapeutique ,clinique et électrique(EEG) est nécessaire car chaque cas est différent, on ne peut donc pas échanger le traitement avec quelqu'un d'autre : les doses et les produits sont personnels.: il ne faut surtout pas arrêter le traitement brutalement sous peine de voir resurgir les crises voir même de les voir empirer.

Dans notre étude comme un objectif primaire on va Vérifier l'intérêt du dosage des antiépileptiques chez les anciens patients épileptiques stabilisés (EEG normal équilibré, et état clinique inter-critique normal). Et comme objectifs secondaire on va étudier le dosage des antiépileptiques chez les patients mal équilibrés et Chercher certaines perturbations biologiques induite par certains antiépileptiques.

Chapitre I : EXPLORATION FONCTIONNELLE DU SYSTEME NERVEUX

CHAPITRE I : EXPLORATION FONCTIONNELLE DU SYSTEME NERVEUX

I.1.Généralité

I.1.1.Structure de cerveau

Le cerveau comprend deux hémisphères réunis par le cerveau moyen, ou diencéphale, et par le corps calleux. Il se situe au-dessus du tronc cérébral et du cervelet.

Cet ensemble occupe la boîte crânienne.

Chaque hémisphère est subdivisé par des scissures formant les lobes (frontal en avant, occipital en arrière, pariétal et temporal latéralement), et les lobes sont creusés par des sillons formant des plis, ou circonvolutions. Le cerveau est en outre creusé de cavités, ou ventricules, remplies de liquide cébrospinal nourricier et protecteur. Il existe un ventricule dit latéral par hémisphère, et un 3^e ventricule correspondant au diencéphale.

Le cerveau est entouré par les méninges.

Le cerveau est constitué, comme le reste du système nerveux central, de substance grise (corps des neurones et des synapses) et de substance blanche (fibres myélinisées). Dans les hémisphères, la substance grise se répartit en une couche superficielle épaisse, le cortex, et en noyaux profonds, les noyaux gris centraux (pallidum, putamen et noyau caudé). Le diencéphale est composé essentiellement de deux gros noyaux gris symétriques, les thalamus. Ceux-ci surmontent l'hypothalamus, structure qui comprend de petits noyaux et se prolonge par deux glandes, l'hypophyse en bas, l'épiphyse en arrière.

Les neurones du cortex cérébral comprennent des cellules rondes, ou grains, destinées à la réception des stimulations périphériques (sensations tactiles, ondes visuelles ou sonores) ; des cellules triangulaires, ou pyramides, à vocation motrice ; des cellules fusiformes qui relient, par le corps calleux, deux points symétriques des hémisphères cérébraux.

Chaque hémisphère contrôle la moitié du corps qui se trouve du côté opposé. (1)

I.1.2.Cortex cérébrale

a) Structure :

Partie périphérique des hémisphères cérébraux, siège des fonctions nerveuses les plus élaborées telles que le mouvement volontaire et la conscience.

Le cortex cérébral est formé de substance grise, variété de tissu nerveux contenant les corps cellulaires (partie principale) des neurones. Il est en relation avec le reste du système nerveux grâce aux fins prolongements multiples des neurones. Dans le sens de l'épaisseur, de la surface des hémisphères vers la profondeur, l'organisation du cortex le fait parfois comparer aux circuits électroniques, bien qu'il soit plus complexe. En effet, on y distingue au microscope plusieurs couches superposées, chacune renfermant un réseau de corps cellulaires et de prolongements. Par ailleurs, chaque hémisphère cérébral est divisé en 4 grands lobes : les frontières entre les lobes correspondent à de profonds sillons, les scissures, à la surface du cortex.

Il existe 3 types de cortex, de complexité croissante et se distinguant par leur structure au microscope et par leur rôle : l'archicortex, le paléocortex et le néocortex. Celui-ci, le seul observable des trois sur une vue externe des hémisphères, occupe en fait dans l'espèce humaine la quasi-totalité de la surface des lobes. (1)

CHAPITRE I : EXPLORATION FONCTIONNELLE DU SYSTEME NERVEUX

b) Fonctionnement :

L'archicortex :

L'archicortex induit les comportements les plus élémentaires, qui permettent d'assurer la survie de l'espèce.

Le paléocortex :

Le paléocortex comprend en particulier une région appelée hippocampe, détermine la motivation, l'attention sélective, les réactions émotives, la sélection des comportements du sujet en fonction d'un Apprentissage antérieure.

Le néocortex :

Le néocortex est organisé pour son fonctionnement sous forme de petites zones, les aires corticales primaires, chacune responsable d'un certain type d'activités.

Le cortex du lobe frontal, situé à la partie antérieure de l'hémisphère cérébral, joue un rôle important dans le comportement de l'individu ; en outre, on y trouve l'aire motrice primaire, qui commande tous les mouvements volontaires.

Le cortex pariétal, situé en haut de l'hémisphère, sur le côté, intervient dans la connaissance du corps, le maniement des données spatiales, le contrôle du geste ; il comprend en particulier l'aire sensitive, qui assure la réception des informations cutanées.

Le cortex temporal, situé sur le côté de l'hémisphère, en dessous du cortex pariétal, participe à différentes fonctions cérébrales : goût, olfaction, audition, langage, mémoire, vie végétative (fonctionnement des viscères).

Le cortex occipital, qui se trouve en arrière de l'hémisphère, contient l'aire visuelle, qui reçoit et analyse les informations venant de l'œil. Des aires d'association se trouvent autour de toutes ces aires primaires et entre elles ; elles permettent notamment la coordination des fonctions de base, par exemple la perception et la compréhension simultanées d'images et de sons. (1)

c) Histologie de cortex cérébral

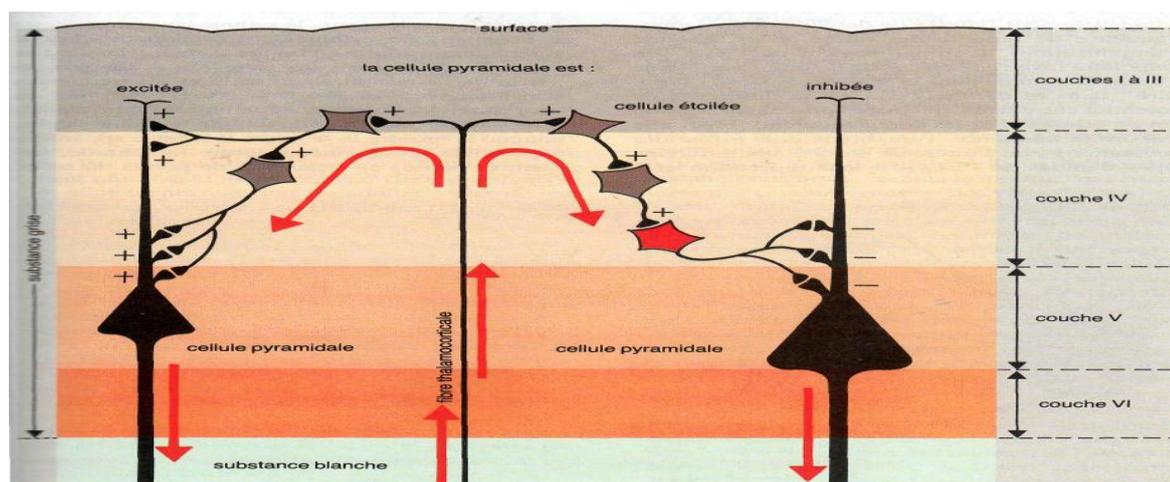


Figure 1 : Diagramme très schématisé de la circulation de l'information dans le cortex cérébral (RYCAJAL, 2010).

CHAPITRE I : EXPLORATION FONCTIONNELLE DU SYSTEME NERVEUX

Les seules cellules représentées apparemment sont les cellules pyramidales et les cellules étoilées. Une cellule étoilée inhibitrice est représentée en rouge. Les synapses excitatrices sont indiquées par des signes + ; les synapses inhibitrices par des signes -.

Données morphologiques et fonctionnelles concernant les générateurs corticaux

Le cortex cérébral chez l'homme est une couche de matière grise d'environ 3 mm d'épaisseur constituée selon la nomenclature de Brodman de six couches numérotées de 1 à 6 de la superficie vers la profondeur. (2)

Le cortex est constitué de deux grandes catégories de neurones : les neurones épineux (cellules pyramidales, cellules étoilées) sont excitateurs, leur neurotransmetteur est le glutamate ; les neurones non épineux, morphologiquement très hétérogènes, sont inhibiteurs, leur neurotransmetteur est l'acide gamma aminobutyrique (GABA). (3)

I.2. Électrogènes corticale

Les activités enregistrées avec des électrodes externes lors de la réalisation d'un électroencéphalogramme (EEG) sont la somme d'un nombre considérable d'activités individuelles des neurones du cortex cérébral. Cependant, pour des raisons d'organisation des champs électriques, toutes les activités électriques cérébrales ne peuvent pas être enregistrées. En réalité, seule une proportion limitée de neurones du cortex, représentée par les neurones pyramidaux corticaux organisés en macrocolonnes perpendiculaires à la surface du crâne (par contraste avec les neurones des macrocolonnes des sillons corticaux), participe à la genèse du signal EEG. En effet, ces neurones possèdent des dendrites perpendiculaires à la surface du cortex. Le signal EEG provient des potentiels post synaptiques d'excitation (PPSE) et d'inhibition (PPSI) qui arrivent sur ces dendrites.

Ces PPSE et PPSI, d'une durée de l'ordre de 10 ms, correspondent à l'influx électrique en lien avec la libération des neurotransmetteurs dans la fente synaptique et induisent des variations de potentiel électrique dans l'espace extracellulaire. Étant donné que chaque neurone pyramidal du cortex possède sur ses dendrites environ 10 000 synapses, l'activité enregistrée de manière globale au niveau du scalp va donc correspondre à la sommation des activités synchrones liées aux courants extracellulaires de nombreux neurones pyramidaux. (4)

I.3. Électroencéphalogramme

I.3.1. Définition

L'EEG ou électro-encéphalogramme est un examen qui permet l'enregistrement de l'activité cérébrale. L'EEG est absolument indolore. Des électrodes sont placées sur le cuir chevelu et sont reliées à un moniteur et une imprimante. L'activité cérébrale est retranscrite (recopier) sous forme de tracés. Ces écritures sont analysées par un neurologue qui peut déterminer si elles révèlent une anomalie neurologique. Il peut être réalisé pendant le sommeil ou dans le cadre d'une activité, selon la pathologie recherchée. L'électro-encéphalogramme est essentiellement pratiqué en cas de suspicion d'épilepsie, de troubles du sommeil, de certaines maladies infectieuses cérébrales. Deux EEG plats à 4 heures d'intervalle signent la mort encéphalique. (5)

CHAPITRE I : EXPLORATION FONCTIONNELLE DU SYSTEME NERVEUX

I.3.2. Historique

- En 1788 : Galvani s'aperçoit que tous les organes vivants produisent de l'électricité.
- 1924 : Hans Berger a pu recueillir avec un galvanomètre accorde le premier EEG humain à partir d'électrodes placées sur le scalp.
- 1929 : Première publication par Hans Berger. sa découverte de deux types d'activités électriques cérébrales quasi sinusoïdales qu'il dénomma « rythme alpha » et « rythme bêta ».
- 1932 : Prix Nobel de physiologie attribué au Britannique Edgar Douglas Adrian qui a repris et complété les études sur l'EEG. (6)
- 1938. L'enregistrement des premières crises d'épilepsie fut réalisé par Gibbs.
- À la fin des années 1940, les premières explorations intrusives par électrodes Profondes furent réalisées. Les premières analyses de fréquences eurent lieu dans le contexte du développement des méthodes de traitement du signal. Les grands noms de cette période sont Penfield, Jasper, Walker, Magoun, Moruzzi, puis, en France, Gastaut, Naquet, Roger. Magoun et Moruzzi, en réalisant les sections étagées du tronc cérébral, mirent en évidence le rôle fondamental de la substance réticulée activatrice ascendante dans la régulation de l'activité électrique cérébrale.
- 1945 : Application en clinique et ouverture de laboratoires d'EEG.
- L'EEG devint véritablement un examen très répandu dans les hôpitaux dans les années 1950. (7)

I.3.3. Indication de l'EEG

Dans quel cas l'EEG est nécessaire ?

- Le diagnostic et la prise en charge initiale d'une maladie épileptique. Il doit alors être réalisé le plus tôt possible, si possible dans les 24 heures suivant la crise, afin d'augmenter sa sensibilité.
- Le diagnostic d'état de mal à expression confusionnelle
- Le diagnostic des troubles cognitifs, syndromes confusionnels et/ou troubles de vigilance évoluant de façon aiguë, subaiguë ou rapidement progressive, lorsque les données cliniques et le bilan para clinique initial n'ont pas permis d'en déterminer l'étiologie.

Dans quel cas l'EEG est utile ?

- Le suivi des patients épileptiques (décision de maintien ou non de traitement, modification ou aggravation clinique) mais des contrôles systématiques ne sont pas préconisés
- Le diagnostic d'encéphalopathie métabolique
- Évaluer la sévérité des encéphalopathies hépatiques.

Dans quel cas l'EEG est inutile ?

- Pour le bilan de céphalées.
- En cas d'ictus amnésique typique.

CHAPITRE I : EXPLORATION FONCTIONNELLE DU SYSTEME NERVEUX

- En cas de syncope typique (cardiogénique ou vasovagale).
- En cas d'accidents ischémiques transitoires. (8)

I.3.4. avantage

L'électroencéphalogramme (EEG) permet une analyse fonctionnelle du signal électrique cérébral et constitue l'examen de référence pour analyser les processus électrophysiologiques sous-tendant l'épilepsie mais également de nombreux autres dysfonctionnements du système nerveux central. Les examens d'imagerie morphologique apportent des renseignements complémentaires de l'EEG mais ne peuvent se substituer à cet outil d'analyse fonctionnelle. L'EEG a de plus l'avantage d'être non invasif facile à réaliser et à contrôler quand un suivi est nécessaire, y compris au lit du patient. (9)

I.3.5. Caractéristiques de l'EEG normal :

Paradoxalement, l'EEG normal est d'autant plus ample que le cerveau est moins actif. Ainsi, chez le sujet éveillé, cognitivement actif, les yeux ouverts, le tracé présente un aspect très peu volté, au sein duquel on n'identifie que des activités rapides, peu structurées, sans fréquence dominante clairement identifiable. Si le sujet éveillé ferme les yeux, apparaît une activité appartenant à la bande alpha, prédominant au niveau des régions postérieures : le rythme alpha (Fig.2).

L'endormissement est accompagné de modifications caractéristiques de l'EEG.

Le Stade 1 est caractérisé par la disparition du rythme alpha et son remplacement par un rythme thêta. Le Stade 2 est caractérisé par la superposition de brèves bouffées d'éléments d'une fréquence de 13 Hz (les fuseaux ou spindles)

Les Stades 3 et 4 se caractérisent par une prédominance de plus en plus marquée des rythmes delta. Ces quatre stades sont caractéristiques du « sommeil lent ».

Le sommeil lent fait place à un état où, cliniquement, le sujet est profondément hypotonique et où, paradoxalement, l'EEG présente l'aspect désynchronisé d'un cerveau éveillé et actif, en même temps que sont observés le mouvement saccadés rapides : c'est le « sommeil paradoxal ». (10)

- Rythme EEG

Le rythme alpha est le rythme dit "de repos". Il survient lorsque le sujet est allongé, Les yeux fermés à l'abri de toute stimulation sensorielle sans toutefois s'endormir. Il est labile et disparaît à l'ouverture des yeux, lors d'un effort d'attention ou d'une réaction émotive. Observé dès l'âge de 7-8 ans, il devient prédominant à 15 ans.

Le rythme bêta est le rythme de l'adulte au repos ou éveillé. Il peut être bloqué lors de l'exécution volontaire d'un mouvement. Il apparaît vers l'âge de 15 ans.

Le rythme thêta est normalement présent mais peu abondant. Il est souvent masqué par le rythme alpha. Il est abondant chez l'enfant.

Le rythme delta n'est jamais présent chez l'adulte éveillé au repos, mais on le retrouve pendant le sommeil lent et le sommeil profond. (11)

CHAPITRE I : EXPLORATION FONCTIONNELLE DU SYSTEME NERVEUX

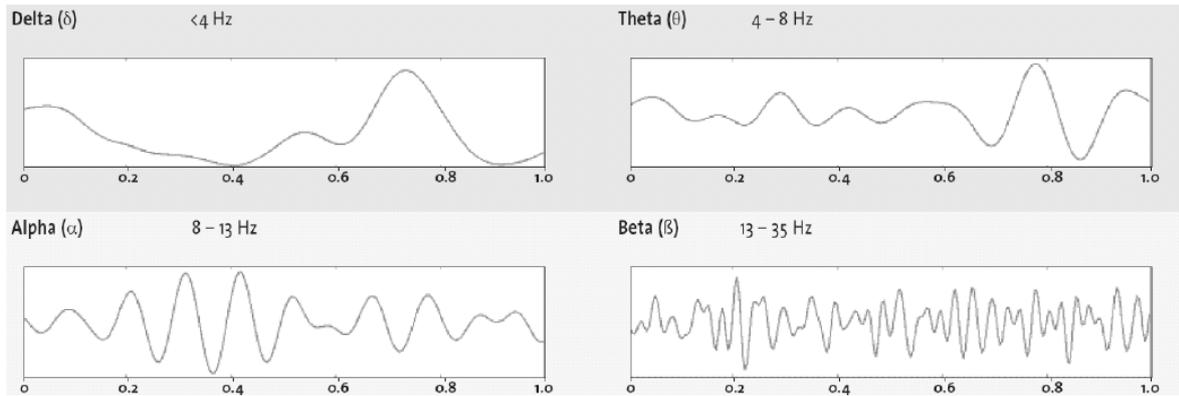


Figure 2 : Types d'ondes EEG en fonction de leurs fréquences (J.Vion-Dury FB, 2008)

I.3.6. Caractéristiques de L'EEG pathologique

Les anomalies de l'EEG habituellement rencontrées Peuvent être classifiées selon plusieurs critères, non mutuellement exclusifs : anomalies de rythmes ou apparition de grapho-éléments anormaux, anomalies diffuses ou focales, Anomalies de la modulation de l'EEG, incluant les troubles de réactivité. (12)

- 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 ensuite ; 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 (par 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 d'éléments ou 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 de une à deux secondes 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 (« rythmes recrutants ») et sont généralement suivies d'un ralentissement plus ou moins prolongé du tracé.

CHAPITRE I : EXPLORATION FONCTIONNELLE DU SYSTEME NERVEUX

Des crises épileptiques ou des états de mal peuvent survenir en dehors de toute manifestation clinique, soit qu'aucun mouvement ne puisse être observé du fait de la curarisation, soit que le sujet, comateux, soit incapable de manifester sa pathologie. (13)

I.3.7. Les facteurs influençant l'efficacité de l'EEG

L'EEG est en effet très sensible aux drogues, en particulier les barbituriques, pouvant entraîner des dépressions de l'électrogène, voire une nullité du tracé, ce qui imposera de différer l'examen, après élimination des drogues sédatives. Il s'agit essentiellement des barbituriques, des benzodiazépines, des anesthésiques, notamment le propofol, mais également, la méthoqualone, le méprobamate, et le baclofen, ce dernier nécessitant un délai important d'élimination (14).

Les benzodiazépines et le phénobarbital à faibles doses provoquent des rythmes rapides bêta diffus, à prédominance antérieure, plus voltés que ceux rencontrés de façon physiologique

Le propofol entraîne des ondes delta frontales surchargées de fréquences plus rapides. Mais il a un effet différent selon la dose. À 1,5 mg/kg, des activités « épileptiformes » sont souvent observées. À doses plus élevées, ces anomalies font place à un tracé de suppression burst.

Le fentanyl et ses dérivés produisent de façon dose dépendante un ralentissement progressif de l'EEG avec disparition des rythmes bêta. À haute dose, des rythmes delta hypervoltés synchrones apparaissent(15)

En revanche, ces dérivés morphiniques n'entraînent pas de tracé de suppression-burst.

L'hypothermie est connue pour altérer la fonction du SNC. Elle peut entraîner un ralentissement et une dépression de l'électrogène, mais essentiellement dans les hypothermies majeures, inférieures à 28°C.

Certains troubles métaboliques peuvent participer à la souffrance cérébrale : insuffisance hépatocellulaire sévère, hypoglycémie voire hyponatrémie majeure(16)

Chapitre II : L'ÉPILEPSIE

CHAPITRE II : EPILEPSIE

II.1. Historique

La description détaillée la plus ancienne des crises que l'on distingue aujourd'hui est Babylonienne datant au moins de 2 000 ans avant J-C, puis viens le concept grec de «Mal sacré» qui a été décrit dans le fameux traité sur l'épilepsie d'Hippocrate. Toutefois, Hippocrate pensait que l'épilepsie était une maladie qui avait une origine naturelle (cérébrale) et une cause déclenchant comme les autres.

Le point de vue d'Hippocrate n'a commencé à s'enraciner qu'autour des 18ème et 19ème siècles avec l'émergence de la neurologie comme une nouvelle discipline distincte de la psychiatrie.

Hughlings Jackson (1873), un neurologue Londonien, avait introduit la notion de décharges électrochimiques d'énergie dans le cerveau.

En 1920, Hans Berger un psychiatre allemand, avait mis au point un électroencéphalographe qui avait confirmé la présence de décharges électriques dans le cerveau qui formaient des tracés multiples associés à différents types de crises et avait facilité la localisation de leur siège permettant ainsi d'élargir les possibilités du traitement neurochirurgical depuis les années 1950 à Londres, Montréal et Paris.

Durant la première moitié du siècle, le phénobarbital (1912) et la phénytoïne (1938) ont été les principaux médicaments antiépileptiques. Depuis, la découverte de nouveaux médicaments a connu un développement rapide, grâce à la découverte des neurotransmetteurs excitateurs et inhibiteurs.

Le développement de la neuro-imagerie structurale et fonctionnelle notamment la TDM, l'IRM, la spectroscopie IRM et la tomographie par émission de positons, ont permis de mettre en évidence des lésions cérébrales moins facilement décelables.

La LICE, organisme professionnel mondial contre l'épilepsie, a été créée en 1909. 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, dans le cadre de la campagne mondiale contre l'épilepsie, pour améliorer la prévention et le traitement de cette pathologie, ainsi qu'à sensibiliser le public et à accroître l'acceptabilité de ce trouble.

L'épilepsie est une maladie universelle, au sens où elle ne fait aucune distinction entre les classes sociales ou les régions du monde. Le degré d'intelligence n'est pas en cause. L'histoire est riche d'épileptiques célèbres, parmi lesquels Jules César, Vincent Van Gogh, Alfred Nobel et encore Napoléon. (17)

CHAPITRE II : EPILEPSIE

II.2. Définition

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

a) La crise épileptique

C'est la survenue transitoire brève et brutale de signes et/ou symptômes dus à une activité anormale excessive ou synchrone des neurones cérébraux.

Elle résulte de décharges électriques excessives dans un groupe de cellules cérébrales. Ces décharges peuvent se produire dans une seule partie du cerveau (crises partielles) ou se propager aux différentes autres parties (crises généralisées).

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

b) L'épilepsie

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

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

Une crise unique ne signe pas l'épilepsie (jusqu'à 10% de la population mondiale en a une au cours de la vie). La maladie se définit par la survenue d'au moins deux crises spontanées. (18)

II 3. Physiopathologie de l'épilepsie

1) Initiation de la décharge épileptique

L'activité épileptique est caractérisée par une dépolarisation massive paroxystique (Paroxysmal depolarisation shift = PDS), qui génère des bouffées de potentiels d'action (= burst) au sein d'une population de neurones. ces PDS, s'expriment pour le clinicien sous la forme de « pointe » sur l'électroencéphalogramme d'un patient épileptique.

Sur l'enregistrement cellulaire, on remarque, qu'après la phase de dépolarisation massive, il apparaît une forte hyperpolarisation. Ce phénomène est encore plus marqué dans les cellules avoisinantes, ce qui permettrait « d'encercler » la décharge et ainsi, éviter qu'elle ne se propage et ne se répète immédiatement.

CHAPITRE II : EPILEPSIE

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

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.

Chez la personne épileptique, on retrouve ces manifestations électriques entre les crises (= anomalies intercritiques), sans pour autant qu'il y ait des symptômes. En effet, normalement la propagation des potentiels d'action répétitifs est prévenue Par l'intégrité de l'hyperpolarisation suivant le PDS et l'existence d'une zone environnante d'inhibition créée par des neurones inhibiteurs. (19)

2) Propagation de la décharge épileptique

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

Les symptômes dépendent de la zone corticale touchée par la décharge épileptique. Par exemple, si la décharge se propage à travers le cortex sensitif, le sujet atteint percevra des paresthésies (picotements, fourmillements...). (20)

3) Fin de la décharge épileptique

Il y a plusieurs mécanismes qui peuvent, pense-t-on, arrêter la décharge. 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 des neurotransmetteurs inhibiteurs. (21)

II .3.1.Mécanisme épileptogénèse

Une réaction inflammatoire est trouvée chez l'Homme et dans les modèles animaux. Une réaction inflammatoire pourrait donc participer à l'épileptogénèse. Par exemple, l'injection d'interleukine 1b peut causer ou augmenter les crises. l'interleukine 1b est une cytokine (protéine de signalisation cellulaire) impliquée dans la défense immunitaire contre l'infection ; elle est produite par les macrophages, monocytes, fibroblastes et les cellules dendritiques. (22)

CHAPITRE II : EPILEPSIE

L'ouverture de la BHE va permettre l'entrée de leucocytes, de produits plasmatiques etc. qui peuvent déclencher une réaction inflammatoire, et entraîner une souffrance neuronale. Les cellules en souffrance ou en train de mourir vont sécréter une protéine située dans le noyau de la cellule (elle est normalement liée à l'ADN), appelée high-mobility group box-1 (HMGB1). Une fois sécrétée, cette protéine peut se fixer sur les récepteurs de type Toll-likereceptor 4 (TLR4) situés sur les neurones, les astrocytes et les cellules immunitaires telles que la microglie. L'activation des récepteurs TLR4 sur les astrocytes et la microglie va permettre la libération de facteurs inflammatoires comme l'interleukine 1b. Cette dernière va agir sur un type de récepteur au glutamate présent sur les neurones et augmenter l'excitabilité des cellules, Chez l'Homme, comme dans les modèles animaux, on trouve une surexpression de HMGB1 et de TLR4 dans les réseaux de neurones. Il est donc possible que HMGB1 et TLR4 jouent un rôle non seulement dans le processus de l'épileptogénèse mais aussi dans le maintien de conditions d'hyperexcitabilité au stade chronique. (23)

III.4. classification des crises épileptiques

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

a) Classification symptomatologique

Elle se fait selon les manifestations cliniques. En effet, l'analyse électro clinique des crises permet de distinguer les crises partielles, dans lesquelles la décharge épileptique a un début focal et unilatéral et les crises généralisées, où la décharge épileptique est d'emblée bilatérale, synchrone et symétrique. Les différentes symptomatologies de l'épilepsie sont représentées dans la figure4.

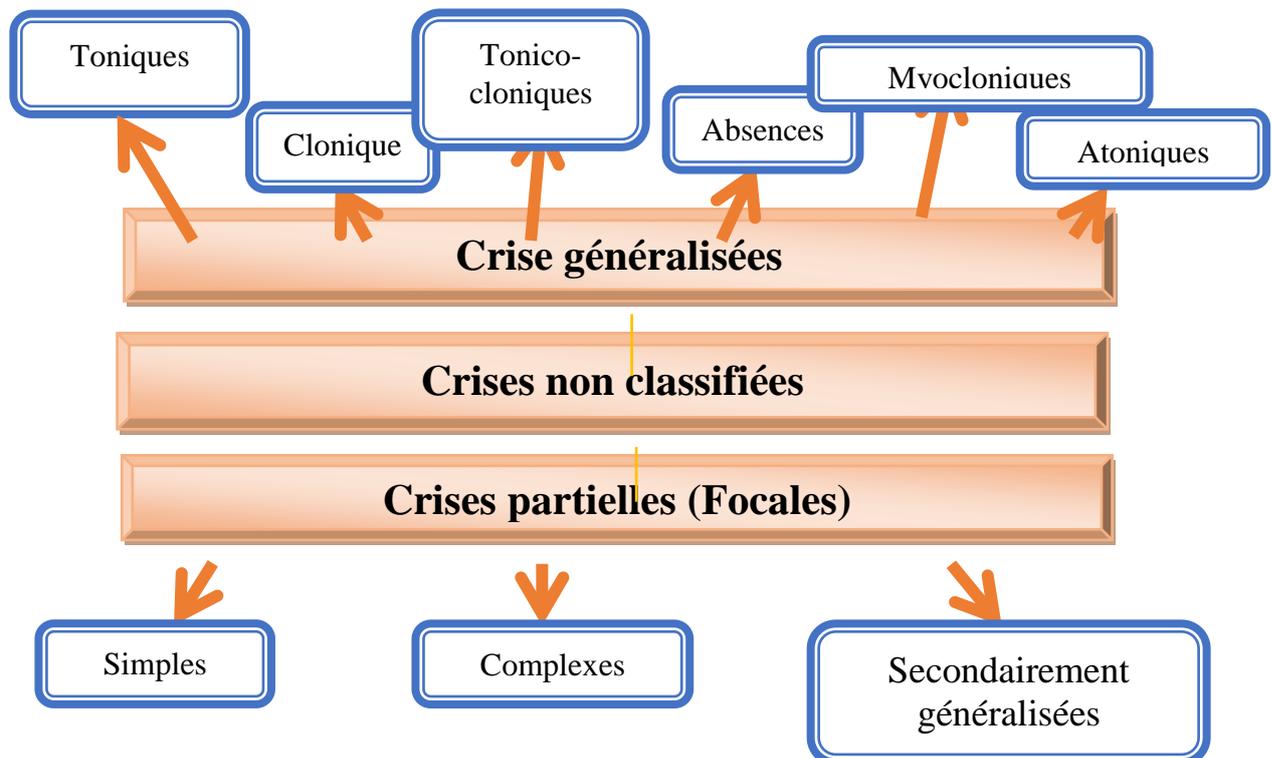


Figure3 : Représentation schématique de la classification des crises épileptiques (Alvarez, 2004).

CHAPITRE II : EPILEPSIE

1) Crises partielles :

Par définition, ces crises impliquent une région anatomiquement ou fonctionnellement bien délimitée. Ainsi les symptômes seront en étroite corrélation avec la zone de la décharge épileptique appelée zone épileptogène ce qui permet de les classer en fonction du lobe d'origine (frontales, temporales, pariétales,...). Ils peuvent être d'ordre moteur, sensitif, végétatif, psychique, dysphasique (trouble de la parole) ou encore dysmnésique (trouble de la mémoire).

La décharge peut s'étendre sur plusieurs territoires corticaux différents, donnant ainsi naissance à plusieurs symptômes, on parle de « crise partielle simple ».

D'ailleurs les anomalies électroencéphalographies sont restreintes aux zones de décharges épileptiques.

Si en plus de tout cela, il y a perte de conscience, on parle de « crise partielle complexe ».

Parfois la décharge peut s'étendre à l'autre hémisphère, à travers les fibres commissurales, donnant ainsi lieu à des manifestations tonico-cloniques bilatérales.

On parle alors de « crise partielle secondairement généralisée ».

2) Crises d'emblée généralisées :

Ces crises ne comportent aucun signe qui permet de localiser une région précise du cerveau. De plus, contrairement aux crises partielles simples, toutes les crises généralisées (sauf les crises myocloniques) sont associées à une perte de connaissance.

(a) Les absences (= Petit Mal) :

Elles se manifestent par une altération de la conscience plus ou moins brève (10 sec. en moyenne), isolée ou associée à d'autres symptômes. Ce type de crise se retrouve principalement chez les enfants.

(b) Les crises myocloniques :

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

(c) Les crises cloniques :

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

(d) Les crises toniques :

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

CHAPITRE II : EPILEPSIE

(e) Les crises tonico-cloniques (= Grand Mal) :

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

(f) Les crises atoniques :

Elles se manifestent par une diminution ou une abolition du tonus musculaire. Lorsqu'elles sont brèves, elles peuvent se limiter à la tête qui chute brusquement en avant. Si elles touchent les muscles posturaux, elles entraînent une chute brutale. Les crises atoniques peuvent également durer plus longtemps. Dans ce cas, le sujet reste immobile à terre avec une perte de connaissance. (24)

3) Les crises inclassables :

Le tableau I regroupe la classification des crises épileptiques par ILAE (2005). (18)

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

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

CHAPITRE II : EPILEPSIE

b) Classification étiopathogénique :

Dans cette classification, deux facteurs doivent être pris en compte : le facteur génétique, et le facteur lésionnel.

Toutefois, l'opposition entre ces deux facteurs doit être nuancée, car certaines lésions épileptogènes relèvent d'une maladie génétique (sclérose tubéreuse de Bourneville...), et pour une lésion acquise semblable, les individus ne sont pas égaux devant le risque épileptique, d'où le concept de seuil épileptogène héréditaire. La plupart des épilepsies mono géniques sont liées à des pathologies de canaux ioniques :

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

Les gènes identifiés pourraient également être impliqués dans des épilepsies plus communes, à hérédité multi génique, en combinaison avec d'autres gènes qui restent à découvrir. (25)

L'axe étiologique regroupe :

1) Les épilepsies idiopathiques :

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

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

2) Les épilepsies symptomatiques :

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

3) Les épilepsies crypto géniques :

Sont présumées symptomatiques, de cause indéterminée qui échappe aux moyens d'investigation. Elles sont dans la majorité des cas symptomatiques d'une encéphalopathie sous-jacente, acquise ou génétique. Elles comprennent divers syndromes dont la gravité tient à leur association à d'autres troubles neurologiques, cognitifs ou moteurs (26) (Alvarez, 2004).

CHAPITRE II : EPILEPSIE

On distingue trois syndromes :

1) Le syndrome de West : affection grave touchant le nourrisson avant 1 an, caractérisée par des spasmes, des troubles psychomoteurs avec un retard du développement intellectuel, et un EEG montrant une hypsarythmie typique. L'enfant garde des séquelles neurologiques sévères.

2) Le syndrome de Lennox-Gastaut : affection grave touchant les jeunes enfants de 2 à 6 ans. On retrouve des crises généralisées toniques ou des absences pluriquotidiennes et des troubles intellectuels. L'EEG entre deux crises est également typique. L'enfant garde habituellement des séquelles neurologiques plus ou moins sévères. Cependant, des cas rares peuvent évoluer sans séquelles.

3) Le syndrome de Landau-Kleffner : dominé par une aphasie acquise, parfois associée à une véritable agnosie auditive. L'épilepsie ne confère pas de gravité à ce syndrome. En effet, les crises, partielles ou généralisées, sont au second plan et les anomalies de l'EEG sont variables, pouvant réaliser le syndrome des pointes-ondes continues du sommeil. Le pronostic est fonction des séquelles aphasiques. (25)

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

Cas particulier de l'état de mal épileptique :

Il correspond à des crises, quelle que soit leur nature, récurrentes sans recouvrement de la conscience entre les crises, ou à une seule crise durant plus de trente minutes.

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

Le pronostic dépend de la durée et de la cause de l'état de mal épileptique. Par contre, quel qu'en soit le type, cela reste toujours très grave et constitue une urgence médicale. (27)

Facteurs favorisants

Outre l'oubli du traitement, plusieurs facteurs favorisant l'apparition des crises sont connus : le patient épileptique doit éviter autant que possible la dette de sommeil et respecter des habitudes de sommeil réguliers et suffisantes fait partie à part entière du traitement.

L'alcool, notamment l'alcoolisme aigu peut déclencher une crise épileptique, de même qu'un état de stress mal supportés.

Certaines molécules sont proconvulsivantes (tricycliques, mefloquine...) et doivent être évitées ou peuvent, pour des raisons pharmacocinétiques (millepertuis) annuler l'effet de l'anti épileptique. Bien sûr, certaines conditions dépendantes de la crise doivent être évitées. (28)

CHAPITRE II : EPILEPSIE

II.5. Diagnostic

Le diagnostic d'épilepsie ou de crise d'épilepsie isolée est généralement réalisé par un neurologue ou un épiléptologue, consulté à la suite des premières manifestations.

L'examen clinique comporte l'anamnèse des ou de la crise(s) ainsi que l'interrogatoire du malade et/ou de sa famille et sera complété par la réalisation d'examen complémentaires. L'ensemble de ces informations permettront au clinicien d'éliminer les diagnostics différentiels d'épilepsie tels que d'autres pathologies neurologiques (accident ischémique transitoire, migraine, syndrome des jambes sans repos), les pathologies cardiaques (syncopes et autres événements cardiaques provoquant une perte de connaissance), les désordres endocriniens ou métaboliques (hyponatrémie, hypoglycémie, hypokaliémie), les troubles du sommeil ainsi que les crises pseudo-épileptiques, les attaques de panique, les crises simulées, ainsi que les autres troubles paroxystiques du comportement.

Une fois les diagnostics différentiels écartés, deux paramètres majeurs doivent être réunis pour porter un diagnostic d'épilepsie : l'absence de cause immédiate au déclenchement des crises ainsi que la répétition ou récurrence dans le temps de ces crises. (29)

Examens complémentaires :

La majorité des examens réalisés ne le sont qu'à des fins d'éliminations de diagnostic différentiel. Cependant quelques-uns sont plus orientés vers le complément diagnostique de l'épilepsie comme les examens électroencéphalographiques et les méthodes d'imagerie cérébrale.

a) Examens électroencéphalographiques

L'EEG a permis, dès son avènement il y a plus de 70 ans, la mise en évidence de la « décharge neuronale excessive et hypersynchrone » qui reste à ce jour l'élément définissant le mieux la crise d'épilepsie.

La réalisation d'un EEG consiste en l'étude de l'activité électrique cérébrale enregistrée durant quelques minutes au moyen d'électrodes réparties sur le cuir chevelu.

La présence d'anomalies épileptiformes bien que caractéristiques ne suffit pas à porter un diagnostic. En effet, ces anomalies peuvent être retrouvées sans qu'aucune manifestation clinique ne puisse leur être associée. Ce phénomène appelé dissociation a essentiellement été décrit chez des enfants.

Ces explorations EEG sont par contre déterminantes pour une classification topologique fine des crises, la détermination de syndromes épileptiques reconnus ainsi que la détermination du traitement de première intention le plus adapté. Elles permettent également d'identifier les patients présentant des anomalies focales qui peuvent révéler le point de départ d'une crise secondairement généralisée parfois considérée comme généralisée d'emblée sur les données de l'interrogatoire, et pour lesquels la réalisation d'une imagerie cérébrale serait particulièrement pertinente.

L'EEG conventionnel permet aussi de surveiller l'évolution de l'épilepsie. L'EEG joue donc un rôle crucial en épiléptologie clinique mais il ne peut, à lui seul, établir ou réfuter le diagnostic d'épilepsie qui reste avant tout un diagnostic clinique.

Cependant, 15% des patients épileptiques, tout âge confondu, ne présentent jamais d'anomalies intercritiques sur l'EEG standard. Donc lorsque la clinique est atypique et que la conviction première de crise d'épilepsie est forte, il faut savoir répéter les EEG. (30)

CHAPITRE II : EPILEPSIE

b) Imagerie cérébrale

La réalisation d'une imagerie cérébrale est particulièrement intéressante après qu'un diagnostic d'épilepsie partielle ou focale ait été établi. Ces examens ne sont pas directement contributifs au diagnostic d'épilepsie, mais permettent dans certains cas d'objectiver une altération cérébrale ou une pathologie sous-jacente telle que les tumeurs, les malformations vasculaires, les lésions traumatiques ou les accidents vasculaires cérébraux, nécessitant un traitement spécifique. Ils permettent également par les informations apportées de préciser le diagnostic étiologique ou syndromique, et d'affiner le pronostic de l'épilepsie. Plusieurs types d'examens peuvent être réalisés, les tomographies à rayon X (scanners), ainsi que les techniques d'imagerie par résonance magnétique (IRM). Ce dernier examen possède ainsi une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité pour la détection de petites lésions. Néanmoins celui-ci pourra être complété par un scanner pour la détection de petites calcifications).

La réalisation d'une imagerie cérébrale chez l'enfant est également préférentiellement réalisée au moyen d'une IRM, en raison de l'absence d'émission de radiation. (31)

II.6. Épilepsie pharmacorésistante

Le terme de pharmacorésistance des épilepsies existe probablement depuis que l'on utilise des antiépileptiques et que l'on constate un échec du traitement, c'est à dire la persistance des crises.

La définition proposée par la LICE de la pharmacorésistance : « Persistance de crises de nature épileptique certaine, suffisamment fréquentes et/ou délétères, malgré la prise régulière, depuis au moins deux ans, d'une médication antiépileptique a priori correctement prescrite, chez un patient compliant ». (32)

II.7. Epilepsie et sommeil

Le sommeil peut être perturbé par l'épilepsie, surtout par l'épilepsie temporale, ce qui provoque une somnolence diurne et une difficulté à contrôler cette épilepsie. La fragmentation du sommeil, les changements de stades, le temps de veille intrasommeils ont augmentés et la quantité de sommeil paradoxal est souvent réduite. Ces perturbations sont surtout nettes au début de la maladie. (33) Elles ne semblent pas toujours en rapport avec la présence de crises épileptiques ni de bouffées épileptiques (34).

Certaines parasomnies peuvent être d'origine épileptique : éveils confus, cauchemars et somnambulisme. Des crises hyperkinétiques nocturnes d'origine épileptique temporale ont même été décrites(35). Les enregistrements de nuit associés à des images vidéo permettent de faire des diagnostics précis et d'améliorer le traitement antiépileptique. L'épilepsie ne provoque pas directement de syndrome d'apnées du sommeil et l'association entre les deux maladies n'est pas très fréquente. Toutefois, un patient adulte ronfle, qui a pris du poids, peut faire des apnées pendant le sommeil, d'autant plus volontiers que l'épilepsie est traitée par des Benzodiazépines ou des barbituriques qui réduisent le tonus musculaire oro-pharyngé. Ces apnées fragmentent le sommeil, induisent une privation de sommeil profond et peuvent donc aggraver l'épilepsie.

Le traitement du syndrome d'apnées du sommeil permet de mieux contrôler l'épilepsie.

CHAPITRE II : EPILEPSIE

II.8. Epilepsie et grossesse

a) Influence de l'épilepsie sur la grossesse :

Le rôle de l'épilepsie dans la survenue de malformations congénitales est probablement secondaire. En effet, une étude menée par Holmes a montré qu'il n'y aurait pas de relation entre la survenue de malformations et l'existence d'une épilepsie non traitée.

Le rôle des crises survenant dans le premier trimestre de grossesse sur le risque de malformation congénitale a été évoqué mais non confirmé par la suite.

Il n'existerait pas de relation entre le type de crise ou la sévérité de l'épilepsie et la survenue de malformations, sauf pour l'état de mal épileptique qui reste associé à une mortalité élevée. Les crises généralisées tonico-cloniques sont susceptibles d'engendrer une acidose lactique et une diminution du débit sanguin placentaire pouvant être délétère pour le fœtus.

À ce jour, ni l'existence d'une épilepsie ni son type ni sa sévérité ne sont des facteurs de risque majeur de malformation fœtale. (36)

b) Influence de la grossesse sur l'épilepsie :

L'influence de la grossesse sur l'épilepsie a fait l'objet de nombreuses études mais n'a pu mettre en évidence de facteurs prédictifs à l'échelle individuelle.

Les facteurs hormonaux (hyper estrogénie), les troubles du sommeil, la mauvaise observance du traitement, la modification de la pharmacocinétique des antiépileptiques peuvent jouer un rôle dans la survenue d'une crise d'épilepsie pendant la grossesse. (37)

II.9. Traitement de l'épilepsie

Pour poser le diagnostic et ainsi mettre en route un traitement, le médecin se base sur l'anamnèse des crises, l'examen physique, l'électroencéphalogramme et l'imagerie médicale (IRM et/ou scanner).

80% des personnes atteintes d'épilepsie peuvent être traitées par des médicaments.

Les patients chez lesquels les médicaments ne sont pas efficaces sont dits pharmaco-résistants (20%).

Chez la moitié d'entre eux (5 à 10%) la chirurgie est possible. Lors de l'intervention,

Le neurochirurgien essaye de réséquer le foyer épileptique. Si, malheureusement, le foyer est inaccessible, ou s'il y en a plusieurs, l'opération est impossible. Le patient se retrouve alors dans une situation extrêmement pénible, car aucun traitement n'est disponible à l'heure actuelle pour les « épilepsies pharmaco-résistantes inopérables » (5 à 10 % des épilepsies). (38)

a) Traitement symptomatique par les antiépileptiques (AE)

L'action des anti-épileptiques va s'exercer sur trois processus électrophysiologiques à l'origine d'une crise épileptique : stabilisation de la membrane du neurone, diminution de la tendance aux décharges répétitives au niveau d'un foyer et réduction de la propagation de la décharge aux structures avoisinantes.

Les anti-épileptiques vont maintenir la stabilité de la membrane en régularisant l'ouverture et la fermeture des canaux ioniques ou en modifiant la structure des récepteurs spécifiques aux neurotransmetteurs. (39)

CHAPITRE II : EPILEPSIE

b) Traitement chirurgical

Avant l'opération, on doit procéder chez le patient à un bilan préopératoire, qui aidera le chirurgien à localiser le foyer épileptique. Pour ce faire les médecins disposent de plusieurs moyens : l'imagerie médicale, l'électroencéphalogramme avec 128 électrodes et un enregistrement vidéo des crises.

La chirurgie de l'épilepsie a 2 buts :

- Curatif : l'intervention consiste en l'ablation du foyer épileptique ou d'une zone lésée. Il faut faire attention à la zone enlevée. En effet, certaines zones corticales sont des fonctions essentielles et, de ce fait, ne peuvent être enlevées. Cela limite le nombre de patients pouvant profiter d'une telle intervention.
- palliatif : la chirurgie palliative de l'épilepsie consiste à sectionner les voies de transmission de la propagation de la décharge épileptique. Ceci permet de limiter l'ampleur des crises. Ce type d'intervention est envisagée lors de crises généralisées avec des chutes fréquentes. (40)

c) Autre thérapeutique

STIMULATION VAGALE CHRONIQUE INTERMITTENTE

La stimulation vagale chronique intermittente consiste en la stimulation électrique du X gauche au moyen d'une électrode implantée connectée à un stimulateur sous-cutané de type « pacemaker ».

La stimulation peut être programmée à intervalles réguliers ou déclenchée sur demande par l'intermédiaire d'un aimant que le patient applique sur sa poitrine. La thérapeutique paraît sûre, mais nécessite une intervention chirurgicale et peut entraîner des désagréments mineurs : raucité de la voix, toux, douleur pharyngée. Les études randomisées montrent que 39 % des sujets présentent une réduction de plus de 50 % de leurs crises. Les sujets répondeurs peuvent continuer à s'améliorer 2 ans après l'implantation. Le mécanisme d'action est inconnu. Les indications concernent essentiellement les épilepsies partielles pharmacorésistantes non justifiables d'un traitement chirurgical, ou après échec de celui-ci. (41)

CHAPITRE II : EPILEPSIE

II.10. Règles hygiéno-diététiques

➤ Le régime CÉTOGÈNE

La diète cétoène, initialement proposée dans les années 1920 chez les patients avec épilepsie réfractaire, 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 dont les mécanismes précis restent inconnus. Les enfants présentant une épilepsie généralisée symptomatique ou cryptogénique réfractaire constitueraient l'indication de choix de ce traitement non médicamenteux.

Somnolence, nausées, vomissements et troubles mineurs du comportement sont fréquents lors de l'initiation de la diète et rapportés à la cétose. Des études contrôlées, actuellement en cours, devraient clarifier l'intérêt de ce traitement alternatif. (42)

➤ 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, ce même si le traitement médicamenteux est bien équilibré. Dans les épilepsies partielles, la privation de sommeil mais surtout le manque accumulé de sommeil et donc en conséquence la fatigue peuvent être des éléments facilitant les crises, mais à un moindre degré. On recommande donc une hygiène de vie correcte (repos suffisants à heures régulières) pour minimiser le risque de crises, sans pour autant proscrire les sorties. (43)

➤ 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. Bien entendu, certains sports sont proscrits du fait de leur dangerosité en cas de survenue de crises (sports automobiles, plongée, escalade). En cas de pratique régulière d'une activité sportive, on recommande aux patients épileptiques les conseils à donner à tout sportif : bien s'hydrater ; éviter le plein soleil ; se restaurer ; ne pas épuiser son organisme. (44)

CHAPITRE III : LES ANTIÉPILEPTIQUES

CHAPITRE III : LES ANTIEPILEPTIQUES

III.10. Historique

En 1857, devant la société royale de médecine et de chirurgie de Londres ; Sir Charles LOCOCK fait des résultats qu'il a obtenus avec bromure de potassium qui ; s'il ne guérit pas la maladie, soulage le malade.

La thérapeutique antiépileptique était née ; En 1912 ; HAUPMAN découvre les propriétés anticonvulsivantes du phénobarbital qui fut l'un des antiépileptiques les plus utilisés malgré ses effets hypnotique et dépressif respiratoire ; que les chercheurs ont tenté de combattre en lui associant des stimulants (amphétamine ou caféine : Kaneuron) ou élaborant des molécules voisines (méthylphénobarbital ou heptobarbital : rutional ; retiré du marché) ou des analogues structuraux (primidone : mysoline)

A la fin des années 1930 ; PUTNAM et MERITT montrent le pouvoir protecteur de la phénytoïne vis-à-vis des convulsions électriques chez le chat. Cette molécule est avérée active chez l'homme et a ouvert la voie à la famille des hydantoïnes.

En 1945 ; RICHARD et PERLSTEIN décrivent les oxazolindiones dont triméthadione ; abandonnée par la suite en France en raison de son hépatotoxicité.

En 1951, apparaissent les succinimides avec les phénosuximides (lifène), chef de file d'une série de molécules structurellement proche de phénytoïne : ethosuximide (zarontin) reste le seul utilisé. La même année voit également l'arrivée des amides, avec beclamide (posédrine) et l'atrolactamide (thémisone) ; tous deux retirés du marché et l'acétazolamide (diamox) dont l'activité semble être rapportée au groupement sulfamide.

Parallèlement, ont émergé d'autres médicaments possédant diverses indications, mais dans un profil pharmacologique pouvait être utile dans le traitement de l'épilepsie. Il s'agit d'une dibenzodiazépine comme la carbamazépine (tegrol) (utilisée pour névralgie) et de certaines benzodiazépines telle que diazépam (valium), nitrazépam (mogadon), le clonazépam (ritrovil) et clobazam (urbanyl).

Dans le début des années 1990, la connaissance des mécanismes moléculaires de l'épilepsie va accélérer l'avènement de nouvelles molécules : Vigabétine (SABRIL ; 1991) ; en suite la gabapentine (NEURONTIN ; 1995) ; et lamotrigine (LAMICTAL ; 1996).

L'arsenal thérapeutique continuera alors de s'enrichir avec l'arrivée sur le marché de la tiagabine (GABRITIL ; 1997) ; du topiramate (EPITOMAX ; 1998) ; de la fosphétoïne ; prodrogue de la phénytoïne (prodilatin ; 1999) ; de l'oxcarbazépine (TRILEPTAL ; 2001) et de l'acétazolamide (képpra ; 2001) ; du rufinamide (DALACOMIT ; 2003) ; de la prégabaline (Lyrica ; 2004) ; du zonisamide (ZONEGRAN ; 2005) et du lacosamide (vimpat, 2008). (45)

III.2. Définition

Les médicaments antiépileptiques (AE), encore appelés « anticonvulsivants », appartiennent à des classes chimiques diverses. Leurs effets pharmacologiques sont nombreux et propres à chaque type de molécule. Les antiépileptiques sont efficaces dans le contrôle de la survenue des crises convulsives chez 50 à 80% des patients mais présentent des effets secondaires fréquents. (46)

Les caractéristiques de l'antiépileptique idéal sont bien identifiées (42) :

- Rapport efficacité/tolérance élevé.
- Absorption rapide et totale après prise orale.
- Relation linéaire du rapport dose/taux plasmatique.
- Faible liaison aux protéines plasmatiques.

CHAPITRE III : LES ANTIÉPILEPTIQUES

- Grand volume de distribution et petit volume d'élimination.
- Absence du pouvoir inducteur hépatique et des métabolites actifs.
- Demi-vie longue autorisant une prise quotidienne unique.
- Disponibilité d'une forme injectable.

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

III.3. Classification

Il existe plusieurs classifications des médicaments antiépileptiques :

- a) Classification Selon l'ordre chronologique d'apparition

Cette classification est représentée dans la figure 4

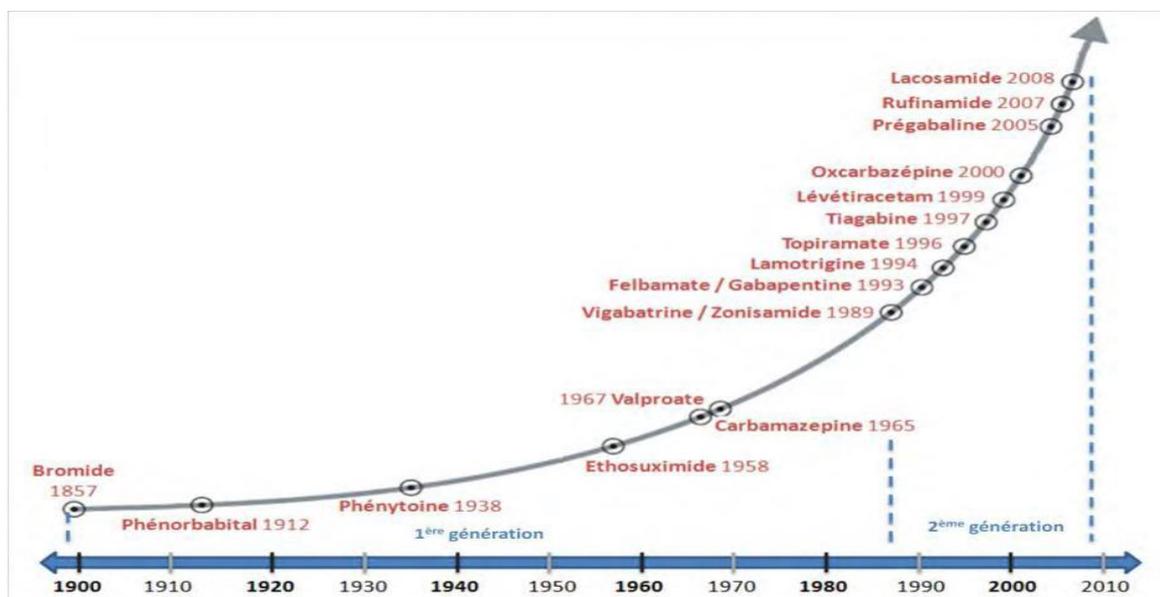


Figure 4 : Date de découverte des médicaments antiépileptiques (D'après Arzimanoglou, A, 2010)

CHAPITRE III : LES ANTIÉPILEPTIQUES

b) Classification selon l'efficacité

Dans cette classification, on distingue :

➤ Les antiépileptiques majeurs

Ils suppriment la majorité des crises lorsqu'ils sont employés seuls (en monothérapie).
Exemples : Phénobarbital, Phénytoïne, Valproate...(47).

➤ les antiépileptiques mineurs

Ils peuvent agir seuls mais ils sont plus efficaces en association (poly thérapie).
Exemples : Vigabatrin, Lamotrigine...

III.4.Mécanismes d'action et effets pharmacologiques

Lors de crises épileptiques, il y a une large dépolarisation paroxystique des neurones au niveau du foyer épileptique qui a pour effet la génération d'un train de potentiels d'action transmis le long des neurones. Cette dépolarisation prolongée peut être générée par la stimulation des canaux calciques et sodiques voltages dépendants.

En dehors de la crise épileptique (à l'état normal physiologique)La dépolarisation est suivie d'une hyperpolarisation générée par les courants passant à travers les canaux ioniques tels que les canaux K⁺ mais aussi par le GABA. Cependant, Durant une crise épileptique, les neurones subissent une dépolarisation prolongée sans repolarisation suivante entraînant des rafales continues et rapides de potentiels d'actions se propageant à d'autres neurones.
C'est pourquoi ces mécanismes sont les cibles des MAEs) (48).

On distingue grossièrement 3 mécanismes d'action :

1) Effet stabilisateur de la membrane neuronale

Il se fait par modification des flux ioniques au niveau des canaux voltage dépendants sodiques et calciques, et potassiques :

a. Blocage des canaux sodiques :

La molécule antiépileptique se lie aux canaux sodiques inactifs et prolonge leur inactivation en ralentissant le retour à l'état de repos.

Ce blocage est : voltage dépendant (maximal sur les neurones partiellement dépolarisés, nul sur les neurones hyperpolarisés), fréquence-dépendant (l'atténuation des potentiels d'action induits croit avec leur fréquence), activité-dépendant (la réduction des potentiels d'action est optimale lorsque l'activité est maximale), temps-dépendant (effet durable de plusieurs centaines de millisecondes), ce qui signifie qu'il est plus effectif sur des activités épileptiques que physiologiques.

Le fait de bloquer les canaux sodiques en présynaptique va, par ailleurs, induire directement une diminution de la libération des neurotransmetteurs et notamment du glutamate (plus que du GABA).

CHAPITRE III : LES ANTIEPILEPTIQUES

Les Bloqueurs des canaux sodiques :- A concentration plasmatique thérapeutique : carbamazepine, phénytoïne, valproate de sodium, oxcarbazepine, lamotrigine, topiramate, felbamate.

- A concentration plasmatique élevée : primidone, phénobarbital, benzodiazépines. (49)

b .Blocage des canaux calciques :

La plupart des neurones expriment plusieurs types et sous-types de canaux calciques et donc de courants calciques, les deux principaux étant le type L : canal avec une large conductance et courant de longue durée avec une inactivation lente ; et le type T : canal avec une petite conductance et courant avec une inactivation transitoire et rapide.

Il existe bien entendu d'autres types de canaux calciques (type N, P, Q).

Les MAEs semblent bloquer électivement les canaux et courants calciques de type L et de type T. ils peuvent également agir en bloquant la recapture du calcium au niveau des terminaisons nerveuses, ou en modulant les protéines de liaison du calcium telles que la calmoduline.

Les Bloqueurs des canaux calciques :- Bloqueurs des canaux et courants calciques de type T : ethosuximide.

- Bloqueurs des canaux et courants de type L : phénytoïne, gabapentine.

- Bloqueurs de la recapture du calcium au niveau des terminaisons nerveuse ;

Phénytoïne. Modulateurs de la calmoduline : phénytoïne. (50)

c. Activation des canaux potassiques :

L'activation du canal potassique voltage dépendant hyperpolarise la membrane neuronale et limite les trains de potentiels d'actions En conséquence les activateurs des canaux K⁺ ont des effets anticonvulsivants tandis que les inhibiteurs de ces canaux provoquent l'apparition de crises épileptiques.

Les activateurs des canaux potassiques : Activateurs des courants potassiques : carbamazepine, oxcarbazepine, topiramate. (51)

2) Renforcement ou restauration de l'inhibition gabaergique :

➤ Augmenter la quantité disponible de GABA en jouant sur son métabolisme

(Stimuler sa synthèse ou sa libération synaptique, inhiber sa recapture synaptique ou sa dégradation).les Inhibiteurs la recapture du GABA : tiagabine. Les Inhibiteurs la dégradation du GABA : vigabatrin.

➤ Agir directement sur les récepteurs GABAergiques, particulièrement sur les récepteurs ioniques GABA « A », en renforçant les effets du GABA ou en les mimant grâce à des agonistes gabaergiques.

Les médicaments agissant sur les récepteurs GABA : - De façon avérée : phénobarbital, primidone, benzodiazépines, felbamate, topiramate. - De mécanisme hypothétique : valproate de sodium. (52)

CHAPITRE III : LES ANTIÉPILEPTIQUES

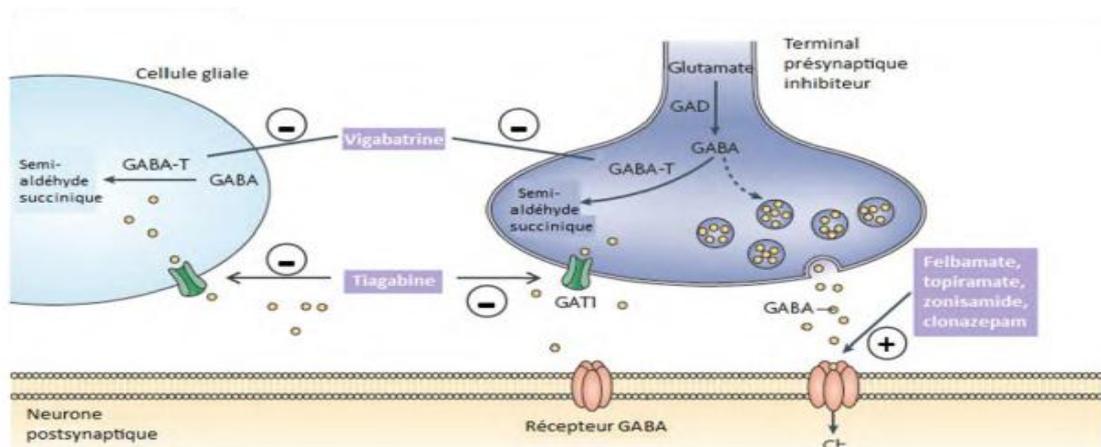


Figure5 : mécanisme d'action des antiépileptique au niveau synapse inhibitrice GABAergique (d'après (Bialer,M et White,HS ,2010)

3) Atténuation de l'excitation glutamatergique

Plus difficile à réaliser, la neurotransmission glutamatergique médiant, par ailleurs, d'autres fonctions physiologiques essentielles dont le blocage pourrait s'avérer toxique à long terme :

- Diminuer la quantité disponible de glutamate en interagissant avec son métabolisme.
- Agir directement sur les récepteurs glutamatergiques : système AMPA kainate (ex : topiramate) ou système NMDA (felbamate) (53)

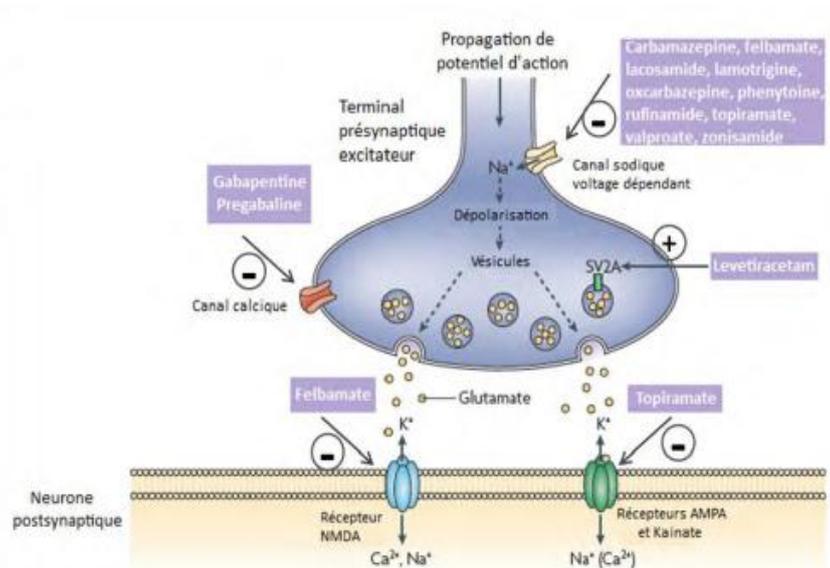


Figure6 : mécanisme d'action des antiépileptique au niveau de synapse excitatrice glutamatergique (d'après Bialer, M et White, H.S, 2010).

Tous les mécanismes cités ci -dessus sont résumés dans la figure 7

CHAPITRE III : LES ANTIÉPILEPTIQUES

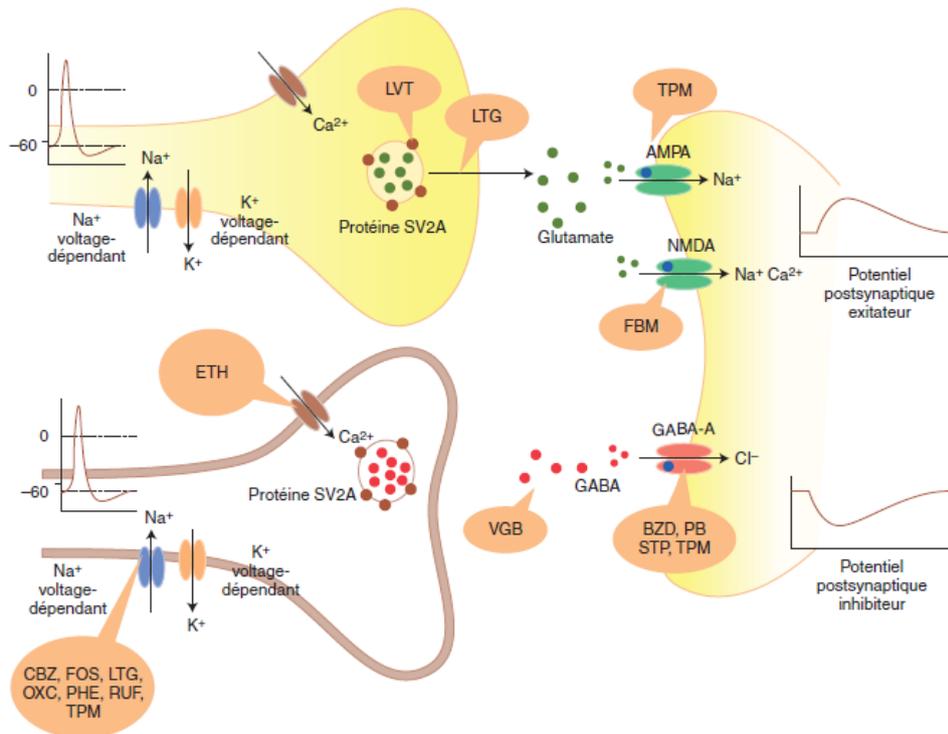


Figure7 : schéma représentant les sites d'action principaux des antiépileptiques (S.AUVIN ,2013)

GABA :acidegamma-butyrique ;AMPA :alpha-amino-3hydroxy-5-méthylisoazol-4propionate ;NMDA :acideN-méthyl-D-aspartique ;BZD :benzodiazépine ;CBZ :carbamazépine ;ETH :éthosuximide ;FBM :felbamate ;LTG :lamotrigine ;LVT :lévétiracétam ;OXC :oxcarbazépine ;PB :phénobarbital ;PHE :phénoïne ;RUF :rufinamide ;STP :stiripentol ;TPM :topiramate ;VPA :valproate ;VGB :vigabatrin ;FOS :fosphénoïne.

III.5. Pharmacocinétique :

Les anticonvulsivants de première génération présentent des caractéristiques pharmacocinétiques particulières :

- 1) cinétique non linéaire (ex : phénytoïne) ;
- 2) forte liaison protéique ;
- 3) auto induction de leur propre métabolisme hépatique ;
- 4) présence de métabolites actifs ;
- 5) interactions pharmacocinétiques nombreuses ;

6) cinétique variable selon l'âge (enfant, sujet âgé).

Ces aléas expliquent le recours systématique, chez le malade, au suivi thérapeutique avec monitoring plasmatique, à la recherche de concentrations plasmatiques considérées comme optimales (fourchette de concentration), variables selon les médicaments. (54)

CHAITRE III : LES ANTIEPILEPTIQUES

- Absorption

Tous les anticonvulsivants de seconde génération sont bien absorbés, leur forte liposolubilité favorisant la pénétration dans le SNC. Seule, l'absorption de la gabapentine dépend de la saturation d'un transporteur ; la biodisponibilité de l'oxcarbazépine est augmentée de 17 % par la prise concomitante d'aliment.

- Volume de distribution

Tous les anticonvulsivants de seconde génération se distribuent au niveau de l'eau totale (environ 0,6L/kg).

- Liaison aux protéines plasmatiques

A l'exception de la Tiagabine (liaison à 96 %) tous les nouveaux produits sont peu liés aux protéines plasmatiques.

- Demi-vie d'élimination

De grandes différences sont à noter d'un produit à un autre et surtout des modifications apparaissent lors des associations thérapeutiques (voir interactions). La Gabapentine et la Tiagabine impliquent de fréquentes administrations quotidiennes ; l'activité du Vigabatrin dépend de la vitesse de renouvellement de la GABA-transaminase (aucun lien avec la $t_{1/2}$ plasmatique).

- Métabolisme

Le Felbamate subit un métabolisme hépatique, inductible, la Lamotrigine est éliminée sous forme de métabolites glucuronides, la Tiagabine a un métabolisme qui passe par le cytochrome P450, le topiramate voit son métabolisme accéléré par les inducteurs enzymatiques.

- Elimination

La Gabapentine et le Vigabatrin sont excrétés inchangés dans les urines. (55)

Les caractéristiques pharmacocinétiques des MAE sont résumées dans le tableau II

CHAITRE III : LES ANTIÉPILEPTIQUES

Tableau II : principaux paramètres pharmacocinétiques des MAE (pharmaco-médicale org, 2013).

DCI	Biodisponibilité orale	Tmax(h)	Fixation protéique(%)	Métabolisme	Élimination	T1/2(h)	Délai l'équilibre (j) pour
Acidvalproïque	+++	4	90 (saturable)	Hépatique	Rénale	5-20	2-4
Carbamazépine	++	2	75	Hépatique (actif)	Rénale ± biliaire	8-24	3-8
Ethosuximide	+++	3-7	0	Hépatique±	Rénale	20-60	7
Felbamate	+++	1-4	25	Hépatique	Rénale et Hépatique	15-23	4
Gabapentine	++	2-3	-	-	Rénale	5-7	1-2
Lamotrigine	+++	2_3	55	Hépatique	Rénale	25	3-15
Lévétiracétam	+++	1 ,3	<10	Hépatique±	Rénale	7-11	2
Oxcarbazépine	++	-	40	Hépatique (actif)	Rénale	8-14	3
Phénobarbital	++	2- 8	50	Hépatique	Rénale	40-140	10-30
Phénytoïne	+à++ (dose dépendant)	-	90	Hépatique (saturable)	Rénale ± biliaire	10-24(→48)	3-12(→20)
Tiagabine	+++	2	96	Hépatique	Hépatique	7-9	2
Topirarnate	+++	3-4	15	Hépatique±	Rénale et Hépatique	2-1	4-8
Vigabatrin	++	1-2	-	-	Rénale	5-8	2

CHAITRE III : LES ANTIEPILEPTIQUES

Indication thérapeutique

Le tableau III résume les indications thérapeutiques des AE.

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

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

CHAITRE III : LES ANTIEPILEPTIQUES

III.7. Effets secondaire

Les effets secondaires sont résumés dans le tableau IV

Tableau IV : effets secondaires notables et/ ou fréquentes des antiépileptiques(S, AUVEIN, 2013)

Médicaments	Effet secondaires
Benzodiazépines	Sédation, troubles cognitifs, ataxie, effet paradoxal avec agitation
Carbamazépine	Diplopie, ataxie, éruption cutanée, leuco neutropénie, hyponatrémie
Ethosuximide	Douleurs abdominales, vomissements, fatigue
Felbamate	Hépatite, neutropénie, Aplasie médullaire
Gabapentine	Fatigue, somnolence, vertiges, ataxie, Tremblements
Lamotrigine	Eruption cutanée, troubles du sommeil
Lévétiracétam	Fatigue, troubles du comportement (plus fréquents si troubles déjà préexistants)
Oxcarbazépine	Diplopie, ataxie, éruption cutanée
Phénobarbital	Somnolence, troubles cognitifs, syndrome de sevrage à l'arrêt
Phénytoïne	Nystagmus, ataxie, hypertrophie gingivale
Rufinamide	Somnolence, vertiges, trouble de marche, éruption cutanée
Stiripentol	Anorexie, neutropénie
Topiramate	Somnolence, troubles cognitifs lithiase rénale
Valproate	Nausée, vomissements, prise de poids, troubles cognitifs, perte de cheveux, hépatite, pancréatite, tératogénicité, Encéphalopathie avec hyperammoniémie
Vigabatrin	Sédation, restriction irréversible du champ visuel au long terme

CHAITRE III : LES ANTIÉPILEPTIQUES

Cas particulier Syndrome d'hypersensibilité aux antiépileptiques

Deux cas d'insuffisance rénale aiguë sévère sous Carbamazépine Le syndrome d'hypersensibilité aux antiépileptiques aromatiques (Carbamazépine, Phénytoïne, Phénobarbital, Primidone) est une pathologie grave, potentiellement fatale, associant des réactions cutanées et systémiques variées. Classiquement les symptômes apparaissent 2 à 11 semaines après l'introduction du médicament en cause : maux de gorge, fièvre, rash, adénopathies, hépatite, néphrite, myosite, agranulocytose. (56)

III.8. Interaction médicamenteuse

Il existe très nombreuse interaction médicamenteuse. Le tableau V rapporte les Interactions des antiépileptiques entre eux ;

les antiépileptiques qui sont inducteurs enzymatiques ont habituellement un effet sur les oestroprogestatifs avec un risque échec de la contraception orale ;les inducteur enzymatiques vont également avoir un effet sur traitement anticoagulants de type anti vitamine k Parmi les inhibiteurs enzymatique ; les macrolides qui peuvent être utilisés dans le cadre de traitement d'infection peuvent augmenter le taux sérique d'un certain nombre de molécules antiépileptiques ;pouvant être responsables d'un surdosage avec apparition de signe de toxicité.(57)

CHAITRE III : LES ANTIEPILEPTIQUES

Tableau V : interaction entre médicament antiépileptique effet des MDC en colonne sur ceux en ligne (S.AUVEIN ,2013)

	CBZ	CLB	ETH	FBM	GBP	LTG	LVT	OX C	PB	PHE	RUF	STP	TP M	VPA	VG B
CBZ			↓ETH H	↓FBM M		↓LTG		↓OX C					↓TP M	↓VPA	
CLB															
ETH														↓VPA	
FBM	↑CBZ								↑PB	↑CHE				↑VPA	
GBP		↓CLB							↑PB	↑PHE					
LTG														↓VPA	
LVT															
OX C	↓CBZ								↑PB	↑PHE					
PB	↓CBZ	↓CLB	↓PBZ			↓LTG		↓OX C					↓TP M	↓VPA	
PHE	↓CBZ		↓ETH H	↓FBM M		↓LTG		↓OX C					↓TP M	↓VPA	
RUF															
STP	↑CBZ	↑CLB												↑VPA	
TP M															
VPA	↑CBZ			↑FBM M		↑LTG		↓OX C	↑PB		↑RUF				
VG B										↓PHE					

CBZ :carbamazépine ;CLB :clobazam ;ETH :éthosuximide ;FBM :felbamate ;GBP :gabapentine ;LTG :lamotrigine ;LVT :lévétiracétam ;OXC :oxcabamazépine ;PB :phénobarbital ;PHE :phénytoïne ;RUF :rufinamide ;STP :stiripentol ;TPM :topiramate ;VPA :valproate ;VGB :vigabatrín

(↑) : Augmentation de taux plasmatique ; (↓) : diminution du taux plasmatique

CHAITRE III : LES ANTIEPILEPTIQUES

III.9. Quels risques lors d'intoxications aiguës avec les nouveaux antiépileptiques

Les antiépileptiques restent fréquemment utilisés lors des tentatives de suicide médicamenteuses.

Les intoxications aiguës avec les antiépileptiques appartenant aux générations plus anciennes peuvent encore s'accompagner d'une mortalité et d'une morbidité significative. Parmi les molécules en cause figurent notamment le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine et l'acide valproïque, ce dernier à l'origine d'un coma profond avec acidose métabolique défaillance multiviscérale.

Nouvelles molécules ont été développées, utilisées seules ou plus souvent en association. Il s'agit du topiramate (Epilex®), du vigabatrin (Sabril®), de la tiabagine (Gabitril®), de la gabapentine (Neurontin®), du lévétiracétam (Keppra®), du felbamate (Taloxa®), de la lamotrigine (Lamictal®), de l'oxcarbazépine (Trileptal®).

Même si le recul peut encore être jugé assez court, les données actuellement disponibles, notamment à partir des recueils des centres antipoison, semblent indiquer que les antiépileptiques de nouvelle génération ont un profil de sécurité d'utilisation supérieur aux molécules antérieures. La mortalité est quasi nulle et les principaux effets neurologiques observés en cas de surdosage volontaire, y compris avec des doses très importantes, consistent en une exagération des manifestations secondaires observées lors des prises thérapeutiques à savoir somnolence, vertiges, ataxie. La tolérance cardio-vasculaire paraît bonne. Cependant les propriétés pharmacologiques particulières de certaines substances avec inhibition des canaux sodiques voltage-dépendants pourraient inciter à une surveillance cardiaque particulière, surtout en cas d'ingestion de doses massives. (58)

III.10. Combinaison antiépileptique

Lors de l'échec de deux monothérapie ; un traitement de deux molécules combinées doit être mis en place (bithérapie).

Le choix de bithérapie se base sur le type de syndrome épileptique et sur caractéristique pharmacologique des deux antiépileptiques qui vont être associés. Les données viennent surtout d'essais non randomisés réalisés chez l'adulte. Ainsi ; l'effet synergique de l'association valproate et lamotrigine a été identifié ; d'autres combinaisons de traitement sembleraient intéressantes comme l'association de valproate et éthosuximide dans le cas de l'absence ; l'association lamotrigine et topiramate dans différents crises ; ainsi que l'association carbamazépine-valproate et vigabatrin-tigabine dans crises focales. Une des stratégies pour choisir une combinaison antiépileptique dans les épilepsies pharmacorésistantes est de faire son choix sur le type de mécanisme d'action différents. (59)

III.11. Critère de choix du médicament antiépileptique

De nombreux critères sont à prendre en compte au moment de choisir un MAE : certains propres au patient (type d'épilepsie (60), sexe, âge, comorbidités, etc.), d'autres propres au médicament (profil de tolérance (61), spectre d'efficacité (62), pharmacocinétique, mécanisme(s) d'action, autorisation de mise sur le marché [AMM], coût).

CHAITRE III : LES ANTIEPILEPTIQUES

A) Critère propre au patient

➤ Selon le type de la crise

Certains MAE sont susceptibles d'aggraver en fréquence ou en intensité les crises d'épilepsie. Le caractère partiel ou généralisé des crises semble être un élément déterminant de cette aggravation. Le choix du MAE va donc nécessiter de faire une distinction entre crises focales et généralisées : les médicaments des crises focales étant très à risque d'aggraver certains types de crises généralisées type absences ou myoclonies. Les absences peuvent être aggravées par la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la phénytoïne, la gabapentine, le vigabatrin et la tiagabine. (63). les myoclonies par la carbamazépine en tout premier lieu(64), mais également par l'oxcarbazépine et l'eslicarbazépine (par assimilation aux effets de la carbamazépine), la phénytoïne, le vigabatrin, la tiagabine, la gabapentine et parfois la lamotrigine (65), notamment dans les épilepsies myocloniques sévères. Il faut noter que la phénytoïne peut avoir un effet particulièrement aggravant dans les épilepsies myocloniques (66).

➤ Selon l'étiologie de l'épilepsie

De façon générale, les épilepsies idiopathiques ou génétiques, qu'elles soient généralisées ou partielles, sont pharmacosensibles. L'épilepsie myoclonique juvénile constitue un syndrome épileptique particulier du fait de sa pharmacodépendance : les crises sont le plus souvent aisément contrôlables avec un traitement antiépileptique approprié, mais l'arrêt de ce traitement risque d'entraîner une récurrence des crises, même chez des patients libres de crises depuis plusieurs années(67). Pour les épilepsies focales symptomatiques (ou métaboliques-structurelles) et/ou cryptogéniques (ou de cause inconnue), la situation est variable. La pharmacosensibilité ou la pharmacorésistance vont le plus souvent dépendre de l'étiologie même. Certaines étiologies comme les malformations du développement cortical sont très pourvoyeuses d'épilepsies pharmacorésistantes(68). Il ne faut pas hésiter à référer ces patients à des centres chirurgicaux d'épilepsie

➤ Selon l'état de patient

a) Désir de contraception

Les médicaments inducteurs enzymatiques diminuent en règle générale les concentrations plasmatiques des médicaments coadministrés, dont bien entendu les contraceptifs oestroprogestatifs ou progestatifs purs, annihilant leur efficacité.

Les MAE inducteurs enzymatiques sont : la carbamazépine, la phénytoïne, les barbituriques (phénobarbital, primidone), et à un moindre degré l'oxcarbazépine, l'eslicarbazépine et le topiramate.

Pour les MAE d'ancienne génération (carbamazépine, phénytoïne, barbituriques), l'emploi d'une pilule oestroprogestative (quel que soit son dosage, micro-, mini-, normo- ou macrodosé) ou progestative pure est déconseillé chez les femmes prenant des antiépileptiques d'ancienne génération. On préconise dans ce cas une contraception mécanique ou par stérilet. (69)

CHAITRE III : LES ANTIEPILEPTIQUES

Parmi les antiépileptiques de nouvelle génération :

- les mêmes consignes s'appliquent à l'oxcarbazépine et à l'eslicarbazépine.
- pour le topiramate, la contraception orale est autorisée en dessous de 200 mg/j en recommandant une pilule dosée à au moins 35 µg d'éthinyl-estradiol, et plutôt déconseillée au-dessus de 200 mg/j.
- pour la lamotrigine, certaines données laissent à penser que la molécule pourrait être inductrice du métabolisme d'un dérivé de la progestérone, le lévonorgestrel ; il en est de même du felbamate, habituellement inhibiteur enzymatique, qui induirait le métabolisme de la progestérone. Dans ces deux cas, on recommande donc plutôt des pilules contenant au moins 50 µg d'éthinyl-estradiol et si possible des posologies modérées d'antiépileptiques (70).

Les MAE non inducteurs des enzymes du cytochrome P450 3A4 enzymes (valproate de sodium, gabapentine, lévétiracétam, tiagabine, vigabatrin, zonisamide, prégabaline et lacosamide) n'ont pas d'interaction avec la contraception estroprogestative.

b) Désir de grossesse

L'épilepsie ne constitue en aucun cas une contre-indication au déroulement d'une grossesse chez une patiente épileptique ; il convient simplement de programmer et d'encadrer au maximum cette grossesse pour qu'elle se déroule le mieux possible.

Il existe maintenant suffisamment d'arguments expérimentaux (téatogénicité chez l'animal), épidémiologiques et cliniques pour affirmer que certains MAE et la polythérapie antiépileptique en général exposent à un risque accru de malformations qui est effectivement, toutes malformations confondues, le double de celui observé dans la population générale .(71)

Parmi les médicaments d'ancienne génération, le valproate de sodium (avec un effet dose-dépendant). (72) et, à un moindre degré, le phénobarbital et la phénytoïne semblent être les plus téatogènes (73) ; la carbamazépine (forme à libération prolongée) sur les registres de grossesse les plus récents semblait être la moins téatogène(74), même si un risque accru de spina bifida demeure et qu'une téatogénicité dose-dépendante semble exister (risque accru au-delà de 400 mg/j).

On dispose à l'heure actuelle de moins de données sur le caractère potentiellement téatogène des MAE de nouvelle génération, mais la prudence doit demeurer de mise pour certaines molécules. Les données actuellement à disposition sur la lamotrigine sont rassurantes au vu des différents registres de grossesse. Un traitement par lamotrigine (en dessous de 300 mg/j) est donc la meilleure préconisation actuelle pour un désir de grossesse (75)

le lévétiracétam (76) et la gabapentine (77) ne montrent pas en monothérapie d'augmentation significative des malformations fœtales avec des effectifs qui commencent à être conséquents pour le lévétiracétam.

CHAITRE III : LES ANTIEPILEPTIQUES

Pour le topiramate(78), les données actuelles convergent vers un risque accru de fente labiopalatine et d'hypospadias.

Une autre préoccupation actuelle est le risque potentiel de retard de développement verbal constaté chez certains enfants nés de mères exposées au valproate de sodium durant leur grossesse (79) ; ces données doivent être prises en compte et incitent à ne pas recommander la prescription de valproate de sodium pendant la grossesse en première ou deuxième intention .(80)

c) Allaitement

Les données concernant l'allaitement et les antiépileptiques de nouvelle génération sont encore limitées, sauf pour la lamotrigine. Malgré un passage parfois important de la lamotrigine dans le lait, l'allaitement est envisageable sous certaines conditions.

En pratique, en cas de monothérapie par gabapentine, oxcarbazépine, lévétiracétam, topiramate, l'allaitement peut généralement être autorisé sous réserve d'une surveillance clinique des enfants allaités (sédation, troubles digestifs, mauvaise prise de poids. . .). Compte tenu du manque de données et/ou du profil d'effet indésirable du zonisamide, de la tiagabine et du lincosamide et de la prégabaline, la possibilité d'allaiter doit être évaluée individuellement.

Les mêmes recommandations s'appliquent en cas de polythérapie antiépileptique. Le recours à des dosages plasmatiques chez les nourrissons peut être proposé(81)

d) Spécificités du sujet âgé

En pratique, on recommande chez la personne âgée l'emploi d'un médicament le moins sédatif possible et facile d'emploi ; les épilepsies généralisées idiopathiques étant exceptionnelles chez la personne âgée, le risque d'aggravation secondaire de l'épilepsie en fonction de la classe médicamenteuse se pose peu. Il faut savoir que toutes les molécules antiépileptiques sont susceptibles d'entraîner des effets secondaires non attendus aux posologies employées et que, là plus qu'ailleurs, il faut privilégier au maximum la monothérapie, des doses faibles adaptées aux éventuelles dysfonctions rénale et hépatique du patient, et si possible un médicament non inducteur enzymatique. À ce titre, la lamotrigine (Lamictal®) et la gabapentine (Neurontin®) peuvent s'avérer des médicaments de choix au vu des rares études de la littérature s'étant intéressées à cette tranche d'âge spécifique. (82,83)

Comorbidité

Certains traitements intercurrents (pilule contraceptive, tonocardiaques, antivitaminés K, diurétiques, etc.) conduisent à choisir en priorité des traitements antiépileptiques non inducteurs enzymatiques.

L'existence de pathologies conjointes (migraine, névralgies, neuropathies, dépression, troubles bipolaires, anxiété, obésité, maigreur excessive, troubles du sommeil, etc.) peuvent amener à choisir des MAE ayant une double valence d'action. (84,85)

CHAITRE III : LES ANTIEPILEPTIQUES

Critères propres au médicament

➤ Profil de tolérance du médicament

La tolérance est l'un des critères-clés dans l'instauration d'un traitement antiépileptique. On ignore encore souvent à ce stade si l'épilepsie va être ou non difficile à équilibrer, il semble donc logique de privilégier la tolérance et d'éviter au patient des effets secondaires gênants ou pénalisants.

Concernant la tolérance des MAE, on distingue trois grands types d'effets secondaires.

1) Les effets classe (effets dits SNC pour système nerveux central) communs à la grande majorité des MAE, sont souvent plus notables à l'introduction du traitement (atténuation des patients avec le temps) et fortement majorés par une titration rapide : vertiges ; céphalées ; ataxie ; somnolence ; fatigue ; diplopie ; troubles de l'accommodation ; confusion ; agitation.

2) Les effets propres à certains MAE peuvent être classés en mineurs (exemples : acné, variation de poids, irritabilité, etc.) ou majeurs (toxicité hématologique, hépatique, réaction immunoallergique, pancréatite, etc.). Bien entendu, la survenue d'un effet secondaire majeur impose l'arrêt immédiat du médicament, mais il ne faut pas oublier qu'un effet secondaire mineur à nos yeux (prise de poids, irritabilité, perte de cheveux, etc.) peut s'avérer catastrophique pour le patient et de fait nécessite l'arrêt du traitement (mais pas en urgence). On retient à ce titre que certains MAE nécessitent des surveillances spécifiques du fait de leur toxicité ciblée :

- un examen ophtalmologique complet (incluant un test d'acuité visuelle, un examen à la lampe à fente et un fond d'œil) doit maintenant être effectué à l'initiation de la rétigabine et par la suite au moins tous les six mois pendant la durée du traitement du fait du risque de modifications pigmentaires (décoloration) des tissus oculaires, incluant la rétine, lié à son emploi au long cours ; des décolorations bleu gris des ongles, lèvres et/ou de la peau ont également été observées dans les études d'extension en ouvert .
- un champ visuel doit être effectué tous les six mois avec le vigabatrin du fait d'une toxicité rétinienne provoquant des rétrécissements concentriques et irréversibles du champ visuel chez environ 40 % des patients.
- une surveillance biologique hématologique et hépatique doit être très régulière en cas d'emploi du felbamate (risque accru d'aplasie et d'hépatite).

3) Les effets cognitifs et psychiatriques des MAE sont encore mal appréhendés mais existent à l'évidence. Avec la nouvelle génération de MAE, on découvre des effets secondaires psychiatriques à type d'irritabilité, de dépression, voire de risque de décompensation psychotique qui n'avaient pas été retrouvés avec l'ancienne génération de MAE, globalement beaucoup plus normothymique. Les effets secondaires psychiatriques se rencontrent plus souvent chez des patients « à risque » avec antécédent personnel ou familial psychiatrique.

CHAITRE III : LES ANTIEPILEPTIQUES

➤ Profil d'efficacité du médicament

Le profil d'efficacité du médicament renvoie au syndrome épileptique du patient avec deux situations envisageables : cadre syndromique bien identifié permettant de choisir des médicaments avec des spectres d'action étroits et spécifiques ; cadre syndromique non identifié imposant le recours à des molécules à large spectre d'action sans effet aggravant reconnu sur tel ou tel type d'épilepsie. (87)

III .12.Monographies sur antiépileptiques classiques

a) L'Acide valproïque (Dépakin) (87 :88)

a. Indication :

Soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique : Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonicocloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, et syndrome de Lennox-Gastaut. Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

b. pharmacocinétique :

- La biodisponibilité sanguine du valproate après administration orale est proche de 100 %.
 - Le volume de distribution est limité essentiellement au sang et aux liquides extracellulaires à échange rapide. Le valproate diffuse dans le LCR et dans le cerveau.
 - La demi-vie est de 15 à 17 heures.
 - L'efficacité thérapeutique nécessite habituellement une concentration sérique minimale de 40-50 mg/l, avec une large fourchette comprise entre 40 et 100 mg/l. Si des taux plasmatiques supérieurs s'avèrent nécessaires, les bénéfices attendus doivent être pesés par rapport au risque de survenue d'effets indésirables, en particulier dose-dépendants. Toutefois, des taux se maintenant au-delà de 150 mg/l nécessitent une réduction de la posologie.
 - La concentration plasmatique d'équilibre est atteinte en 3 à 4 jours.
 - La fixation protéique du valproate est très importante. Elle est dose-dépendante et saturable.
 - L'excrétion du valproate est essentiellement urinaire après métabolisation par glucuroconjugaison et bêta-oxydation.
-
- La molécule de valproate est dialysable, mais l'hémodialyse ne touche que la fraction libre de valproate sanguin (environ 10 %).

CHAITRE III : LES ANTIEPILEPTIQUES

- Le valproate n'est pas inducteur des enzymes impliquées dans le système métabolique du cytochrome P450 : contrairement à la plupart des autres antiépileptiques, il n'accélère pas de ce fait sa propre dégradation, ni celle d'autres substances telles que les estroprogestatifs et les antivitamines K.

c. pharmacodynamie

Blocage des canaux calciques de type T dans les neurones thalamiques.

Blocage de canaux sodium voltage-dépendants.

Mécanismes favorisant l'action du GABA (mal caractérisé).

d. effet secondaire

anémie, thrombopénie, hémorragie, Malformation congénitale, troubles neuro-développementaux, prises de poids, tremblement, trouble extrapyramidaux, convulsion, troubles de la mémoire, hallucination, agressivité, agitation, trouble de l'attention, pertes d'audition, nausées, vomissement, troubles gingivaux (principalement hyperplasie gingivale), stomatites, douleurs épigastrique, diarrhée au début de traitement, chute de cheveux passagère et /ou au début de traitement, hyponatrémie Rare (hyperammoniémie Une hyperammoniémie isolée et modérée sans modification des tests biologiques hépatiques peut être observée, surtout en cas de polythérapie, et ne doit pas faire interrompre le traitement. Toutefois, des cas d'hyperammoniémie avec symptômes neurologiques (pouvant aller jusqu'au coma) ont aussi été rapportés, nécessitant alors des investigations complémentaires). hépatopathie, irrégularités menstruelles.

e. contre-indication :

- Antécédent d'hypersensibilité au valproate.
- Hépatite aiguë.
- Hépatite chronique.
- Antécédent personnel ou familial d'hépatite sévère, notamment médicamenteuse.
- Porphyrie hépatique.
- Méfloquine, millepertuis.

f. Interactions

Contre-indiquées :

- Méfloquine : chez les patients épileptiques, risque de survenue de crises épileptiques par augmentation du métabolisme de l'acide valproïque et effet proconvulsivant de la méfloquine.
- Millepertuis : risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'anticonvulsivant.

CHAPITRE III : LES ANTIEPILEPTIQUES

Déconseillées :

- Lamotrigine : risque majoré d'augmentation de la toxicité de la lamotrigine, en particulier réactions cutanées graves. Par ailleurs, augmentation des concentrations plasmatiques de lamotrigine (diminution de son métabolisme hépatique par le valproate de sodium). Si l'association s'avère nécessaire, surveillance clinique étroite.
- Pénems : risque de survenue de crises convulsives, par diminution rapide des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque, pouvant devenir indétectables.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Aztréonam : risque de survenue de crises convulsives, par diminution des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque. Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation éventuelle de la posologie de l'anticonvulsivant pendant le traitement par l'anti-infectieux et après son arrêt.
- Carbamazépine : augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif de la carbamazépine avec signes de surdosage. De plus, diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation des posologies des deux anticonvulsivants.
- Felbamate : augmentation des concentrations sériques de l'acide valproïque, par diminution de 22 % à 50 % de sa clairance, avec risque de surdosage. Surveillance clinique, contrôle biologique et adaptation éventuelle de la posologie du valproate pendant le traitement par le felbamate et après son arrêt. De plus, l'acide valproïque peut diminuer jusqu'à 16 % la clairance moyenne du felbamate.
- Phénobarbital et, par extrapolation, primidone : augmentation des concentrations plasmatiques du phénobarbital avec signes de surdosage, par inhibition du métabolisme hépatique, le plus souvent chez les enfants. De plus, diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque par augmentation de son métabolisme hépatique par le phénobarbital. Surveillance clinique pendant les 15 premiers jours de l'association et réduction immédiate des doses de phénobarbital dès l'apparition des signes de sédation ; contrôler notamment les concentrations plasmatiques des deux anticonvulsivants.
- Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne) : variation des concentrations plasmatiques de phénytoïne. De plus, risque de diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne. Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation éventuelle de la posologie des deux anticonvulsivants.
- Rifampicine : risque de survenue de crises convulsives, par augmentation du métabolisme hépatique du valproate par la rifampicine. Surveillance clinique et biologique, et adaptation éventuelle de la posologie de l'anticonvulsivant pendant le traitement par rifampicine et après son arrêt.
- Topiramate : risque de survenue d'hyperammoniémie ou d'encéphalopathie, généralement attribuées à l'acide valproïque, lorsque celui-ci est associé au topiramate. Surveillance clinique renforcée en début de traitement et contrôle biologique en cas de symptomatologie évocatrice.

CHAPITRE III : LES ANTIEPILEPTIQUES

A prendre en compte :

- Nimodipine (voie orale et, par extrapolation, voie injectable) : risque de majoration de l'effet hypotenseur de la nimodipine par augmentation de ses concentrations plasmatiques (diminution de son métabolisme par l'acide valproïque).

Autres formes d'interactions :

- Contraceptifs oraux : en raison de l'absence d'effet inducteur enzymatique, le valproate ne diminue pas l'efficacité des estroprogestatifs chez les femmes sous contraception hormonale.
- Lithium : Dépakine n'a pas d'effet sur la lithémie.

b) Carbamazépine (89 ,88 ,87)

a.indication :

- Epilepsie : épilepsie généralisée tonico-clonique et épilepsie partielle.
- Douleurs paroxystiques de la névralgie du trijumeau.
- Prévention des épisodes maniaques ou hypomaniaques dans le cadre des psychoses maniaco-dépressives, dans les formes résistantes ou présentant des contre-indications au lithium.

b.pharmacocinétique :

Absorption

La résorption de la carbamazépine est pratiquement totale, quoique lente et variable d'un patient à l'autre.

Le pic plasmatique du principe actif sous forme inchangée est atteint dans les 24 heures. La biodisponibilité de la carbamazépine est de l'ordre de 85 à 100 % et n'est pas influencée par la prise d'aliments. Le taux de liaison de la carbamazépine aux protéines plasmatiques est de 70 à 80 %.

Les données de la littérature en ce qui concerne les concentrations thérapeutiques et toxiques, permettent de conclure que le contrôle des convulsions intervient pour des concentrations plasmatiques comprises entre 4 et 12 µg/ml, des taux supérieurs à 20 µg/ml entraînant une aggravation de la symptomatologie. La douleur associée à la névralgie du trijumeau est contrôlée pour des taux plasmatiques compris entre 5 et 18 µg/ml. Les effets indésirables apparaissent à des concentrations plasmatiques supérieures à 8 - 9 µg/ml.

CHAPITRE III : LES ANTIEPILEPTIQUES

Distribution

La concentration de carbamazépine inchangée dans le LCR et la salive représente 20 à 30 % de la concentration plasmatique totale (la fraction non liée dans le plasma). La concentration de carbamazépine dans le lait maternel représente 25 à 60 % de la concentration totale dans le plasma.

La carbamazépine franchit la barrière placentaire. Le volume apparent de distribution est de 0,8 - 1,5 l/kg.

Métabolisme

La carbamazépine est largement métabolisée par le foie, principalement par voie oxydative aboutissant à la production d'un seul métabolite pharmacologiquement actif, le 10-11, époxyde carbamazépine. Celui-ci peut représenter jusqu'à 30 % de la molécule mère active circulante. Le métabolite inactif 10,11-diol est le métabolite final de la biotransformation de la carbamazépine. Chez l'enfant, le métabolisme relativement intensif du produit peut nécessiter l'administration de doses de carbamazépine plus élevées (en mg/kg de poids corporel) pour assurer le maintien de concentrations thérapeutiques efficaces.

Elimination

Seul 1 % environ de la dose administrée est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. La plupart est excrétée dans l'urine presque exclusivement sous forme de métabolites; une partie est excrétée dans les fèces.

Après administration d'une dose unique, la demi-vie d'élimination de la substance sous forme inchangée dans le plasma est de l'ordre de 36 heures, tandis qu'après administration répétée, celle-ci n'atteint en moyenne que 16 à 24 heures, en fonction de la durée du traitement. Chez les patients traités de manière concomitante avec d'autres inducteurs enzymatiques tels que la phénytoïne ou le phénobarbital, des demi-vies moyennes de 9 à 10 heures ont été observées.

Populations particulières

La carbamazépine doit être utilisée avec prudence en cas d'insuffisance rénale.

En cas d'affection hépatique à un stade avancé, le métabolisme de la carbamazépine peut être altéré.

La pharmacocinétique de la carbamazépine n'est pas modifiée chez le sujet âgé, mais son métabolisme peut être influencé par une insuffisance hépatique. La forme à libération prolongée donne lieu à une diminution de la variabilité des concentrations de carbamazépine pour une même dose, et la tolérance et le contrôle des crises peuvent être améliorés chez l'épileptique.

La forme à libération prolongée doit être envisagée chez les patients traités par de fortes doses et présentant de manière intermittente des effets indésirables tels que diplopie, nausées, étourdissements et fatigue ; cette forme peut permettre de réduire la dose.

CHAPITRE III : LES ANTIEPILEPTIQUES

c .pharmacodynamie

La carbamazépine est un dérivé de la dibenzazépine dotée de propriétés antiépileptiques, neurotropes et psychotropes.

La carbamazépine pourrait inhiber l'afflux de calcium dépendant de l'AMP et est connue pour être un antagoniste des récepteurs de l'adénosine cyclique associé à la libération des neurotransmetteurs ; et ces deux actions pourraient être à l'origine de son activité antiépileptique. Les études chez l'animal ont démontré que la carbamazépine exerce des effets inhibiteurs sur les décharges hippocampiques et inhibe également les voies réticulo-thalamiques et thalamo-corticales impliquées dans les crises tonico-cloniques.

Les antiépileptiques sont dotés de propriétés stabilisantes de membrane qui se sont révélées utiles pour soulager la douleur de type neuropathique, notamment lorsqu'elle est assortie d'une composante lancinante comme dans la névralgie du trijumeau.

d .effets secondaires

Les effets indésirables tels que étourdissements, céphalées, ataxie, somnolence, fatigue, diplopie, nausées et vomissements semblent être dose dépendants (dose initiale très élevée ou chez les sujets âgés) et sont observés notamment en début de traitement. Ils peuvent céder spontanément en quelques jours ou après une réduction temporaire de la posologie.

Modifications de la numération sanguine : leucocytose, éosinophilie, leucopénie et thrombopénie.

Réactions cutanées allergiques accompagnées ou non de fièvre, par exemple : urticaire, prurit. Fatigue diminution de la libido. ; Troubles génétiques, congénitaux : Deux cas de porphyrie aiguë intermittente ont été rapportés.augmentation des gamma-glutamyl transpeptidases (due à une induction enzymatique), généralement sans signification clinique.

De fortes doses de carbamazépine peuvent induire une hypotension artérielle.

e. contre-indication

L'administration de carbamazépine est contre-indiquée en cas de :

- hypoplasie médullaire connue,
- anomalies de la conduction auriculo-ventriculaire,
- hypersensibilité à la carbamazépine, ou aux substances structurellement apparentées (par exemple, les antidépresseurs tricycliques) ou à l'un des composants de la formulation,

La carbamazépine ne doit pas être administrée de manière concomitante avec le voriconazole, une diminution de son efficacité due à l'induction des enzymes hépatiques par la carbamazépine peut conduire à un échec du traitement par le voriconazole.

CHAPITRE III : LES ANTIEPILEPTIQUES

f.interaction

Antiépileptiques

Plusieurs médicaments antiépileptiques sont responsables d'une interaction avec la carbamazépine : l'acide valproïque, l'éthosuximide, le felbamate, la lamotrigine, le phénobarbital, la primidone et la phénytoïne. Leurs taux plasmatiques peuvent varier d'un patient à l'autre et sont généralement bidirectionnels.

Compte tenu des interactions potentielles dans le cadre d'une polythérapie antiépileptique, les taux plasmatiques doivent faire l'objet d'un contrôle régulier et la posologie doit être adaptée en conséquence.

Inducteurs du Cytochrome P450

La carbamazépine est un puissant inducteur de plusieurs enzymes hépatiques responsables du métabolisme de divers médicaments. L'administration concomitante de carbamazépine peut augmenter le métabolisme et donc diminuer les concentrations plasmatiques des médicaments éliminés par métabolisation. Une attention particulière doit être attirée sur le fait que la rifampicine est un puissant inducteur du CYP 450 et qu'elle diminue les taux plasmatiques de la carbamazépine.

Inhibiteurs de la Monoamine -oxydase

Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) sont, de par leur structure, apparentés aux antidépresseurs tricycliques. L'utilisation de la carbamazépine n'est pas recommandée en association avec les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO). Les IMAOs doivent être arrêtés au moins 2 semaines ou plus, si le tableau clinique le permet, avant d'administrer la carbamazépine.

Médicaments pouvant diminuer la concentration plasmatique de la carbamazépine :

Une diminution du taux plasmatique de carbamazépine peut s'observer en cas d'association avec d'autres inducteurs enzymatiques tels que le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone,

En raison des interactions potentielles dans le cadre d'une polythérapie antiépileptique, les taux plasmatiques doivent faire l'objet d'une étroite surveillance et la posologie doit être adaptée en conséquence.

Les taux plasmatiques de la carbamazépine peuvent être diminués en cas d'administration concomitante de préparations contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*). Ceci est dû à l'effet inducteur sur les enzymes responsables du métabolisme de la carbamazépine, qui peut persister jusqu'à deux semaines après l'arrêt du traitement avec le millepertuis.

Les taux plasmatiques de la carbamazépine doivent être surveillés en cas d'instauration ou arrêt du traitement avec le millepertuis.

CHAPITRE III : LES ANTIEPILEPTIQUES

Médicaments pouvant augmenter la concentration plasmatique de carbamazépine :

Une augmentation des taux plasmatiques de carbamazépine peut s'observer en cas d'association avec des inhibiteurs du CYP3A4 : les antifongiques azolés (p. ex. itraconazole, kétoconazole, fluconazole), les antibiotiques de la famille des macrolides (p. ex. érythromycine, josamycine, clarithromycine et troléandomycine), l'isoniazide, les inhibiteurs calciques (p. ex. vérapamil, diltiazem), la digoxine, l'acétazolamide, le clonazépam, la fluoxétine, la viloxazine, le danazol, la nicotinamide (chez l'adulte à doses élevées), la néfazodone, la fluvoxamine, la loratadine, le jus de pamplemousse, les inhibiteurs de la protéase du VIH (p.ex. rivotavir), et possiblement aussi la cimétidine (à une dose égale ou supérieure à 800 mg), le felbamate .

L'augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine peut entraîner l'apparition de symptômes assimilés à des effets secondaires (p. ex : Vertiges, fatigue, instabilité à la marche, diplopie). En présence de ces symptômes, il convient de contrôler les taux plasmatiques de carbamazépine et de réduire la posologie, si nécessaire.

Effet de la carbamazépine sur les concentrations plasmatiques d'autres médicaments pris en association :

La carbamazépine peut diminuer la réponse clinique de certains médicaments.

L'utilisation de la carbamazépine en association avec les substances médicamenteuses mentionnées ci-après, peut nécessiter un ajustement de la posologie pour assurer la réponse clinique recherchée, notamment lors de l'instauration ou de l'interruption du traitement par la carbamazépine : Clobazam, clonazépam, éthosuximide, primidone, tiagabine, acide valproïque

De plus, d'autres immunosuppresseurs comme le tacrolimus, sirolimus et la ciclosporine.

Médicaments à base d'œstrogènes et/ou progestatifs, y compris les contraceptifs oraux et le traitement hormonal substitutif. Une autre méthode contraceptive fiable doit être utilisée.

Associations à prendre en compte

Autres associations médicamenteuses à prendre en compte

L'association de carbamazépine à d'autres médicaments psychotropes p.ex. neuroleptiques, antidépresseurs, anxiolytiques, hypnotiques, antalgiques, antihistaminiques sédatifs, peut s'accompagner d'une augmentation de la fréquence des effets indésirables neurologiques.

Un risque augmenté de développer un syndrome de Stevens-Johnson existe en cas d'association aux neuroleptiques.

CHAPITRE III : LES ANTIEPILEPTIQUES

L'association de carbamazépine et paracétamol, peut diminuer la biodisponibilité du paracétamol.

Les risques d'effets neurotoxiques peuvent être augmentés lors de l'association de carbamazépine (ataxie) et de lithium (syndrome cérébelleux) même si les taux plasmatiques du lithium sont dans les limites de la Les autres symptômes de neurotoxicité possibles sont les suivants : instabilité à la marche, nystagmus horizontal, hyper-réflexie, contractions musculaires. Ces effets neurologiques sont réversibles à l'arrêt du lithium.

L'hépatotoxicité de l'isoniazide peut être augmentée par la carbamazépine.

L'association de carbamazépine et de diurétiques hypokaliémiants (diurétiques de l'anse et thiazides), par exemple l'hydrochlorothiazide et le furosémide, peut induire une hyponatrémie.

L'association de carbamazépine et antiarythmiques, antidépresseurs cycliques ou erithromycine, augmente le risque d'anomalies de la conduction cardiaque.

La carbamazépine peut réduire l'action des myorelaxants tels que le pancuronium. Un bloc neuromusculaire peut être plus rapidement réversible. Les patients doivent être surveillés en conséquence et la posologie du myorelaxant peut être augmentée si nécessaire.

En cas de traitement concomitant avec l'isotrétinoïne (antiacnéique), il convient de surveiller les concentrations plasmatiques de carbamazépine car des cas de modification imprévisible de la biodisponibilité de la carbamazépine et de son métabolite actif imputable à l'isotrétinoïne ont été signalés.

La carbamazépine semble augmenter l'élimination des hormones thyroïdiennes et par conséquent augmenter les besoins chez les patients atteints d'hypothyroïdie. Un bilan thyroïdien sera donc pratiqué au début et à l'arrêt du traitement par carbamazépine en cas d'hormonothérapie thyroïdienne substitutive. Un ajustement de la posologie de cette dernière peut s'avérer nécessaire.

L'administration concomitante de carbamazépine et de médicaments inhibiteurs la recapture de la sérotonine (p. ex. fluoxétine) peut entraîner un syndrome sérotoninergique.

Les effets hématotoxiques graves de la clozapine peuvent être augmentés en cas d'association à la carbamazépine.

L'alcool peut augmenter les effets indésirables neurologiques de la carbamazépine. Les patients doivent donc s'abstenir de consommer de l'alcool pendant la durée du traitement.

c) Phénobarbital (90, 88,91)

CHAPITRE III : LES ANTIEPILEPTIQUES

a. Indication :

Chez l'adulte et l'enfant :

Soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique : Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonicocloniques. Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

. b.pharmacocinétique

Environ 80 % du phénobarbital administré par la voie orale sont absorbés par le tractus gastro-intestinal ; le pic plasmatique est atteint en 8 heures environ chez l'adulte et en 4 heures environ chez l'enfant. La demi-vie plasmatique est de 50 à 140 h chez l'adulte et de 40 à 70 h chez l'enfant.

Elle augmente en cas d'insuffisance hépatique ou rénale et chez le sujet âgé. Le phénobarbital diffuse dans tout l'organisme, notamment dans le cerveau en raison de sa liposolubilité ; il traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.

Le phénobarbital est partiellement lié aux protéines plasmatiques (50 % chez l'adulte et 60 % chez l'enfant). Il est à la fois métabolisé dans le foie (en un dérivé hydroxylé inactif, qui est ensuite glucuro ou sulfoconjugué) et excrété par le rein sous forme inchangée (d'autant plus que les urines sont alcalines).

c.pharmacodynamie :

Activation (ou renforcement) du récepteur GABA

Blocage de canaux sodium voltage-dépendants

d.effet secondaire :

- somnolence en début de journée,
- réveil difficile avec parfois difficultés pour articuler,
- troubles de la coordination et de l'équilibre,
- rarement des vertiges avec céphalées,
-
- possibilité de réactions cutanées graves incluant de très rares cas de syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson,
- effets hépatiques : une augmentation isolée de la gammaglutamyl transpeptidase, liée au caractère inducteur enzymatique hépatique du phénobarbital, peut être observée. En règle générale, cette augmentation est sans signification clinique. Une élévation, isolée et modérée d'une transaminase et/ou des phosphatases alcalines est très occasionnellement observée. Très rares cas d'hépatites.
- syndrome d'hypersensibilité : Des réactions d'hypersensibilité multi systémique avec le plus souvent fièvre, éruption cutanée, éosinophilie et atteinte hépatique ont été rapportées. L'existence de rares cas de réactions croisées entre le phénobarbital, la phénytoïne et la carbamazépine doit rendre prudent le remplacement de phénobarbital par l'une ou l'autre des molécules.
- arthralgies (syndrome épaule-main ou « rhumatisme gardénalique »).

CHAPITRE III : LES ANTIEPILEPTIQUES

- troubles de l'humeur,
- anémie mégalo-blastique par carence d'acide folique,
- la prise prolongée de phénobarbital (100 mg par jour pendant 3 mois) peut entraîner l'apparition d'un syndrome de dépendance.

Les effets graves intéressant les systèmes hépatique et/ou dermatologique ainsi que les réactions d'hypersensibilité imposent l'arrêt du traitement.

e. contre-indication :

Ce médicament ne doit être jamais utilisé dans les situations suivantes :

- Porphyries.
- Antécédents d'hypersensibilité aux barbituriques.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Traitement par le Saquinavir et l'Ifosfamide (phénobarbital utilisé à visée prophylactique).
- En cas d'hypersensibilité ou d'intolérance au gluten, en raison de la présence d'amidon de blé (gluten).
- En association avec le millepertuis.

Ce médicament est généralement déconseillé dans les situations suivantes :

- En association avec l'alcool et les estroprogestatifs et progestatifs utilisés comme contraceptifs.
- Allaitement.

f. interaction :

Associations contre-indiquées

+Saquinavir

Risque de baisse de l'efficacité du saquinavir par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

+Millepertuis :

Risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'anticonvulsivant.
Associations déconseillées

+Alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif du phénobarbital. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Estroprogestatifs et progestatifs (contraceptifs) : diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.

CHAPITRE III : LES ANTIEPILEPTIQUES

Associations nécessitant des précautions d'emploi

+Acidevalproïque, valpromide

Augmentation des concentrations plasmatiques de phénobarbital, avec signes de surdosage, par inhibition du métabolisme hépatique, le plus souvent chez les enfants. De plus, diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque par augmentation de son métabolisme hépatique par le phénobarbital. Surveillance clinique pendant les 15 premiers jours de l'association et réduction immédiate des doses de phénobarbital, dès l'apparition des signes de sédation ; contrôler les concentrations plasmatiques des deux antiépileptiques.

+Anticoagulants oraux

Diminution de l'effet de l'anticoagulant oral (augmentation de son métabolisme hépatique). Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral, pendant le traitement par le phénobarbital et 8 jours après son arrêt.

+Antidépresseurs imipraminiques

Les antidépresseurs imipraminiques favorisent la survenue de crises convulsives généralisées.

Surveillance clinique et augmentation éventuelle des doses d'antiépileptiques.

+Ciclosporine,tacrolimus

Diminution des concentrations plasmatiques de l'immunosuppresseur et de son efficacité par augmentation de son métabolisme hépatique.

Augmentation de la posologie de L'immunosuppresseur sous contrôle des concentrations plasmatiques. Diminution de la posologie à l'arrêt de l'inducteur.

+ Corticoïdes (gluco-, minéralo-)

(Voie générale) (sauf hydrocortisone employée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison).

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique : les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

+Digitoxine

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la digitoxine (augmentation de son métabolisme hépatique).

CHAPITRE III : LES ANTIEPILEPTIQUES

Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle de la digitoxinémie. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la digitoxine pendant l'association et après l'arrêt du phénobarbital ou bien préférer la digoxine, moins métabolisée par le foie.

+Disopyramide

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'antiarythmique (augmentation de son métabolisme hépatique).

Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de disopyramide. Si besoin, adaptation de la posologie du disopyramide pendant le traitement par le phénobarbital et après son arrêt.

+Dihydropyridines

Diminution des concentrations plasmatiques de la dihydropyridine par augmentation de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la dihydropyridine pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

+Doxycycline

Diminution des concentrations plasmatiques de la doxycycline par augmentation de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la doxycycline.

+Estrogène set progestatifs (non contraceptifs)

Diminution de l'efficacité de l'estrogène ou du progestatif par augmentation de son métabolisme hépatique.

**Chapitre IV : Intérêt du dosage des antiépileptiques
après traitement chez des patients suivis
cliniquement et électro physiologiquement**

CHAPITRE IV : INTERET DE DOSAGE DES ANTIEPILEPTIQUES APRES TRAITEMENT CHEZ DES PATIENTS SUIVIS CLINIQUEMENT ET ELECTROPHYSIOLOGIQUEMENT

IV.1.utilisation de l'EEG dans la surveillance de l'épilepsie

L'EEG est indispensable pour le diagnostic de l'épilepsie ou du syndrome épileptique. Il sera éventuellement répété selon la nécessité ou en cas de doute diagnostique ; Dans la majorité des épilepsies graves.

L'EEG joue un rôle crucial en épileptologie clinique Il permet en effet de recueillir des arguments pour le diagnostic positif et pour la classification de l'épilepsie, L'EEG permet également de surveiller l'épilepsie particulièrement lorsqu'il existe une modification de la symptomatologie ou la fréquence des crises ou lorsque l'arrêt de traitement est envisagé, L'EEG de nombreux patients épileptiques peut cependant être dépourvu de toute activité paroxystique, de même des sujets n'ayant jamais présenté de crises épileptiques peuvent occasionnellement présenter des activités EEG typiquement rencontrées dans cette pathologie, dans ce cas il faut compléter le diagnostic par imagerie cérébrale pour détecter l'anomalie en cause (kyste cérébrale, abcès,...). (92)

Différente méthodologie sont utilisés pour la surveillance de l'épilepsie :

✓ LEEG conventionnel

La première exploration complémentaire à mettre en œuvre lors du bilan d'une épilepsie est un EEG conventionnel de veille .pour être de bonne qualité, il doit avoir une durée suffisamment prolongée (20 min minimum), utiliser un nombre suffisant de dérivations (minimum 19), comporter au moins une épreuve d'hyperpnée et une épreuve de stimulation lumineuse intermittente.

L'EEG conventionnel permet également de surveiller l'évolution de l'épilepsie. Même si l'épilepsie est bien contrôlée, les anomalies EEG peuvent rester abondantes. La répétition de l'examen se justifie surtout en cas de modification de la sémiologie de l'épilepsie, en cas de pharmacorésistance avérée, en cas de suspicion de troubles iatrogéniques ou lorsque l'arrêt du traitement est envisagé.

L'EEG conventionnel peut être utilisé en urgence notamment s'il existe une suspicion d'état de mal épileptique, De plus , la présence d'une activité lente diffuse ou focale dans les 6heures suivant une perte de connaissance peut constituer un argument de présomption (supposition) en faveur d'une crise épileptique si les contrôles à distance montrent une amélioration ou une disparition de ces anomalies

✓ L EEG de sommeil

L'enregistrement du sommeil (sommeil de nuit complet ou désiste) est un complément précieux de l'enregistrement de veille. Il est toujours couplé à un enregistrement vidéo .le sommeil lent léger est en effet un activateur très efficace des activités paroxystiques intercritique, particulièrement dans l'épilepsie idiopathique de l'enfant et de l'adolescent Systématique pour certains, l'EEG de sommeil sera particulièrement indiquée lorsque l'EEG de veille ne montre pas d'anomalies, qu'elles sont mal définies ou lorsque les crises surviennent électivement à l'endormissement, pendant le sommeil ou un réveil. Dans certaines situations, seul l'EEG de sommeil permet le diagnostic du syndrome épileptique en cause.

CHAPITRE IV : INTERET DE DOSAGE DES ANTIEPILEPTIQUES APRES TRAITEMENT CHEZ DES PATIENTS SUIVIS CLINIQUEMENT ET ELECTROPHYSIOLOGIQUEMENT

✓ L'examen polygraphique

Un examen polygraphique permet d'enregistrer en périphérie un électromyogramme (EMG).cet examen permet de déterminer les événements cérébraux enregistrée par l'EEG sont corrélés aux événements moteurs enregistrées par L'EMG.

✓ L'EEG en ambulatoire

Difficile à interpréter en raison de la fréquence artéfacts, l'enregistrement EEG en ambulatoire est utile pour établir un diagnostic différentiel entre crise d'épilepsie et autres crises non épileptique, si les crises sont fréquentes et peuvent être enregistrés au cours de cet examen. On peut aussi avec cette technique d'examen quantifier les crises résiduelles ou les anomalies intercritiques persistantes chez un épileptique connu après traitement ou en vue de son arrêt.

✓ Le monitoring vidéo -EEG prolongé

Il consiste à enregistrer sur une longue durée (généralement >4heures) le comportement du patient et l'activité EEG, dans le but d'analyser l'état intercritique et de préciser les corrélations électro-clinique au cours des crises, Cette technique permet contrairement aux précédentes d'appréhender directement les crises, l'enregistrement étant plus long, on peut statistiquement espérer avoir « plus de chance » d'enregistrer une crise.

Cet examen est utilisé lorsqu' une classification syndromique précise est nécessaire ou dans les épilepsies pharmacoresistantes pour lesquelles un traitement chirurgical pourrait être envisagé pour rechercher une localisation plus précise .dans ce cas, la mise en œuvre de cet examen est relativement lourde, elle nécessite une hospitalisation de longue durée de minimum une semaine et du personnel spécialisé. Après la pose des électrodes, et si nécessaire diminution du traitement antiépileptiques, le patient est enregistré en continu ou seulement pendant une période de la journée, selon les protocoles standardisés .l'enregistrement des crises épileptiques ne se conçoit que sous une surveillance continue (médicale et/ou paramédicale). (93)

IV.2.Intérêt du dosage des antiépileptiques après traitement chez des patients suivis cliniquement et électro physiologiquement

IV.2.1. Dosage plasmatique des antiépileptiques

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, un dosage est réalisé une à deux fois par an, afin de vérifier l'observance. Si les crises sont contrôlées, l'adaptation de la posologie en fonction des dosages plasmatiques est inutile, voire néfaste. Les taux plasmatiques dits « efficaces » sont en effet établis selon des normes statistiques et n'ont qu'une valeur d'orientation, tel patient pouvant être parfaitement équilibré avec des taux en apparence« infra thérapeutiques ».

Ponctuellement, la réalisation d'un dosage n'est justifiée que dans certaines circonstances :

CHAPITRE IV : INTERET DE DOSAGE DES ANTIEPILEPTIQUES APRES TRAITEMENT CHEZ DES PATIENTS SUIVIS CLINIQUEMENT ET ELECTROPHYSIOLOGIQUEMENT

- L'indication majeure est la recherche d'une mauvaise observance.
- En cas d'inefficacité primaire ou secondaire du traitement, un dosage Plasmatique est indispensable afin de savoir si le médicament est réellement pris ;
- En cas d'effets secondaires dose-dépendants réels ou suspectés/ou en cas de baisse insidieuse des facultés cognitives, afin de documenter un surdosage éventuel ;
- En cas de prescription ou de coprescription de PHT, en raison de la cinétique particulière de la molécule, surtout lorsqu'on désire surveiller une ascension de la posologie ;
- Dans les insuffisances rénales ou hépatiques, qui peuvent retentir sur le métabolisme des médicaments antiépileptiques ;
- Lors des polythérapies comportant des inducteurs ou des inhibiteurs enzymatiques, la répétition des dosages peut se concevoir, afin de maîtriser les interactions médicamenteuses ;
- Au cours de la grossesse. (94)

IV.2.2.méthodes de dosage des antiépileptiques

En règle générale ; les méthodes de mesures comprennent :(95, 96,97).

1/ Techniques immunologiques :

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 le spécimen et des molécules antiépileptiques marquées par une enzyme, un fluorophore, un composé luminescent ou des microparticules, vis-à-vis d'anticorps anti-antiépileptique en quantité limitée.

On peut distinguer :

A/ Méthodes par compétition en phase homogène : Toutes les étapes de la réaction se déroulent simultanément dans le milieu réactionnel. Ces techniques diffèrent par le procédé de détection

✓ Marqueurs enzymatiques :

Par exemple EMIT : Enzyme Multiplied Immunoassay Technic : détaillé dans le chapitreV

CHAPITRE IV : INTERET DE DOSAGE DES ANTIEPILEPTIQUES APRES TRAITEMENT CHEZ DES PATIENTS SUIVIS CLINIQUEMENT ET ELECTROPHYSIOLOGIQUEMENT

✓ Marqueurs fluorescents :

FPIA : (Fluorescence Polarisation Immuno Assay), L'antiépileptique du spécimen entre en compétition pour l'anticorps avec l'antiépileptique marqué à la fluorescéine. Lorsque l'anticorps bloque le site antigénique du conjugué, le complexe antigène-anticorps obtenu, de taille importante ne permet pas une dépolarisation de la lumière. Lors du retour à l'état stable, la fluorescence émise est mesurée par une technique de polarisation de fluorescence, en point final. La concentration en antiépileptique est inversement proportionnelle à la polarisation

B/ 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. Il y a compétition au niveau de la couche réactive entre l'antiépileptique marqué par un fluorochrome (dérivé de la rhodamine) et l'antiépileptique de l'échantillon pour l'anticorps anti-antiépileptique fixé sur le film.
- ✓ 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 couplée à une enzyme. La peroxydase ou la phosphatase sont les plus largement utilisées. On ajoute un substrat chromogène qui est dégradé par l'enzyme en un produit coloré. La densité optique est mesurée
- ✓ RIA : (Radioimmunométhodes) .Le principe de base est le même que l'Elisa, mais le second anticorps est marqué à l'iode (I125), plutôt que couplé à une enzyme.

2/ Techniques chromatographiques :

Ce sont des techniques physiques de séparation mettant en jeu deux phases : une phase mobile et une phase stationnaire. Les solutés sont transportés par la phase mobile à travers le lit de phase stationnaire. Les espèces différentes 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...

A/ Chromatographie sur couche mince haute performance : (HPTLC)

L'HPTLC est une technique de séparation présentant de nombreux avantages. C'est une forme automatisée très sophistiquée de la CCM. Elle permet par sa souplesse de détection, d'obtenir plus de renseignements sur un échantillon donné.

Plusieurs paramètres ont été améliorés (comparativement à la CCM) :

Par exemple : La réalisation automatique des spots permettant l'analyse d'un grand nombre d'échantillons sur la même plaque

Le mode de repérage automatique et le scanner UV / Visible permettant la détection des molécules à l'état de traces et rendant possible une chromatographie qualitative et quantitative.

B/ Chromatographie liquide haute performance : (HPLC)

CHAPITRE IV : INTERET DE DOSAGE DES ANTIEPILEPTIQUES APRES TRAITEMENT CHEZ DES PATIENTS SUIVIS CLINIQUEMENT ET ELECTROPHYSIOLOGIQUEMENT

1/ Principe :

La Chromatographie Liquide Haute Performance est une méthode analytique qui permet la séparation des constituants d'un mélange complexe en fonction de leur polarité, leur solubilité ou leur poids moléculaire.

En effet, sous l'influence des effets antagonistes des deux phases (entraînement par la phase mobile et rétention par la phase stationnaire), les constituants du mélange se déplacent à des vitesses différentes. Une fois séparés, les constitués vont être dirigés vers un détecteur qui va convertir le signal reçu en un tracé chromatographique (ou chromatogramme).

C/ Chromatographie en phase gazeuse :

Cette méthode chromatographique permet de séparer des mélanges gazeux complexes par une suite continue d'équilibres s'établissant entre une phase mobile gazeuse et une phase stationnaire liquide, ou parfois solide, placée à l'intérieur d'une colonne. Lorsque la phase stationnaire est liquide, il s'agit d'une chromatographie de partage, lorsqu'elle est solide, il s'agit d'une chromatographie d'adsorption.

La CPG ne s'adresse pas uniquement aux composés volatils mais à toute substance capable d'être volatilisée par élévation de température ou par dérivatisation.

D/Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectroscopie de masse : (CPG/SM) :

La spectroscopie de masse est une méthode destructive basée sur l'ionisation et la fragmentation des molécules avec production de fragments d'ions chargés qui seront sélectivement séparés selon le rapport masse sur charge et quantifiés. L'enregistrement des abondances relatives de ces fragments constitue le spectre de masse du composé.

Le couplage GC-SM permet d'exploiter les avantages de chacune des deux méthodes :

E/Chromatographie liquide haute performance couplée à la spectroscopie de masse :

Le principe est le même que celui de la CPG/SM sauf que la technique chromatographique dans ce cas est une HPLC.

Il existe également des techniques HPLC/SM/SM où l'appareil HPLC est couplé à un double détecteur SM.

Les méthodes chromatographiques, seules, permettent l'analyse des métabolites qui, pour certains antiépileptiques, sont actifs et nécessitent d'être dosés (exemple de la carbamazépine et de son métabolite actif : l'époxycarbamazépine).

La technique choisie doit tenir compte des caractéristiques physico-chimiques de l'antiépileptique dosé. Exemple : la CPG (chromatographie en phase gazeuse) n'est pas indiquée pour le dosage de la carbamazépine car celle-ci se dégrade sous l'effet de l'élévation de la température.

CHAPITRE IV : INTERET DE DOSAGE DES ANTIEPILEPTIQUES APRES TRAITEMENT CHEZ DES PATIENTS SUIVIS CLINIQUEMENT ET ELECTROPHYSIOLOGIQUEMENT

IV.3. Stabilité d'épilepsie

Le dosage des antiépileptiques à intervalles réguliers n'est pas une obligation. L'intervalle thérapeutique (ou zone thérapeutique) sert à ajuster la posologie de la molécule dans sa plage d'action optimale. Cependant, chaque patient réagit différemment. Ainsi, certains patients obtiennent une bonne maîtrise avec des taux sériques légèrement sous-thérapeutiques alors que d'autres verront leurs symptômes disparaître uniquement avec des taux sériques légèrement plus élevés que la limite supérieure. C'est le suivi clinique de l'épilepsie qui doit primer dans l'évaluation de la dose requise, pas la concentration sanguine de l'agent antiépileptique. (98)

En général, après une période de trois à cinq ans sans crise, on devrait s'interroger sur la possibilité de cesser le traitement médicamenteux. Les chances de succès seront plus grandes si l'électroencéphalogramme est normal, si l'état neurologique du patient est normal (intellect, examens de neurologie et d'imagerie). Dans le meilleur des cas, de 25 % à 40 % des patients présenteront des récurrences après l'arrêt du traitement.

Une épilepsie non stabilisée après deux ans de traitement présente un risque majeur d'évolution vers la chronicité. Ainsi, le risque de un EEG anormal lors d'un arrêt du traitement augmente le risque de rechute. (99)

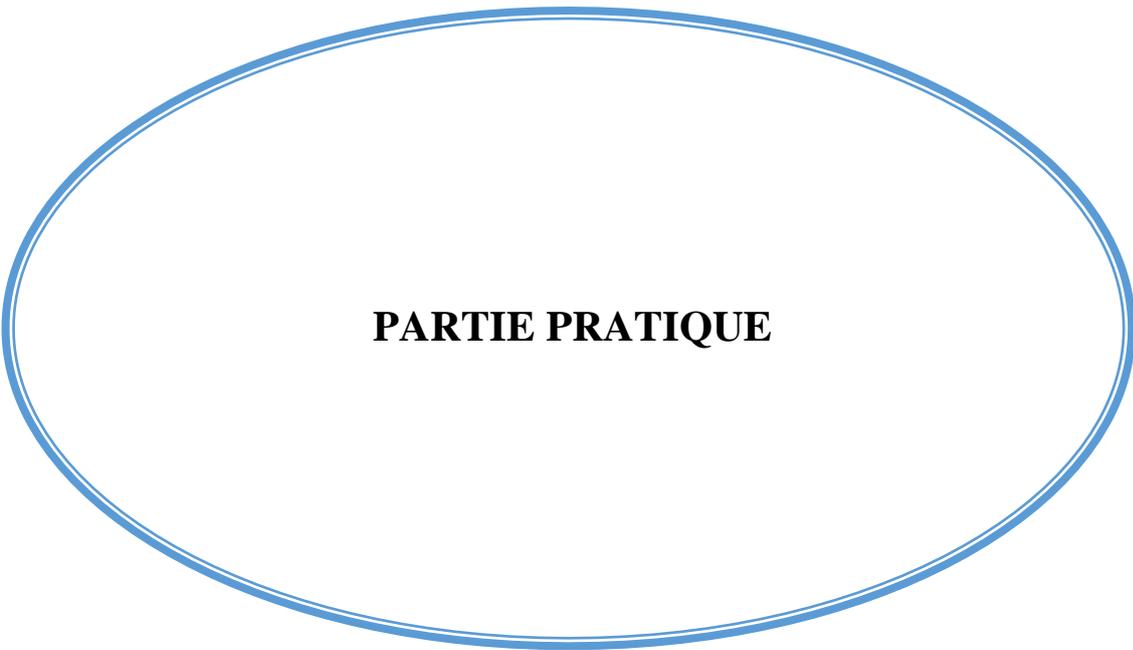
Si le patient est libre de crise, sont inutiles, voire néfastes, les modifications intempestives de la thérapeutique sur la persistance d'anomalies EEG intercritiques. Ces anomalies n'ont que peu de valeur pronostique, en dehors de certaines épilepsies généralisées idiopathiques, dont celles comportant des absences. Dès lors, la pratique systématique d'un EEG en consultation chez un patient bien équilibré apparaît inutile d'un point de vue strictement médical et des préjudiciable d'un point de vue médico-économique. (100)

IV.4. Surveillance biologique du traitement antiépileptique

En dehors du cas particulier du FBM, les examens biologiques de routine sont en général de peu d'utilité dans la surveillance du traitement antiépileptique. Les médicaments fortement inducteurs enzymatiques (PB, PHT, CBZ) peuvent entraîner des modifications des paramètres hépatiques (élévation modérée de la gamma-glutamyl-transpeptidase, des phosphatases alcalines) qui n'ont rien de pathologique mais peuvent inutilement inquiéter le patient. Il faut surtout insister pour que des examens biologiques appropriés soient effectués au moindre signe clinique d'appel d'une complication. Le législateur recommande cependant en France :

- ✓ Pour le VPA, la pratique d'un dosage répété du taux de prothrombine pendant les 6 premiers mois avec, au moindre doute, la pratique d'autres tests hépatiques (transaminases, fibrinogène, bilirubine) ;
- ✓ Pour la CBZ, la pratique d'un hémogramme et d'un bilan hépatique avant la mise en route du traitement, régulièrement ensuite. En raison de l'incidence élevée des atteintes hépatiques et hématologiques lors des traitements par FBM, il est obligatoire de réaliser bimensuellement une enzymologie hépatique et un hémogramme. (101).

**CHAPITRE IV : INTERET DE DOSAGE DES
ANTIEPILEPTIQUES APRES TRAITEMENT CHEZ DES PATIENTS
SUIVIS CLINIQUEMENT ET ELECTROPHYSIOLOGIQUEMENT**



PARTIE PRATIQUE

Chapitre V : Présentation de l'étude

CHAPITRE V : Présentation de l'étude

V .1.matériels et méthode

V .1.1.population étudiée

Etude descriptive transversale a été portée sur échantillon de 60 patients (120 prélèvements) ayant consulté au service de neurophysiologie puis ont été suivis dans le laboratoire de toxicologie et biochimie durant la période allant du premier décembre à...30 avril au niveau CHU Tlemcen.

Parmi les 60 patients épileptiques ; 24 patients prennent l'acide valproïque ; 11 patients sont sous phénobarbital ; 6 patients sous carbamazépine ; 11 patients sont traités par deux antiépileptiques ; 2 patients trois antiépileptiques ; alors que 6 patients ne prennent pas leurs médicament correctement.

Les patients exclus de l'étude :

- Les patients qui ne prennent pas leur médicament correctement
- Les patients qui prennent carbamazépine et dépakine le soir (demi-vie courte)
- Les patients qui prennent des médicaments qui influencent la stabilité d'EEG
- Les enfants moins de cinq ans
- Les patients traités par un médicament antiépileptique dans une durée inférieur à moins de deux ans

V .1.2.recueil des informations

On a élaboré une fiche manuscrite où on a mentionné des informations concernant l'identité du patient ; ses antécédents cliniques, traitement et le prélèvement. une autre fiche avec informations sur le traitement du patient, afin de faciliter le travail de toxicologue pour le dosage des antiépileptiques

V .1.3.prelevement et conservation

Il est important d'effectuer le dosage plasmatique que lorsque l'état d'équilibre est atteint, c'est à dire après un temps correspondant à environ cinq fois la demi-vie d'élimination du médicament à compter du début du traitement ou de la modification de posologie.

De même, il est conseillé d'effectuer le prélèvement juste avant la nouvelle administration du traitement, pour accéder la concentration résiduelle.

Le suivi thérapeutique des antiépileptiques est nécessaire lorsque le traitement nécessite l'association de plusieurs antiépileptiques ou bien un médicament à marge thérapeutique étroite ; les dosages plasmatiques peuvent aider à gérer dans les meilleures conditions éventuelles interaction médicamenteuse complexe.

De même certains paramètres physiopathologique ; comme l'état des fonctions rénale et hépatique ; sont à prendre en compte car ils peuvent avoir une forte influence plasmatique.

CHAPITRE V : Présentation de l'étude

Généralement ; les anticonvulsivants sont dosés dans sérum ou plasma recueilli sur tube sec ; hépariné ; EDTA ; oxalate.

Les concentrations étant identiques dans ces deux milieux ; il est aussi tout à fait possible techniquement de faire mesures dans le sang total. Mais ces molécules sont peu fixées sur ou dans les hématies, par exemple pour la carbamazépine, le rapport des concentrations dans globule rouge et le plasma est de 0.38(102).

Donc peu d'études ont été faites à partir de mesures de concentrations dans le sang total ; mais des milieux autres que le plasma ou le sérum ont été proposés pour la mesure des concentrations des antiépileptiques ; les mesures dans le liquide céphalorachidien ou les larmes (103 ; 104) décrites pour la phénytoïne ; de nombreuses études ont aussi été consacrées à la mesure des antiépileptiques telle que la salive ;

Le recueil de ce milieu biologique étant facile et non invasif ; certain entre elles ont permis d'établir une bonne corrélation entre les concentrations plasmatiques de la carbamazépine ; de phénytoïne(105) ou de lamotrigine(106) et leur concentration dans la salive.

Si le médicament est peu ou pas lié aux protéines plasmatiques ; comme l'éthosuximide ; sa concentration salivaire est égale à sa concentration plasmatique(107).mais certains facteurs peuvent fausser le résultat obtenu ; comme la variation du débit salivaire ou des résidus de médicament dans la cavité buccale au moment du recueil de la salive.

Pour les modalités de prélèvement de Acide valproïque ; carbamazépine et le phénobarbital prélèvement sanguins sont réalisés le matin à jeun, dans le service de biochimie ou on a effectué deux prélèvements, un tube pour le bilan biochimique et l'autre tube pour le dosage de médicament ; la collecte de sang a été faite dans un tube hépariné ; après le dosage a été effectué sur plasma séparé après (centrifugation à 1200 tours /min pendant 7 minutes des tubes héparinés).

La conservation de l'échantillon au réfrigérateur à 2-8°C pendant 7 jours ; qui peut se faire à température ambiante à 24h.

Le prélèvement de l'acide valproïque doit être fait avant la prise après 1.5-3.5j du début de traitement.

Le contrôle thérapeutique de carbamazépine en taux résiduel après 2 à 4 semaines après le début de traitement ; soit 1 à 3 semaines après modification de posologie.

La Surveillance thérapeutique de phénobarbital se fait 15j à 30j après le début du traitement.

V .1.4.parametre étudiés

Le bilan hépatique est un bilan sanguin couramment prescrit, utilisé pour évaluer les différentes fonctions du foie ou mettre en évidence une atteinte hépatique. Il est prescrit lors d'un bilan sanguin complet, en cas d'amaigrissement inexplicé, d'alcoolisme, de pathologies hépatiques mais également dans la surveillance de bon nombre de traitements médicamenteux ,comme les antiépileptiques qui est une classe hétérogène de faite qu'il Ya des molécules inducteurs et d'autres inhibiteurs .l'exploration d' un bilan hépatique a été faite pour les personnes qui prennent ces antiépileptiques(phénobarbital ;acide

CHAPITRE V : Présentation de l'étude

valproïque ;carbamazépine) qui peuvent entraîner des modifications des paramètres hépatiques.

Les paramètres étudiés sont :

- Les transaminases (ou aminotransférases), alanine amino transférase (ALAT ou TGP) et l'aspartate amino transférase (ASAT ou TGO), sont des enzymes libérées dans la circulation en cas de lésions cellulaires, donnant une bonne indication du fonctionnement du foie. Elles sont abondantes dans le foie et les muscles
- La phosphatase alcaline (PA) est présente dans le foie, l'intestin, l'os, le placenta et les reins. C'est un marqueur de cholestase hépatique sa valeur en plus de ces paramètres ; on a accompli d'autres paramètres comme (cholestérol ;créatinine ; glycémie ;triglycéride) ;bilan toxicologique pour contrôler dosage plasmatique de médicament.

D'autres paramètres ont été demandés :

- Nfs (numération de la formule sanguine) c'est un examen essentiel pour apprécier toute perturbation causée par le médicament.
- Ionogramme c'est un examen qui nous renseigne sur l'équilibre hydro-électrolytique de l'organisme.

V.1.5.dosage plasmatique des antiépileptiques

Les dosages des antiépileptiques ont été réalisés par méthode immunoenzymatique (EMIT 2000) sur un analyseur viva E (siemens) principalement conçu pour le dosage de médicament.

L'appareil est présenté dans la figure suivante :

CHAPITRE V : Présentation de l'étude

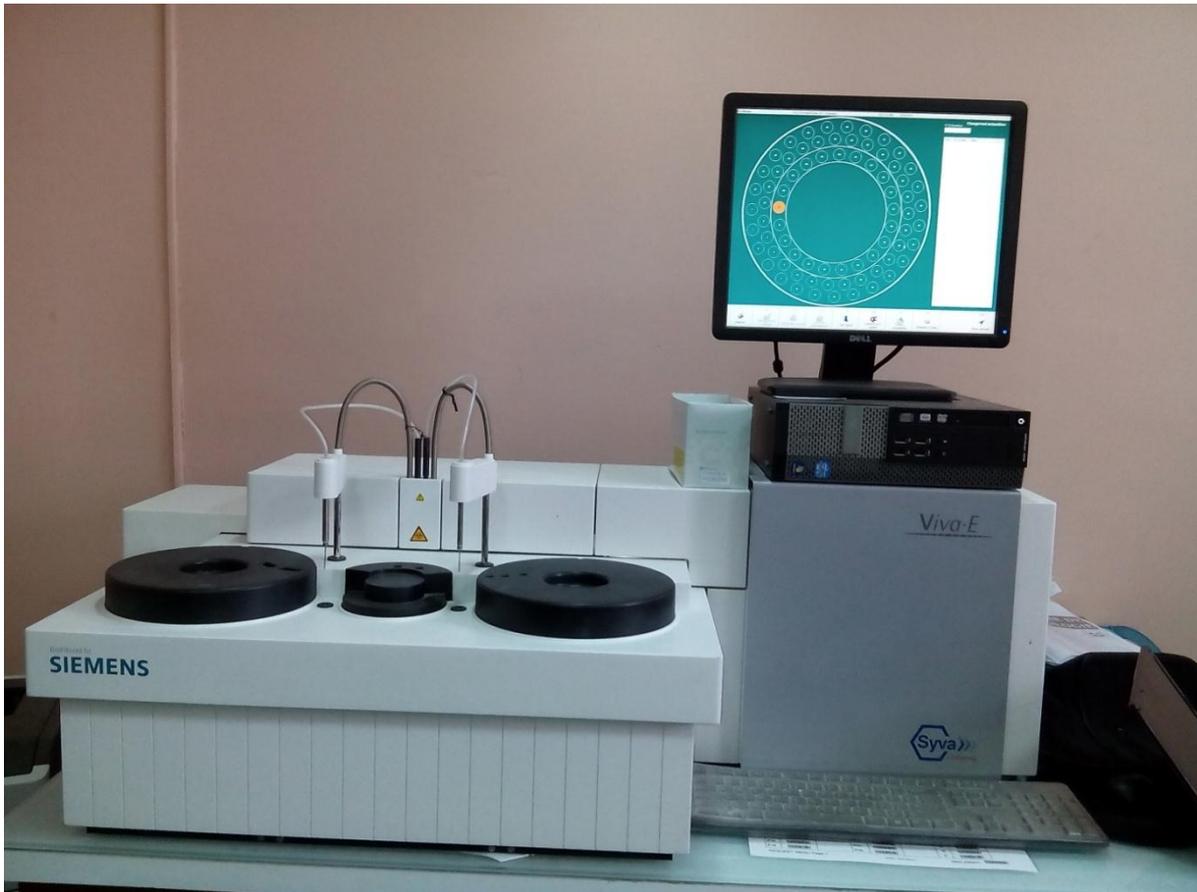


Figure 8 : analyseur viva E (SIEMENS) au niveau de l'unité de toxicologie

Principe du dosage :

Le test est une technique de dosage immuno-enzymatique en phase homogène utilisée pour l'analyse de composés spécifiques dans les liquides biologiques.

Le test est basé sur la compétition entre le médicament dans l'échantillon et 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 terme d'activité enzymatique.

L'enzyme activée convertit le nicotinamide adénine dinucléotide (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 mészérioides*) utilisé dans le test.

Le principe de dosage est représenté dans la figure suivante :

CHAPITRE V : Présentation de l'étude

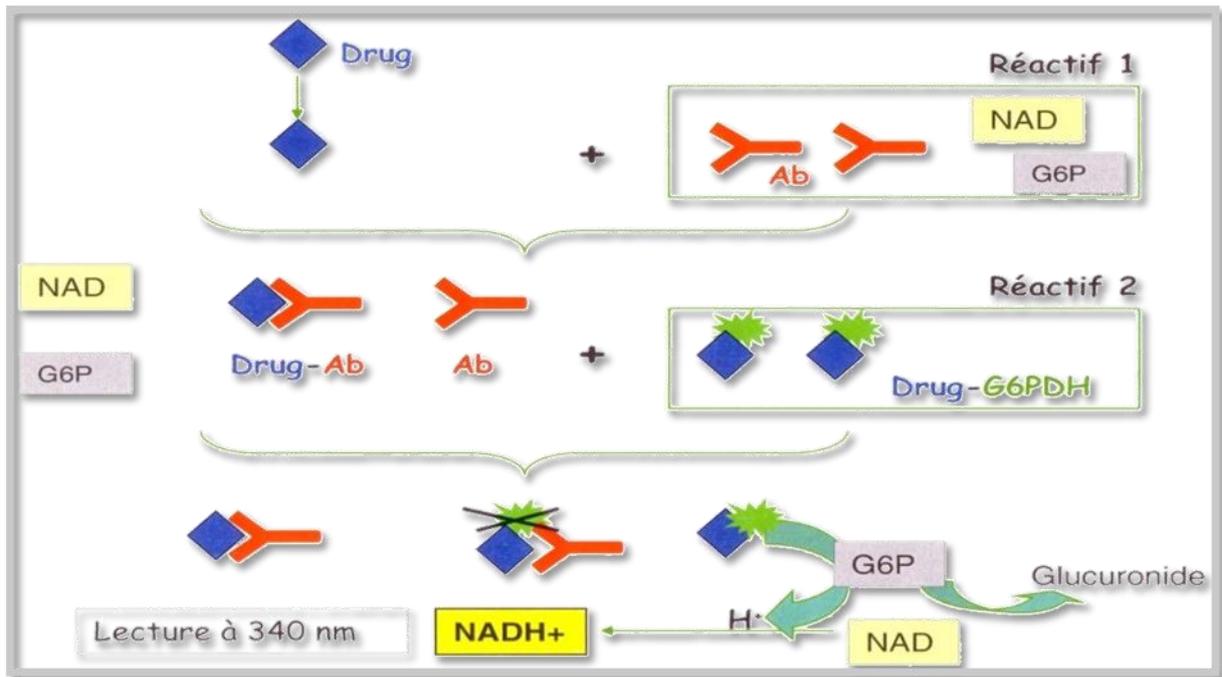


Figure 9 : Principe de la méthode EMIT (Enzyme Multiplied Immunoassay Technics)

Composants du dosage (notice du kit Emit R 2000 antiépileptique) :

Réactif 1 anticorps/substrat : anticorps monoclonaux de souris antiépileptique (2 μ g/ml) ; glucose-6-phosphate (22mM), nicotinamide adénine inucléotide(NAD) (18mM), sérum-albumine bovine, agents conservateurs et stabilisants

➤ Réactif 2 enzymatique : antiépileptique marqué au glucose-6-phosphate déshydrogénase bactérien (0.39 U/ml), tampon tris, sérum-albumine bovine, agent conservateurs et stabilisant.

Etalonnage :

✓ Calibrateurs d'acide valproïque EMIT 2000 : contiennent les concentrations d'acide valproïque sont représenté dans le tableau suivant :

Tableau VI : les calibrateurs EmitR2000 acide valproïque.

Calibrateur	0	10	25	50	100	150
Acide valproïque (μ g/ml)	0	10	25	50	100	150
Acide valproïque (μ mol/l)	0	69	173	347	693	1040

CHAPITRE V : Présentation de l'étude

- ✓ Contrôle d'acide valproïque Emit®

Tableau VII : valeur cible des contrôles d'acide valproïque Emit®2000 et leur plage tolérée

Contrôle	TDM1	TDM2	TDM3
Valeur cible(µg/ml)	36.5	66.5	137.5
Plage de contrôle	32-41	58-75	120-150

- ✓ Calibrateur de phénobarbital Emit®2000 : contiennent les concentrations de phénobarbital présentés dans le tableau suivants :

Tableau VIII : les calibrateurs Emit®2000 phénobarbital

Calibrateur	0	5	10	20	40	80
Phénobarbital(µg/ml)	0	5	10	20	40	80
Phénobarbital(µmol/l)	0	22	43	86	172	345

- ✓ Contrôle de phenobarbitalEmit®2000

Tableau IX : valeur cible des contrôles de phénobarbital Emit®2000 et leur plage tolérée

Contrôle	TDM1	TDM2	TDM3
Valeur cible (µg/ml)	7.9	23.5	52.7
Plage de contrôle	5.7-10.1	19.8-27.2	45.9-59.5

- ✓ Calibrateur de carbamazépine Emit®2000 : contiennent les concentrations de carbamazépine présentés dans le tableau suivants :

Tableau X : Calibrateur de carbamazépine Emit®2000

Calibrateur	0	2	4	8	12	20
Carbamazépine(µg/ml)	0	2	4	8	12	20
Carbamazépine (µmol/l)	0	8.5	17	34	51	85

- ✓ Contrôle de carbamazépine Emit®2000 :

Tableau XI : valeur cible des contrôles de carbamazépine Emit®2000 et leur plage tolérée

Contrôle	TDM1	TDM2	TDM3
Valeur cible (µg/ml)	3.15	7.8	15.3
Plage de contrôle	2.7-3.6	7.7-7.9	13.3-17.3

CHAPITRE V : Présentation de l'étude

Préparation et conservation des composants du test :

Les réactifs du test Emit®2000 des antiépileptiques sont fournis prêts à l'emploi et peuvent être utilisés dès leur sortie du réfrigérateur, en dehors de leur utilisation ; les réactifs se conservent entre 2 et 8 degrés .

Ils restent stables jusqu'à la date de péremption. Ils ne doivent être congelés ni exposés à des températures supérieures à 32 degrés. Si les réactifs ne sont pas conservés dans les conditions requises, les performances du test peuvent être affectées.

Petit matériel requis pour réaliser les analyses :

- ✓ Pipette automatique (1000µl) réglable et embouts adéquats : présentée dans la figure suivante :

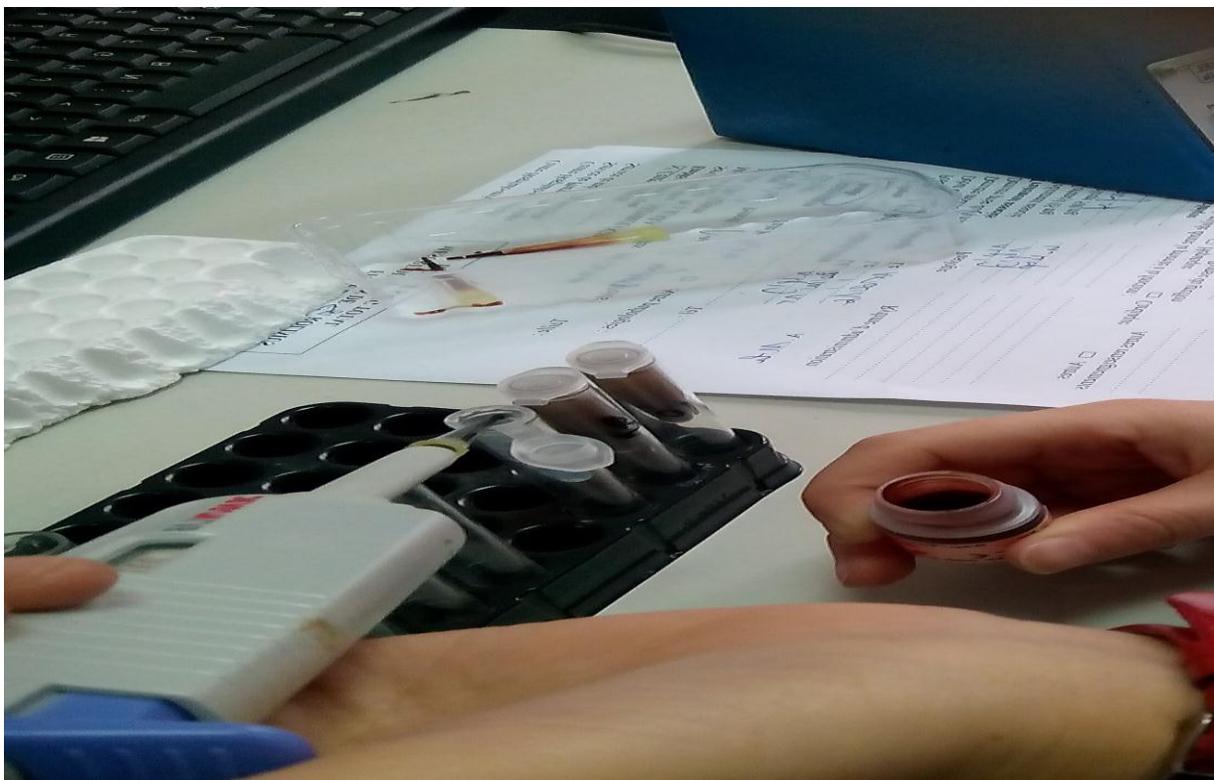


Figure 10 : Pipette automatique réglable et embouts adéquats

- ✓ Centrifugeuse : présentée dans la figure suivante

CHAPITRE V : Présentation de l'étude



Figure 11 : centrifugeuse

✓ Godets

de

dosage

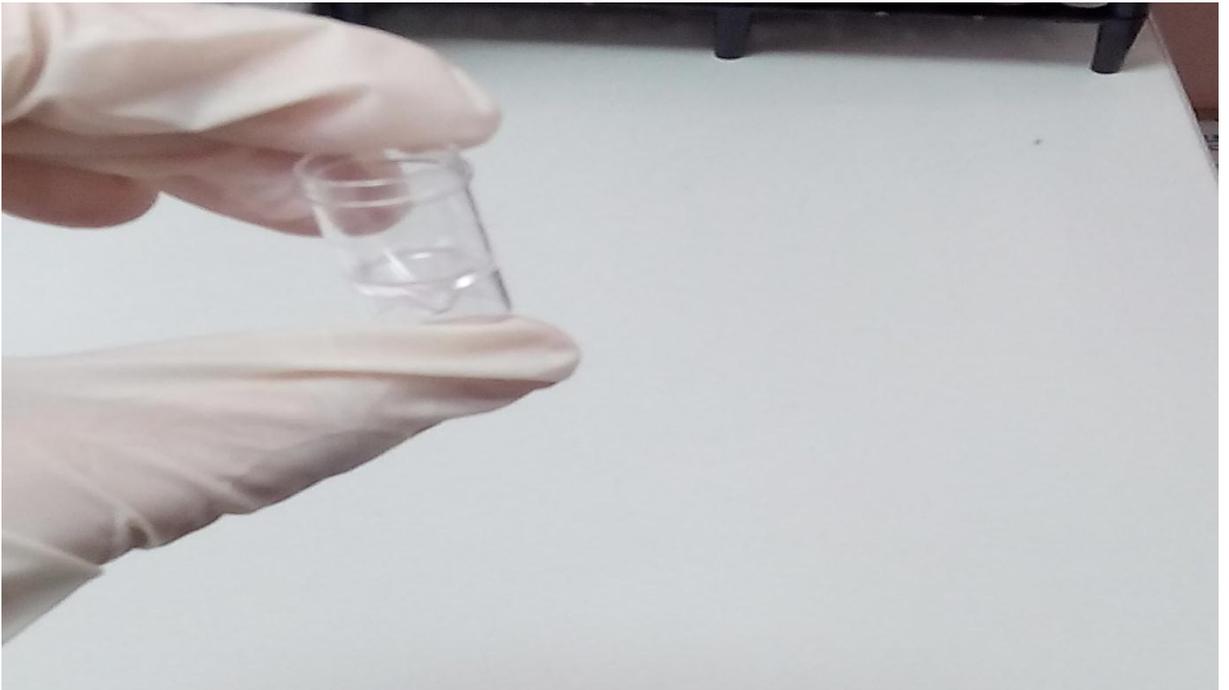


Figure 12 : Godets de dosage

CHAPITRE V : Présentation de l'étude

Protocole opératoire :

Courbe d'étalonnage

Elle est réalisée en analysant directement :

- phénobarbital : (0, 5, 10, 20, 40,80)
- carbamazépine :(0, 2,4, 8, 12,20)
- acide valproïque :(0, 10, 25, 50, 100,150)

Aucun traitement ni dilution préalable n'est requis

Une homogénéisation par agitation à l'agitateur des calibrateurs et des contrôles avant l'analyse est souhaitable. Une fois que la courbe d'étalonnage soit validée en analysant les contrôles de qualité interne (faible, moyen et élevé), 100µl de l'échantillon sont transvasés dans un godet de dosage puis analysés conformément à la méthode d'analyse.

dilution de l'échantillon fortement concentrés :

pour évaluer les concentration des antiépileptiques (phénobarbital, acide valproïque ,carbamazépine) supérieures à celles identifiées par le test ;les échantillons de patients contenant plus de(80 µg/ml (345µmol/l) de phénobarbital ,150µg/ml d'acide valproïque,20µg/ml de carbamazépine)peuvent etre dilués avec un volumes de(calibrateur Emit®2000 phénobarbital, calibrateur Emit®2000 acide valproïque,calibrateurEmit®2000 carbamazépine)après dilution de l'échantillon, répéter toutes étapes du test et multiplier les résultats par le facteur de dilution.

CHAPITRE V : Présentation de l'étude

Plage d'analyse

Le test Emit®2000 (phénobarbital, acide valproïque, carbamazépine) permet de doser les concentrations de ces trois antiépileptiques dans le sérum ou le plasma humain de (5 -80 µg/ml pour phénobarbital, 1-150 µg/ml pour acide valproïque, 2-20µg/ml pour carbamazépine en considérant la stabilité analytique du dosage et calibrateur le plus élevé.

Paramétrage :

Laboratoire:		3/31/2016 10:00:25 AM					
Paramètres analyse: E2 ValproicAcid							
Nom analyse:	E2 ValproicAcid						
Nom abréviation:	VPA						
Mode:	Cinétique						
Longueur d'onde:	340	nm					
Unités:	µg/ml						
Decimales:	0						
Répétitions d'analyse:	1						
Faible concentration:	1	µg/ml					
Haute concentration:	150	µg/ml					
Nom calibrateur:	Valproic Acid						
Nombre de standards:	6						
Étalonnage accepté:	Oui						
Nombre de points:	6						
Répétitions:	2						
Intervalle:	0	jours					
Type étalonnage:	4PLL						
Accept auto étalonnage:	Non						
Dernière mesure:	2/22/2016 8:24:02 AM						
Prédilution auto:	Non						
Seuil:	Non						
Standard	Prédilution	Conc. (µg/ml)	Absorbance (dAbs/m)	Absorbance mite inférieure (dAbs/m)	Limite haute (dAbs/m)	Dup-diff (dAbs/m)	
Standard#0	aucun	0.0000	0.2357	0.0000	0.0000	0.0150	
Standard#1	aucun	10.0000	0.2661	0.0000	0.0000	0.0150	
Standard#2	aucun	25.0000	0.2945	0.0000	0.0000	0.0150	
Standard#3	aucun	50.0000	0.3247	0.0000	0.0000	0.0150	
Standard#4	aucun	100.0000	0.3599	0.0000	0.0000	0.0150	
Standard#5	aucun	150.0000	0.3791	0.0000	0.0000	0.0150	
Contrôle prozone:	Non						
Reference male low:	0	µg/ml					
Reference male high:	0	µg/ml					
Reference female low:	0	µg/ml					
Reference female high:	0	µg/ml					
Reference pediatric low:	0	µg/ml					
Reference pediatric high:	0	µg/ml					
Référence inférieure urgence:	0	µg/ml					
Référence supérieure urgence:	0	µg/ml					
Contrôle1:	TDM1						
Cible:	36	µg/ml					
Limite inférieure:	32	µg/ml					
Limite haute:	41	µg/ml					
Westgard actif:	Non						
Contrôle2:	TDM2						
Cible:	66	µg/ml					
Limite inférieure:	58	µg/ml					
Limite haute:	75	µg/ml					
Westgard actif:	Non						
Contrôle3:	TDM3						
Cible:	135	µg/ml					
Limite inférieure:	120	µg/ml					
Limite haute:	150	µg/ml					
Westgard actif:	Non						
Facteur de corrélation:	1.000						
Dév. de corrélation:	0	µg/ml					
				Page: 1 / 2			

CHAPITRE V : Présentation de l'étude

Laboratoire:		3/31/2016 10:00:25 AM		
Blanc d'échantillon:	Non			
R1 en tampon:	Pas de tampon			
volumes (µl)	R1	Echantillon	R2	R3
Normal	170	3.6	0	85
Réexécution	170	3.6	0	85
Prédilution:	No			
Pente blanc:	Non			
Retard:	24	s		
Heure min:	79	s		
Limite de linéarité:	10.0	%		
Absorbance inférieure:	-0.100	Abs		
Absorbance élevée:	3.000	Abs		
RAbs Limite B.:	-0.100	Abs		
RAbs Limite H.:	3.000	Abs		
Épuisement de substrat:	0.000	Abs		
Blanc Réactif:	Non			

Laboratoire: 3/31/2016 10:01:07 AM

Paramètres analyse: E2Carbamazepine

Nom analyse: E2Carbamazepine
 Nom abréviation: CARB
 Mode: Cinétique
 Longueur d'onde: 340 nm
 Unités: µg/ml
 Décimales: 1
 Répétitions d'analyse: 1
 Faible concentration: 0.5 µg/ml
 Haute concentration: 20.0 µg/ml
 Nom calibrateur: Carbamazepine
 Nombre de standards: 6
 Étalonnage accepté: Oui
 Nombre de points: 6
 Répétitions: 1
 Intervalle: 0 jours
 Type étalonnage: Spline cubique standard
 Accept auto étalonnage: Non
 Dernière mesure: 1/12/2016 9:40:39 AM
 Max. inexactitude: 3.00 %
 Prédilution auto: Non
 Seuil: Non

Standard	Prédilution	Conc. (µg/ml)	Absorbance (dAbs/m)	Absorbance nité inférieure (dAbs/m)	Limite haute (dAbs/m)	Dup-diff (dAbs/m)
Standard#0	aucun	0.0000	0.1443	0.0000	0.0000	0.0150
Standard#1	aucun	2.0000	0.1713	0.0000	0.0000	0.0150
Standard#2	aucun	4.0000	0.1897	0.0000	0.0000	0.0150
Standard#3	aucun	8.0000	0.2086	0.0000	0.0000	0.0150
Standard#4	aucun	12.0000	0.2204	0.0000	0.0000	0.0150
Standard#5	aucun	20.0000	0.2320	0.0000	0.0000	0.0150

Contrôle prozone: Non
 Référence male low: 0.0 µg/ml
 Référence male high: 0.0 µg/ml
 Référence female low: 0.0 µg/ml
 Référence female high: 0.0 µg/ml
 Référence pediatric low: 0.0 µg/ml
 Référence pediatric high: 0.0 µg/ml
 Référence inférieure urgence: 0.0 µg/ml
 Référence supérieure urgence: 0.0 µg/ml
 Contrôle1: TDM1
 Cible: 3.1 µg/ml
 Limite inférieure: 2.7 µg/ml
 Limite haute: 3.6 µg/ml
 Westgard actif: Non
 Contrôle2: TDM2
 Cible: 8.7 µg/ml
 Limite inférieure: 7.7 µg/ml
 Limite haute: 9.7 µg/ml
 Westgard actif: Non
 Contrôle3: TDM3
 Cible: 15.3 µg/ml
 Limite inférieure: 13.3 µg/ml
 Limite haute: 17.3 µg/ml
 Westgard actif: Non
 Facteur de corrélation: 1.000
 Dév. de corrélation: 0.0 µg/ml

CHAPITRE V : Présentation de l'étude

Laboratoire:		3/31/2016 10:01:07 AM		
Blanc d'échantillon:	Non			
R1 en tampon:	Pas de tampon			
volumes (µl)	R1	Echantillon	R2	R3
Normal	200	4.0	0	100
Réexécution	200	4.0	0	100
Prédilution:	No			
Pente blanc:	Non			
Retard:	77	s		
Heure min:	159	s		
Limite de linéarité:	10.0	%		
Absorbance inférieure:	-0.100	Abs		
Absorbance élevée:	3.000	Abs		
RAbs Limite B.:	-0.100	Abs		
RAbs Limite H.:	3.000	Abs		
Épuisement de substrat:	0.000	Abs		
Blanc Réactif:	Non			

Laboratoire: 3/31/2016 10:00:50 AM

Paramètres analyse: E2Phenobarbital

Nom analyse: E2Phenobarbital
 Nom abréviation: PHEB
 Mode: Cinétique
 Longueur d'onde: 340 nm
 Unités: µg/ml
 Décimales: 1
 Répétitions d'analyse: 1
 Faible concentration: 0.6 µg/ml
 Haute concentration: 80.0 µg/ml
 Nom calibrateur: Phenobarbital
 Nombre de standards: 6
 Étalonnage accepté: Oui
 Nombre de points: 6
 Répétitions: 1
 Intervalle: 0 jours
 Type étalonnage: Spline cubique standard
 Accept auto étalonnage: Non
 Dernière mesure: 2/15/2016 10:19:23 AM
 Max. inexactitude: 1.00 %
 Prédilution auto: Non
 Seuil: Non

Standard	Prédilution	Conc. (µg/ml)	Absorbance (dAbs/m)	Absorbance nité inférieure (dAbs/m)	Limite haute (dAbs/m)	Dup-diff (dAbs/m)
Standard#0	aucun	0.0000	0.1547	0.0000	0.0000	0.0150
Standard#1	aucun	5.0000	0.1990	0.0000	0.0000	0.0150
Standard#2	aucun	10.0000	0.2205	0.0000	0.0000	0.0150
Standard#3	aucun	20.0000	0.2429	0.0000	0.0000	0.0150
Standard#4	aucun	40.0000	0.2622	0.0000	0.0000	0.0150
Standard#5	aucun	80.0000	0.2765	0.0000	0.0000	0.0150

Contrôle prozone: Non
 Reference male low: 0.0 µg/ml
 Reference male high: 0.0 µg/ml
 Reference female low: 0.0 µg/ml
 Reference female high: 0.0 µg/ml
 Reference pediatric low: 0.0 µg/ml
 Reference pediatric high: 0.0 µg/ml
 Référence inférieure urgence: 0.0 µg/ml
 Référence supérieure urgence: 0.0 µg/ml
 Contrôle1: TDM1
 Cible: 8.8 µg/ml
 Limite inférieure: 7.5 µg/ml
 Limite haute: 10.1 µg/ml
 Westgard actif: Non
 Contrôle2: TDM2
 Cible: 23.5 µg/ml
 Limite inférieure: 19.8 µg/ml
 Limite haute: 27.2 µg/ml
 Westgard actif: Non
 Contrôle3: TDM3
 Cible: 52.7 µg/ml
 Limite inférieure: 45.9 µg/ml
 Limite haute: 59.5 µg/ml
 Westgard actif: Non
 Facteur de corrélation: 1.000
 Dév. de corrélation: 0.0 µg/ml

CHAPITRE V : Présentation de l'étude

Laboratoire:		3/31/2016 10:00:50 AM		
Blanc d'échantillon:		Non		
R1 en tampon:		Pas de tampon		
volumes (µl)	R1	Echantillon	R2	R3
Normal	200	4.0	0	100
Réexécution	200	4.0	0	100
Prédilution:		No		
Pente blanc:		Non		
Retard:		50	s	
Heure min:		186	s	
Limite de linéarité:		10.0	%	
Absorbance inférieure:		-0.100	Abs	
Absorbance élevée:		3.000	Abs	
RAbs Limite B.:		-0.100	Abs	
RAbs Limite H.:		3.000	Abs	
Épuisement de substrat:		0.000	Abs	
Blanc Réactif:		Non		

Spécificité :

Le test Emit@2000 (phénobarbital ; acide valproïque ; carbamazépine) mesure la concentration sérique ou plasmatique de ces trois antiépileptiques sous formes liée ou non-liée à des protéines.

Les composés dont la structure chimique ou l'usage thérapeutique concomitant pourrait laisser supposer une réactivité croisée possible ont été testés.

Les molécules mentionnées dans le tableau XII ne perturbent pas le test Emit@2000 phénobarbital lorsqu'ils sont testés en présence de phénobarbital à 20µg/ml. Les taux testés étaient supérieures ou égaux aux concentrations pharmacologiques ou physiologiques maximales :

Tableau XII : molécules qui ne perturbent pas EMIT 200 phénobarbital

Composé	Concentration testée(µg/ml)	Composé	Concentration testée(µg/ml)
Amitriptyline	25	5-(p-Hydroxyphényl)-5-phénylhydantoïne	100
Amobarbital	30	Imipramine	5
Butobarbital	100	Méphénytoïne	200
Carbamazépine	500	Méphobarbital	100
Carbamzépine-10,11-époxyde	500	Méthuximide	150
Chlordiazépoxyde	60	Nortriptyline	10
Chlorpromazine	8	Pentobarbital	100
Chlorazébate	500	Phensuximide	500
Diazépan	60	2-phényl-2-éthyl-malondiamide(PEMA)	500
Ehosuximide	500	Phénytoïne	200
Ethotoïne	200	Primidone	200
5-Ethyl-5-phénylhydantoïne	200	Prométhazine	10
Glutéthimide	200	Sécobarbital	25
Heptabarbital	200	Acide valproïque	1000

CHAPITRE V : Présentation de l'étude

Les composés énumérés au tableau XIII n'interfèrent pas avec le dosage d'acide valproïque Emit®2000 lorsqu'ils sont analysés en présence de 50µg/ml d'acide valproïque :

Tableau XIII : composés ne perturbe pas le test Emit®2000 acide valproïque

Molécule	Concentration testée (µg/ml)
Carbamazépine	10000
Clonazépan	100
Diazépan	100
Ethosuximide	1000
Acide 2-n-propyl-3-hydroxy-pentanoïque	100
Acide 2-n-propyl-4-hydroxy-pentanoïque	100
Acide 2-n-propyl-5hydroxy-pentanoïque	50
Acide 2-n-propyl-3-oxo-pentanoïque	100
Phénobarbital	750
Phénytoïne	1000
Primidone	1000
Acide glutarique 2-propyl	400
Acide 2-propyl-2-penténoïque	20
Acide 2-propyl-4-penténoïque	10
Acide succinique	500

Tableau XIV Les composés énumérés dans le tableau ne perturbent pas le test Emit®2000 carbamazépine est 0,5µg/ml. Ce niveau représente la plus faible concentration mesurable de carbamazépine pouvant être distinguée de 0µg/ml avec un niveau de confiance de 95%.

Tableau XIV : composés ne perturbe pas le test Emit®2000 carbamazépine

Composé	Concentration testée (µg/ml)	Composé	Concentration testée (µg/ml)
Amitriptyline	5	Phénobarbital	500
Carbamazépine-10,11-époxyde	50	Phénytoïne	500
Chlorpromazine	8	Primidone	200
Ethosuximide	500	Acide valproïque	1000

Sensibilité :

Le degré de sensibilité du dosage (d'acide valproïque, phénobarbital, carbamazépine) ; Emit®2000 est inférieur à 1µg/ml pour l'acide valproïque, 0,6µg/ml pour phénobarbital et de 0,5µg/ml. Ce niveau correspond à la plus faible concentration (d'acide valproïque, phénobarbital, carbamazépine) qui peut être distinguée de 0µg/ml avec un degré de confiance de 95%.

CHAPITRE V : Présentation de l'étude

Substance endogènes :

Aucune perturbation cliniquement significative n'a été observée dans des échantillons auxquels on avait ajouté de l'hémoglobine à 800 mg/dl, des triglycérides à 750mg/dl ou de bilirubine libre à 30 mg/dl pour stimuler des échantillons hémolytiques ou ictériques.

Précision :

a) Phénobarbital :

Les valeurs de précision indiquées aux tableaux ont été obtenues lors essais clinique utilisant les analyseurs RD/Hitachi 704 et COBAS MIRA

Tableau XV : Répétabilité du test Emit@2000 phénobarbital

Contrôle	Nombre de dosage répété	Moyenne (µg/ml)	Coefficient de variation
Faible	20	9,0	4,5
	20	25,1	4,0
	20	53,6	4,8
Moyen	20	9,1	3,8
	20	23,4	3,4
	20	49,8	3,1
Elevé	20	9,1	5
	20	23,7	4,6
	20	49,8	6,1

La reproductibilité a été déterminée en utilisant des contrôles à trois concentrations disponibles sur le marché.

Tableau XVI : reproductibilité du test Emit@2000 phénobarbital

Contrôle	Nombre de dosage répété	Moyen (µg/ml)	Coefficient de variation
Faible	60	9,8	6,3
	60	25,6	5,0
	60	53,4	6,3
Moyen	60	9,4	3,4
	60	24,8	3,6
	60	50,4	3,0
Elevé	60	9,4	4,2
	60	24,1	4,3
	60	50,1	5,4

CHAPITRE V : Présentation de l'étude

b) Acide valproïque :

Les valeurs de précision ont été obtenues en utilisant le système biochimique Syva®-30R. La précision a été déterminée en analysant 2 fois en parallèle et en interne chaque niveau pendant 20 jours à raison de 2 séries par jour. La précision a été calculée conformément à la directive EPS5-A du comité national américain des normes de laboratoires cliniques (NCCLS). Les résultats de ces études sont présentés au tableau XVI

Tableau XVII: précision

Contrôle	Nombre de répétition	Moyenne (µg/ml)	Ecart type (µg/ml)	Coefficient de variation (%)
Dans la série				
1	80	19,7	0,92	4,7
2	80	75,5	1,62	2,1
3	80	117,6	3,47	3
Total				
1	80	19,7	1,08	5,5
2	80	75,5	2,25	3
3	80	117,6	4,30	3,7

Carbamazépine :

Les valeurs de précision indiquées dans le tableau ont été obtenues lors d'essais cliniques utilisant les analyseurs Hitachi 704 et COBAS MIRA®

CHAPITRE V : Présentation de l'étude

Tableau XVIII : Répétabilité et reproductibilité du test Emit®2000 carbamazépine

Contrôle	nombre de dosages répétés	moyenne $\mu\text{g/ml}$	Coefficient de variation(%)
Répétabilité du test Emit			
1	20	4	5,1
	20	10	3,4
	20	15,8	6,4
2	20	3,8	3,1
	20	9,2	3,1
	20	15,2	4,3
3	20	3,7	3,4
	20	9,4	2,8
	20	15,9	2,6
Reproductibilité du test Emit			
1	60	4	7,3
	60	10	5,9
	60	16,3	5,6
2	60	4,1	7,3
	60	10	5,9
	60	16,3	7,1
	60	3,7	6,5
	60	9,3	5,8
	60	15	5,7

CHAPITRE V : Présentation de l'étude

Exactitude :

Des échantillons prélevés sur des patients recevant du (phénobarbital, acidevalproïque, carbamazépine) ont été analysés à l'aide du test Emit®2000 (phénobarbital, acidevalproïque, carbamazépine) avec les analyseurs : RD/Hitachi 704 ou COBAS MIRA® pour phénobarbital ; Syva®-30R pour acide valproïque et carbamazépine par Hitachi 704 ou COBAS MIRA ; puis les résultats à été comparés avec immunologique par polarisation de fluorescence(FPIA). Les résultats sont représentés dans les tableaux suivant :

Tableau XIX : exactitude acide valproïque

	Emit®2000 par rapport à Emit®
Pente	1,00
Interception (µg/ml)	2,5
Moyenne (µg/ml)	
Dosage Emit®2000	80,8
Méthode de comparaison	78
Erreur type de l'estimation	2,26
Coefficient de corrélation	0,996
Nombre d'échantillon	99

Tableau XX : exactitude phénobarbital

	Emit®2000 contre FPIA
Pente	1,05
Intersection (µg/ml)	-0,21
Moyenne (µg/ml)	
Test Emit®2000	26,0
Autre méthode	26,0
Ecart-type de la moyenne (µg/ml)	1,08
Coefficient de corrélation	1,00
Nombre d'échantillon	106

Tableau XXI : exactitude carbamazépine

	Emit®2000 contre FPIA
Pente	1,06
Intersersion(µg/ml)	-0,77
Moyenne	
Test Emit®2000	8,6
Autre méthode	8,9
Ecart-type de la moyenne (µg/ml)	0,61
Coefficient de corrélation	0,96
Nombre d'échantillons	106

CHAPITRE V : Présentation de l'étude

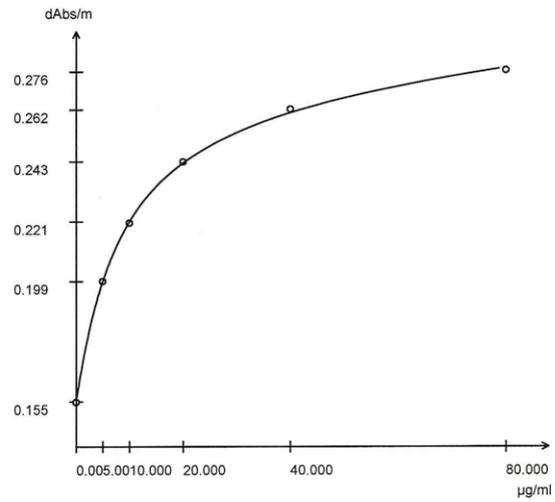
Laboratoire:

2/16/2016 10:33:41 /

RAPPORT D'ÉTALONNAGE

Nom analyse: E2Phenobarbital
Nom calibrateur: Phenobarbital
Mode: Cinétique
Type étalonnage: Spline cubique standard
Étalonnage accepté: Oui
Date de mesure: 2/15/2016 10:19:23 AM

Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Rapporté (dAbs/m)	Répliques (dAbs/m)
0.000	0.155	0.155
5.000	0.199	0.199
10.000	0.221	0.221
20.000	0.243	0.243
40.000	0.262	0.262
80.000	0.276	0.276



CHAPITRE V : Présentation de l'étude

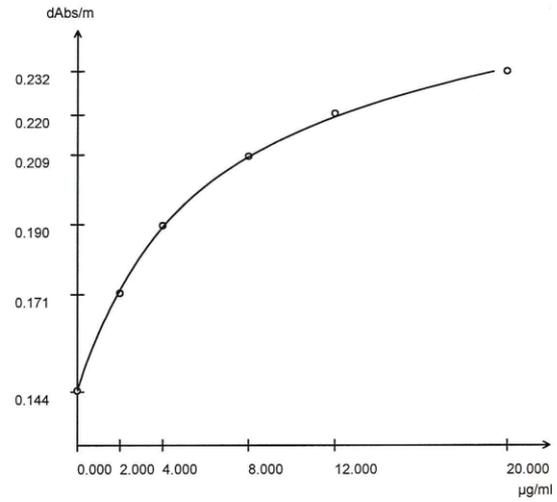
Laboratoire:

2/16/2016 10:33:17 /

RAPPORT D'ÉTALONNAGE

Nom analyse: E2Carbamazepine
Nom calibrateur: Carbamazepine
Mode: Cinétique
Type étalonnage: Spline cubique standard
Étalonnage accepté: Oui
Date de mesure: 1/12/2016 9:40:39 AM

Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Rapporté (dAbs/m)	Répliques (dAbs/m)
0.000	0.144	0.144
2.000	0.171	0.171
4.000	0.190	0.190
8.000	0.209	0.209
12.000	0.220	0.220
20.000	0.232	0.232



CHAPITRE V : Présentation de l'étude

CHAPITRE V : Présentation de l'étude

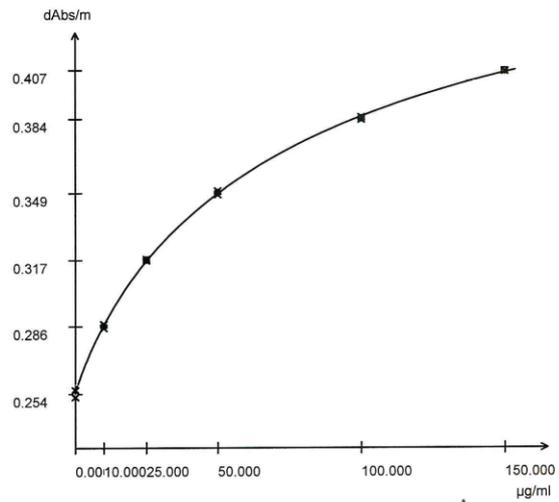
Laboratoire:

2/16/2016 10:33:52 A

RAPPORT D'ÉTALONNAGE

Nom analyse: E2 ValproicAcid
Nom calibrateur: Valproic Acid
Mode: Cinétique
Type étalonnage: 4PLL
Étalonnage accepté: Oui
Date de mesure: 2/8/2016 9:35:27 AM

Conc. (µg/ml)	Rapporté (dAbs/m)	Répliques (dAbs/m)
0.000	0.254	0.256 0.253
10.000	0.286	0.285 0.287
25.000	0.317	0.317 0.317
50.000	0.349	0.348 0.350
100.000	0.384	0.385 0.384
150.000	0.407	0.407 0.406



CHAPITRE V : Présentation de l'étude

V.2.matériels et méthode de réalisation électroencéphalogramme au niveau du service de neurophysiologie

V.2.1. préparation du malade

Il est important d'expliquer le déroulement de l'examen aux patients ; avant de faire l'examen ; une préparation spatiale est exigée :

- La personne devrait être lavés et rincés ses cheveux et n'utilise pas de crèmes ; gels ; ou de lotion avant EEG.
- L'infirmier doit informer le patient de prendre son petit –déjeuner avant de réalisation EEG.

V.2.2.théchnique description et analyse de l'EEG

V.2.2.1.Electrodes et système de placement :

En EEG ; les électrodes sont des capteurs qui enregistrent les variations de potentiels électriques. Ils peuvent être insérés dans un bonnet élastique après un décapage de cheveux. Ces derniers sont en argent chloruré.

Pour assurer une bonne conduction on ajoute un gel conducteur entre l'électrode et le scalp. Les électrodes sont disposées selon le système standard international 10-20 de placement. Dans ce système, il ya 2 points de référence ; à partir de ces points, le périmètre du crâne est calculé. La localisation des électrodes est déterminée par des intervalles de 10% et 20% de ce périmètre. En pratique ; Chaque site de localisation d'une électrode est identifié par une lettre et un chiffre. Exemple :(F : frontale, t : temporale,...).

Les chiffres pairs font référence à l'hémisphère droit et les chiffres impairs à l'hémisphère gauche.

La figure suivante représente le type de placement des électrodes au niveau du service de neurophysiologie :

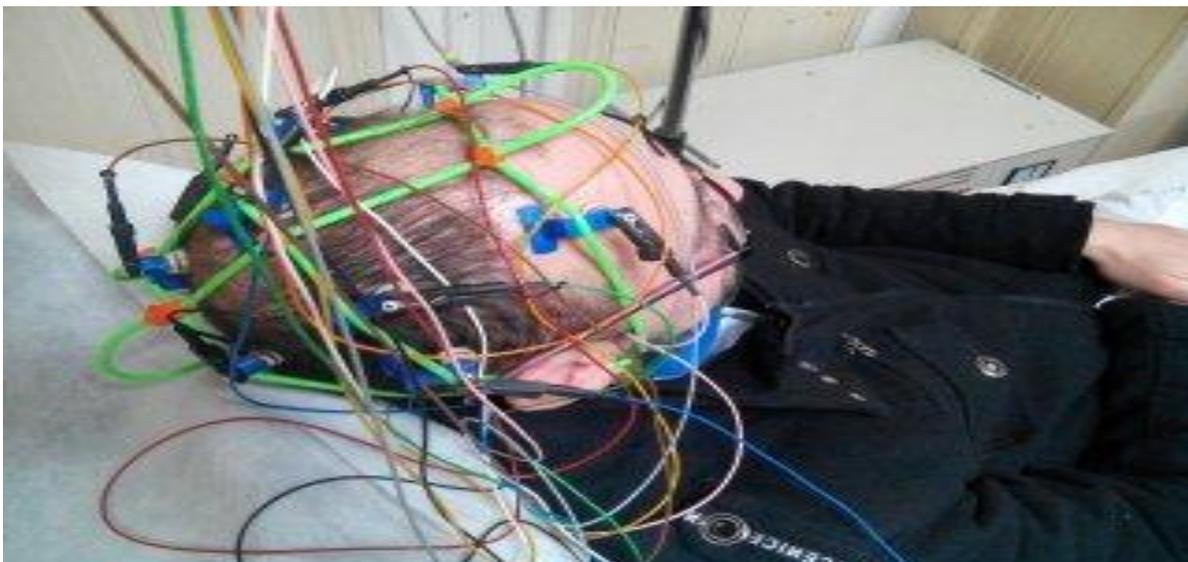


Figure 13 : placement d'électrodes au niveau du service de neurophysiologie

CHAPITRE V : Présentation de l'étude

V.2.2.2. Montage de l'EEG

Si les deux électrodes sont actives (l'une reliée à l'entrée positive ; l'autre à l'entrée négative) ; le montage est dit bipolaire.

Dans le service de neurophysiologie ; le montage est de type bipolaire se fait :

- Longitudinal supérieur et inférieur qui suivent les électrodes de proche en proche d'avant en arrière.
- Transversal antérieur ; moyen et postérieur qui suivent de droite à gauche.
- En référence A1 et A2.

La figure suivante représente le montage bipolaire :



Figure 14 : montage bipolaire au niveau du service de neurophysiologie

V.2.2.3. déroulement de l'examen :

A l'aide d'un appareillage informatisé (nicollet) ; nous allons pouvoir recueillir, numériser et analyser l'activité électrique corticale. La réalisation d'un électroencéphalogramme dans le service de neurophysiologie à l'aide d'un micro-ordinateur équipé du logiciel study room ; après avoir interrogé le malade (nom, prénom, date de naissance, adresse, note sur patient) ce dernier doit rester immobile durant l'examen et surtout ne parle pas.

La première phase consiste à vérifier les électrodes et les repositionner en cas d'artéfact ; cette réactivité sera testée par le technicien ; tout au long l'enregistrement le technicien pratiquera les épreuves de sensibilisation (réaction ouverture et fermeture des yeux

CHAPITRE V : Présentation de l'étude

; Stimulation lumineuse intermittente ; hyperventilation) ; en dehors de toute contre-indication à leur réalisation. Il devra aussi rester vigilant à la qualité du tracé qui conditionne l'interprétation. Une fois l'enregistrement achevé, le patient pourra être débranché, et sera accompagné pour se nettoyer le cuir chevelu. Le compte rendu d'EEG sera interpréter par médecin neurophysiologiste ; ce compte rendu doit contenir le non de médecin prescripteur ; début d'enregistrement, date 'enregistrement ; fin d'enregistrement et la durée ; et note sur le test.

V.2.2.4. Les épreuve de sensibilisation de l'EEG

a) Réaction d'ouverture-fermeture des yeux :

Lors de l'ouverture, on observe un arrêt de l'alpha et des rythmes postérieurs fonctionnels (pariétal et ; surtout occipital) ; Pas de coupure pour le bêta ; ni pour les activités pathologiques.

La fermeture des yeux renforce ou fait apparaître le rythme alpha ; elle peut déclencher des décharges paroxystiques ; cette épreuve en générale ça dure 1 à 3min.

Le tracé EEG suite à la réaction ouverture fermeture des yeux est présenté dans la figure suivante :

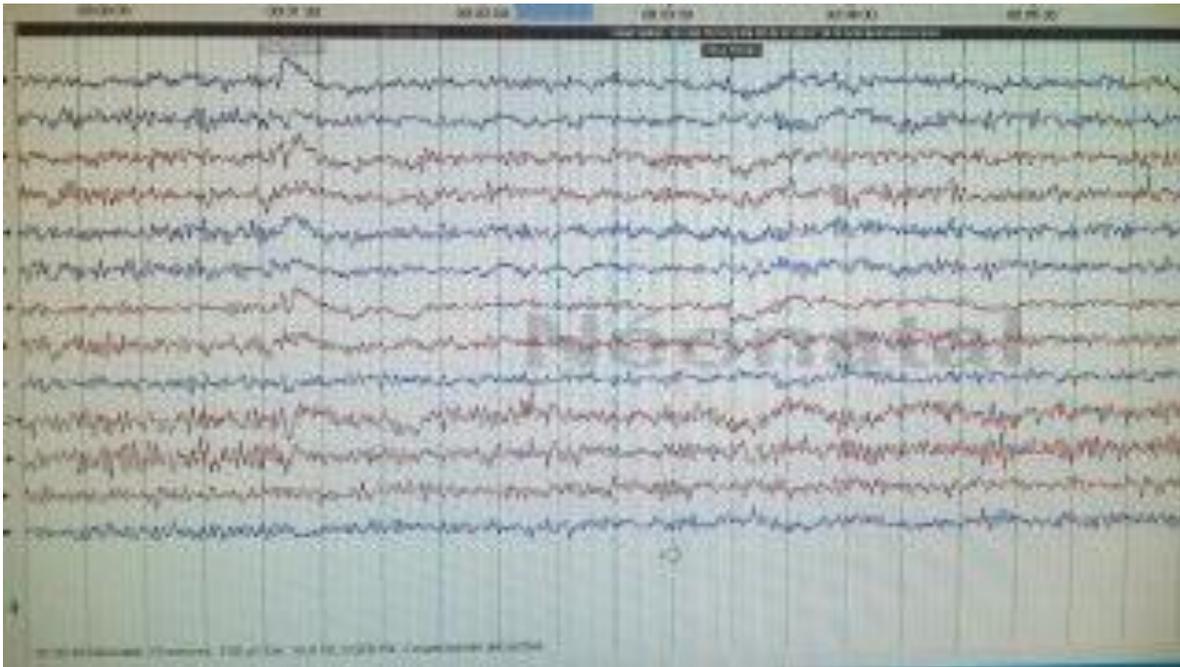


Figure 15 : tracé EEG suit à l'ouverture puis fermeture des yeux enregistré au niveau du service de neurophysiologie.

c) l'épreuve l'hyperpnée :

L'épreuve d'hyperpnée provoque une alcalose respiratoire (hypocapnie) d'où la vasoconstriction cérébrale et diminution du débit sanguin cérébral qui provoque une souffrance cérébrale ; on générale en fait deux épreuves de l'hyperpnée, cette épreuves dure 3à5min.

CHAPITRE V : Présentation de l'étude

- ✓ Dans le cas normal L'hyperpnée ne montre aucune modification : présenté dans la figure 16

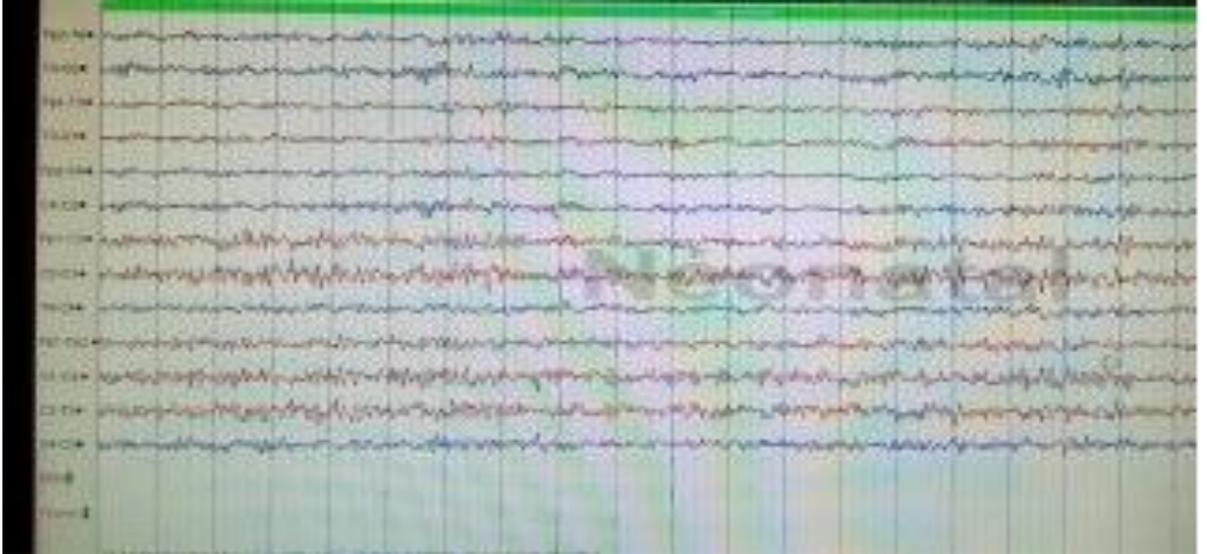


Figure 16 : tracé normale après une épreuve d'hyperventilation enregistré au niveau du service de neurophysiologie

- ✓ Dans le cas pathologique le tracé présente des bouffées de type onde pointues suite à une hyperventilation ce qui est présenté dans la figure 17

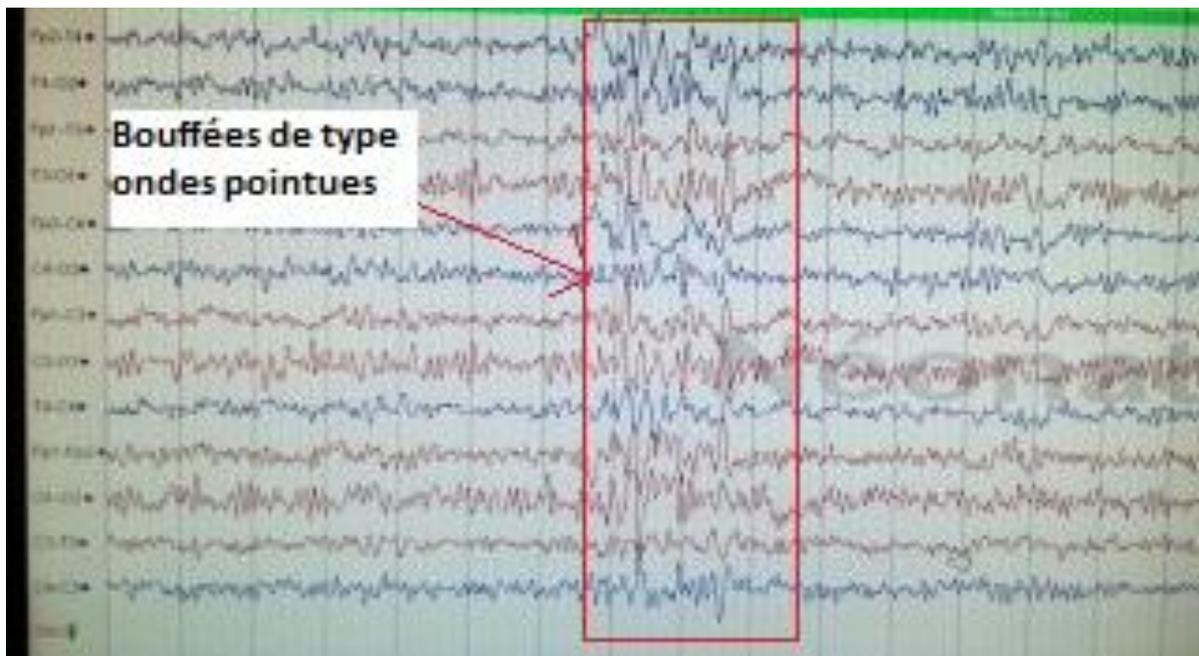


Figure 17 : tracé EEG qui présente des bouffées de type onde pointue suite à une hyperventilation enregistré au niveau de service de neurophysiologie

CHAPITRE V : Présentation de l'étude

B) Stimulation Lumineuse Intermittente (SLI) :

La photosensibilité est une réponse clinique ou électroencéphalographique anormale à la lumière, si la personne présente une épilepsie photosensible : on observe un entrainement des régions occipitales. L'épreuve de la stimulation lumineuse intermittente (SLI) consiste à soumettre le patient à des flashes lumineux, dont on règle la fréquence, en générale il Ya 13 stimulations(1 ;3,6,6,8,10,12,16,18,20,22,40,50,55) entre la première stimulation et deuxième stimulation 8 secondes.et l'épreuve dure 2min. la réalisation de l'EEG dure environ 20 à 30min.

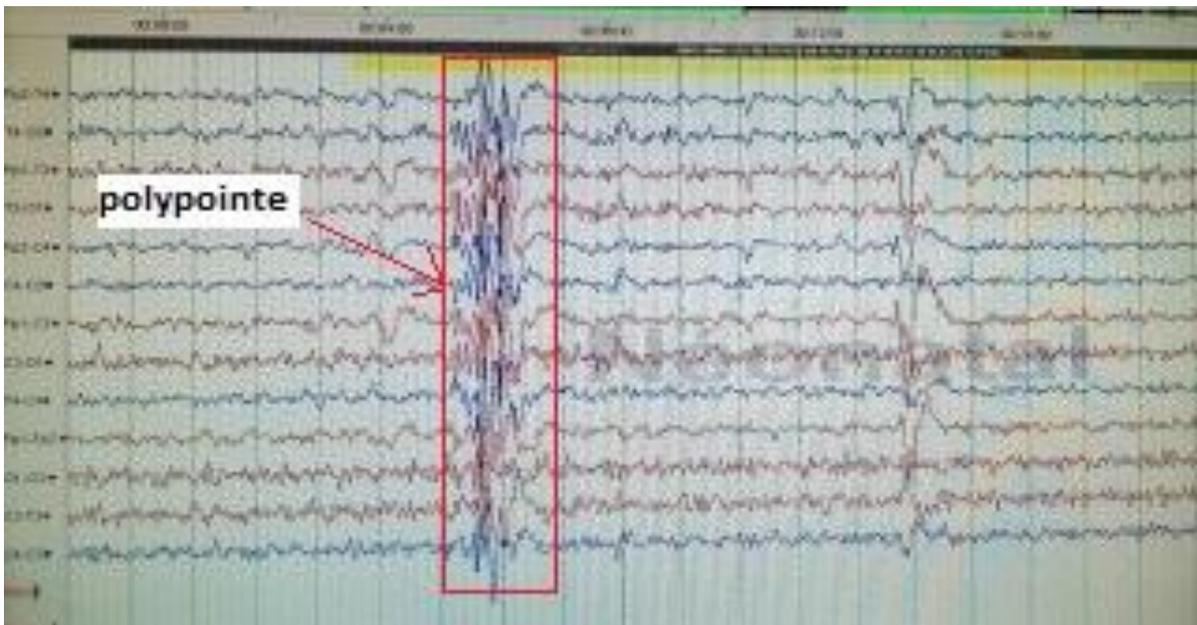


Figure 18 : tracé EEG qui montre des polypointes suite à une stimulation lumineuse enregistré au niveau du service de neurophysiologie

V.2.2.5.description de tracé de l'EEG

Nous décrivons dans ce titre la structure de tracé de l'EEG qui est réalisé dont le but est de montrer l'organisation de l'activité électrique corticale ; vérifier sa symétrie droite-gauche et surtout détecter et localiser une anomalie focale ; qu'ils s'agissent d'un foyer comitial (épilepsie) ; dans le service de neurophysiologie ;il n'Ya pas tracé de sommeil donc en se basent sur les rythmes suivants :

✓ Le rythme alpha :

C'est le rythme de repos ; il survient quand le sujet est allongé ; les yeux fermés ; sans toutefois s'endormir. Ce rythme est labile : il disparaît à l'ouverture des yeux ; sa fréquence de 8 à 12cycles /s ; son aspect sous forme ondes sinusoïdales régulière formant plus souvent des fuseaux.

CHAPITRE V : Présentation de l'étude

✓ Le rythme bêta :

Ce rythme est normalement présent ; mais peu abondant ; il est souvent masqué par le rythme alpha mais il est abondant chez l'enfant ; sa fréquence de l'ordre supérieur à 12

Hz, son aspect sous formes ondes sinusoïdale assez ample ; il est dominant dans les régions temporale.

✓ le rythme delta :

Ce sont des ondes lentes et sa fréquence est inférieure à 4Hz ; c'est un rythme pathologique chez une personne adulte éveillé.

V.2.2.6. analyse et interprétation de l'EEG

L'interprétation de cet examen relève des compétences du médecin neurophysiologiste. Cette étape sera réalisée le jour même de l'enregistrement par analyse du fichier EEG enregistré sur l'ordinateur.

A partir de ces éléments d'analyse retrouver dans le tracé ; le médecin peut interpréter le tracé ; dans le service de neurophysiologie ; tracé de repos est constitué de : le rythme dominant ; de fréquence ; la façon d'organisation ; la prédominance dans les régions ; on peut ajouter l'épreuve de stimulation limbique si elle apporte des modifications pour le tracé ; l'épreuve de l'hyperpnée si cette épreuve à montrer quelque chose et en générale la conclusion du tracé .

L'analyse doit être plus précise ; en ajoutant les filtres artéfact pour supprimer les signaux qui ne sont pas d'origine cérébrale ; tout en conservant l'activité électroencéphalographique.

les artéfacts plus courants sont dus : aux mouvements de la tête ; aux mouvements des paupières ; au secteur électrique (mauvais contact de l'électrode) ; mâchoire serrée.

Le tracé EEG est considéré comme anormal lorsque il y a la présence de : Bouffées (polypointe d'onde) : groupement d'ondes se distinguant de l'activité de fond par leur fréquence et ou par leur amplitude ; ainsi par leur survenue brusque que leur disparition.

Onde : une onde est en fait, une demi-période constitutive d'un rythme. Il arrive cependant qu'une onde s'individualise par sa survenue isolée sur une activité de fond faite d'un rythme différent.

Paroxysme : phénomène d'apparition brutale, atteignant rapidement son maximum et se terminant de façon soudaine, distinct de l'activité de fond, correspondant généralement à des activités épileptiques (différence entre bouffée).

Chapitre VI : Résultats

CHAPITRE VI : Résultats

I.1. Echantillon analysé

Le tableau suivant représente les informations sur les patients et le dosage de leur traitement antiépileptique :

Tableau XXII : caractéristiques individuelle des patients suivis dans le cadre d'étude

Patient	Sexe	Age	Poids (Kg)	VPA Dose (mg/j)	CBZ Dose (mg/j)	PB Dose (mg/j)
P01	F	61	60		400	100
P02	M	36	70	500	200	
P03	F	53	66	200		100
P04	F	40	100	500		100
P05	F	56	45			100
P06	F	9	53	500		
P07	M	60	68	500		
P08	F	25	79	100		
P09	M	48	79			100
P10	M	82	60			100
P11	M	18	55	500		
P12	M	80	58		400	
P13	F	25	120	500		
P14	F	9	39	200		
P15	M	7	22	500		
P16	F	20	59	500		
P17	M	52	75		200	
P18	F	58	85	500		
P19	F	37	65	500		100
P20	F	56	65			100
P21	F	72	89			100
P22	F	24	46	500	400	100
P23	M	15	55	500		
P24	F	9	30	200		
P25	F	14	62		200	
P26	M	64	67	500		
P27	M	10	22	200		
P28	M	10	45	200		
P29	M	39	70			100
P30	M	52	64			100
P31	F	13	42	500		
P32	F	25	54	500		
P33	M	37	90	500	200	
P34	F	39	84			100
P35	M	30	67	500		
P36	F	17	75	500		
P37	M	48	85			100
P38	F	17	46	500	200	

CHAPITRE VI : Résultats

P39	F	15	45	500		
P40	F	57	65		200	
P41	F	46	75	500		100
P42	M	22	63	500		
P43	F	48	44		200	
P44	F	44	47	500	200	
P45	M	61	75	500	400	100
P46	F	23	56	500		
P47	M	27	54			100
P48	F	24	87	500		
P49	M	63	66		400	
P50	F	23	50	500		
P51	M	43	88			100
P52	M	16	85	500		
P53	F	28	78			100
P54	M	19	60	500		100

M : Sexe masculin, F : Sexe féminin

CHAPITRE VI : Résultats

VI.2 Caractéristiques de la population générale

VI.2.1.Répartition des malades en fonction du sexe

Le tableau et la figure suivante résument la répartition des épileptiques selon le sexe :

Tableau XXIII : Répartition des épileptiques selon le sexe

Sexe	Pourcentage des patients (%)	Sexe ratio
Homme	44	0,78
Femme	56	

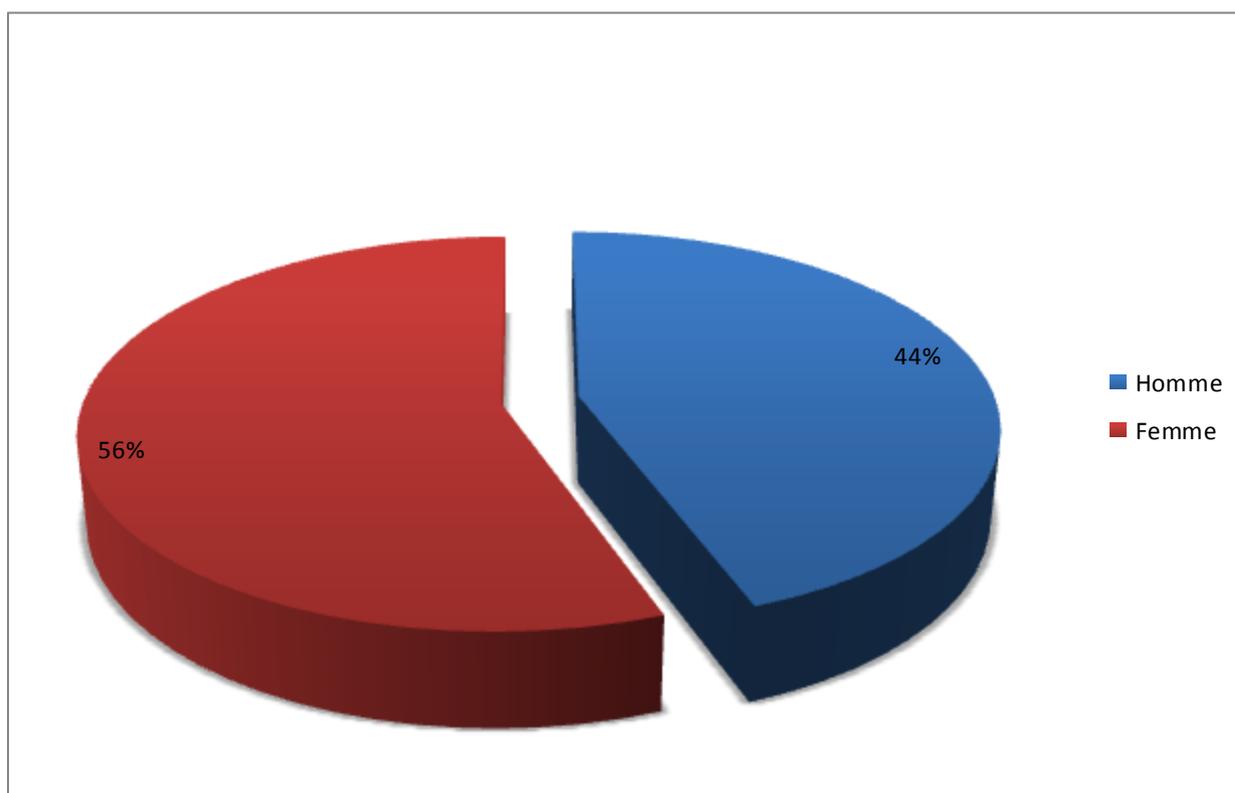


Figure 19 : Répartition des patients selon le sexe.

On remarque une légère prédominance de sexe féminin les 24 hommes soit 44% et 30 femmes soit 56% soit un sexe ratio de 0 ,78.

CHAPITRE VI : Résultats

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

La répartition en tranche d'âge est représentée dans le tableau et le graphique suivants :

Tableau XXIV : Répartition des épileptiques en tranche d'âge

Age	Pourcentage	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecarte type
<ou= à 15	18,52	7	84	36	20,36
[16-30]	31,48				
[31-45]	14,81				
>45	35,19				

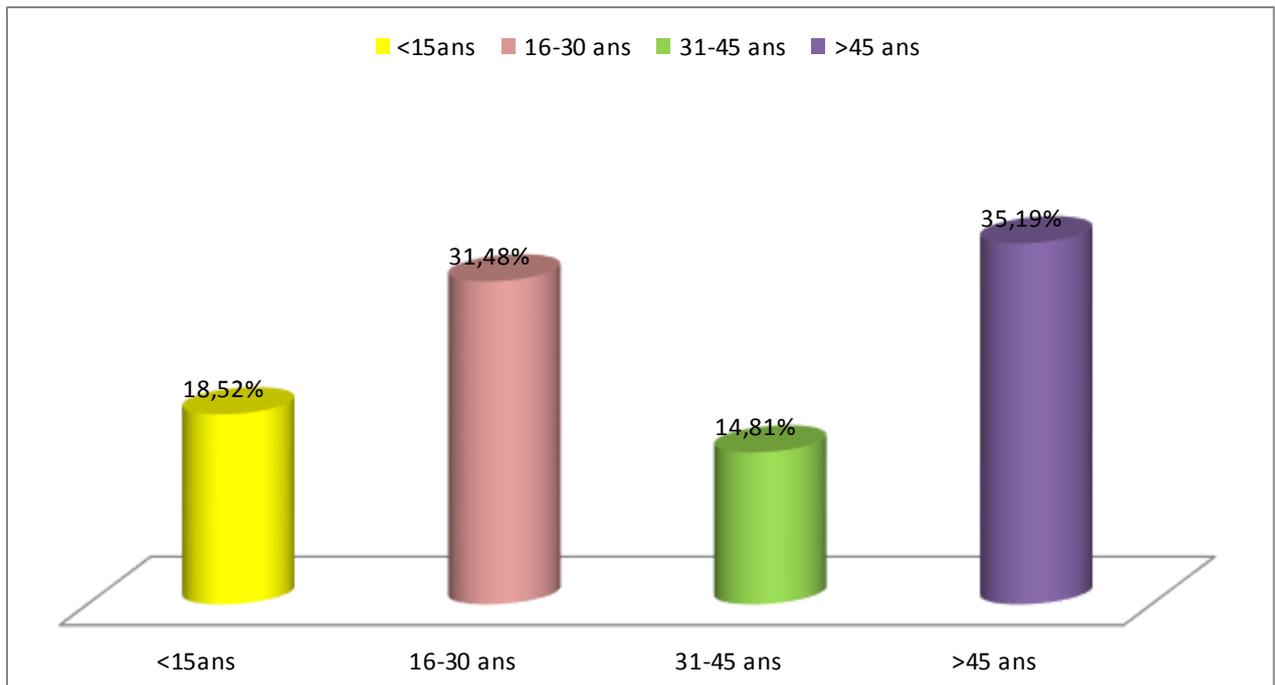


Figure 20 : Répartition des malades en fonction de l'âge.

L'âge moyen de notre échantillon est de 36 ans +/- 20,36 avec un minimum de 7ans et un maximum de 84 ans La maladie touche tous les tranches d'âge, mais avec une nette prédominance supérieure 45 ans.

CHAPITRE VI : Résultats

VI.2.3. Répartition des malades en fonction du poids

La répartition selon le poids est représenté dans le graphique suivant :

Tableau XXV : Répartition des patients en fonction du poids

Poids	Pourcentage	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecarte type
<40	7,41	22	120	64,44	18 ,99
[41-60]	31,48				
[61-80]	40,74				
[81-90]	16,67				
>90	3,70				

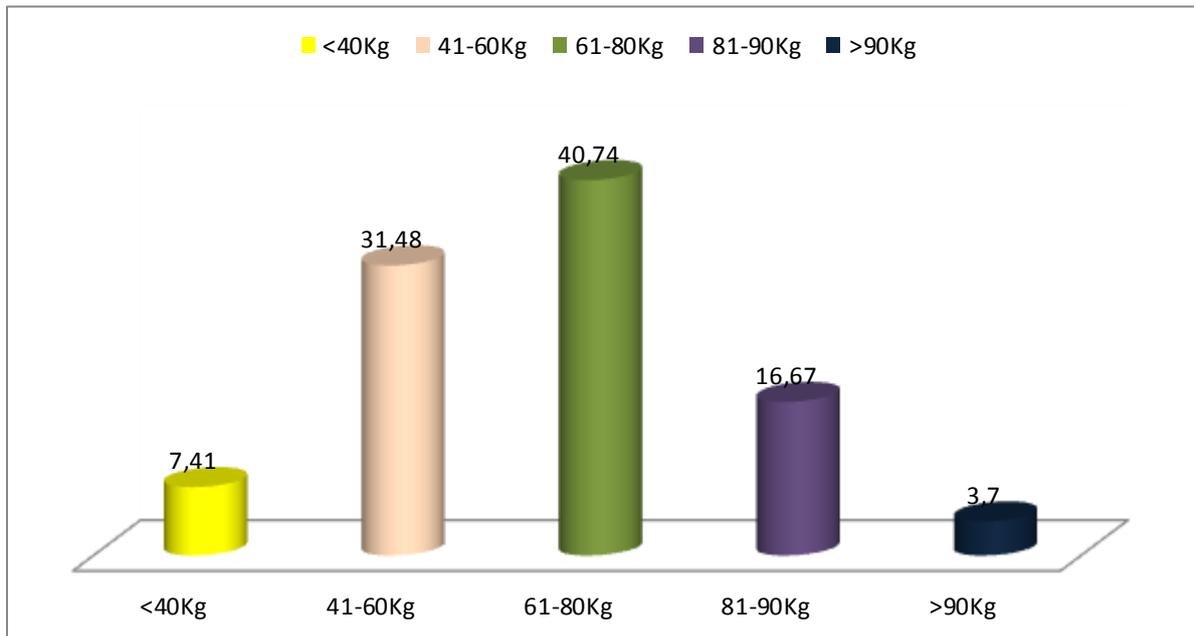


Figure 21 : Répartition des malades en fonction du poids

Le poids moyen est de 64,44 kg +/-19 avec une nette prédominance de la classe de poids [61-80].

CHAPITRE VI : Résultats

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

VI.3.1. La répartition des malades en fonction de la thérapie :

La répartition selon la thérapie est représentée dans la figure suivante :

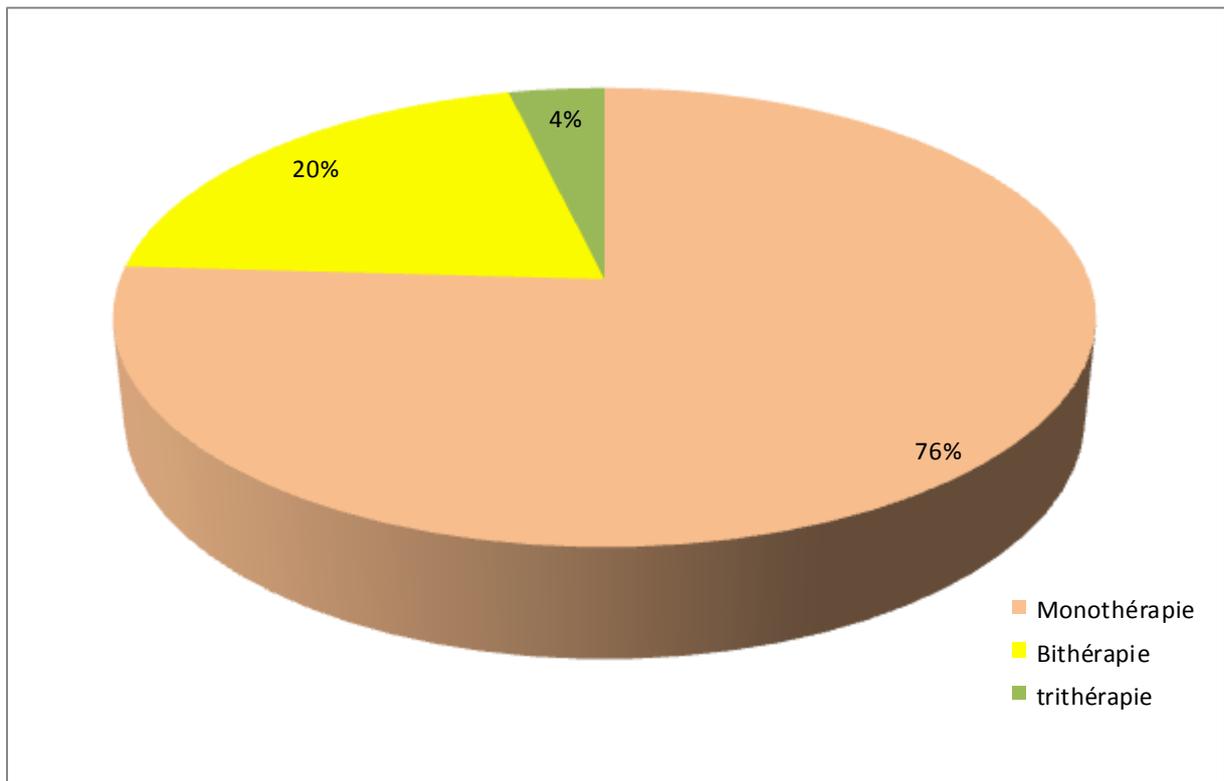


Figure 22 : Répartition des malades selon la thérapie

Plus de trois-quarts de la population de notre échantillon sont sous monothérapie.

CHAPITRE VI : Résultats

VI.3.2. Répartition des malades en fonction de type de mdc antiépileptique

La répartition en fonction de mdc antiépileptique pris par les pts est représentée dans la figure suivante :

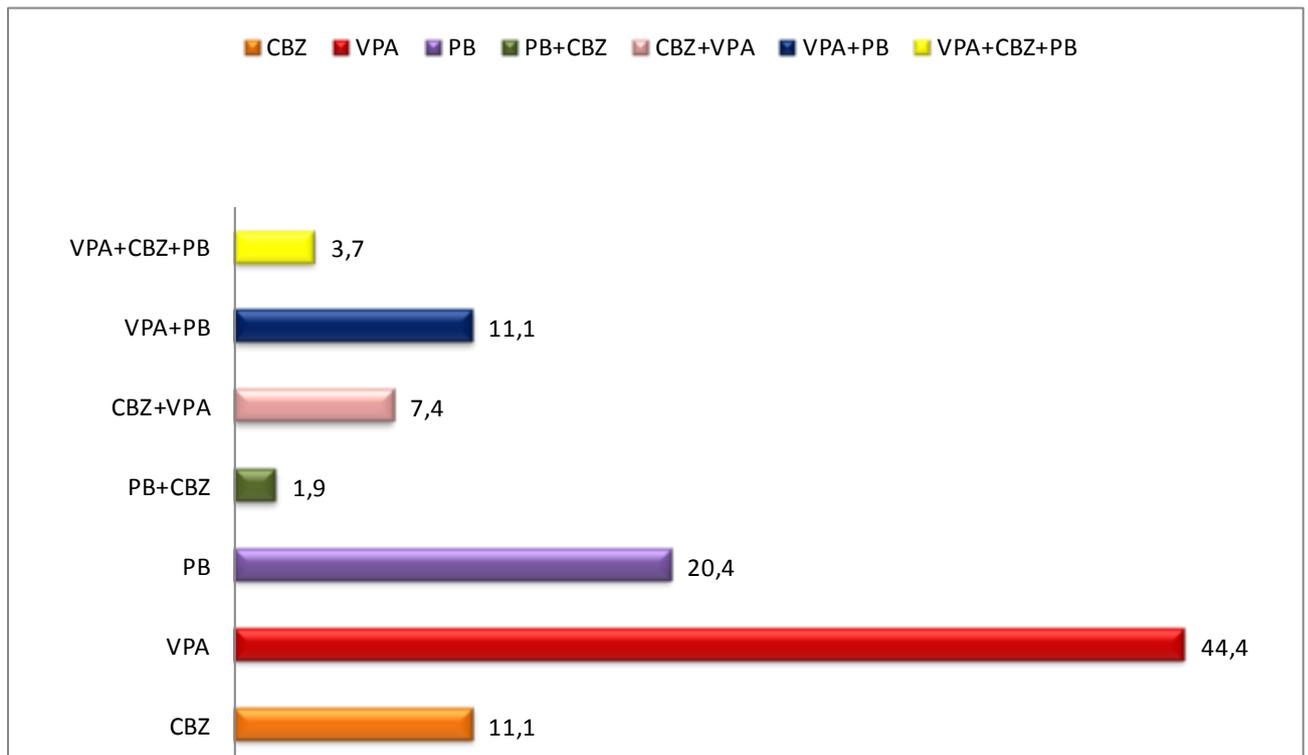


Figure 23 : répartition des malades en fonction de type d'antiépileptiques prise

Presque la moitié de la population sans sous VPA.

CHAPITRE VI : Résultats

VI.3.3.Répartition des malades en fonction de l'état de tracé EEG

La repartions des malades en fonction de l'EEG est présentée dans la figure suivante :

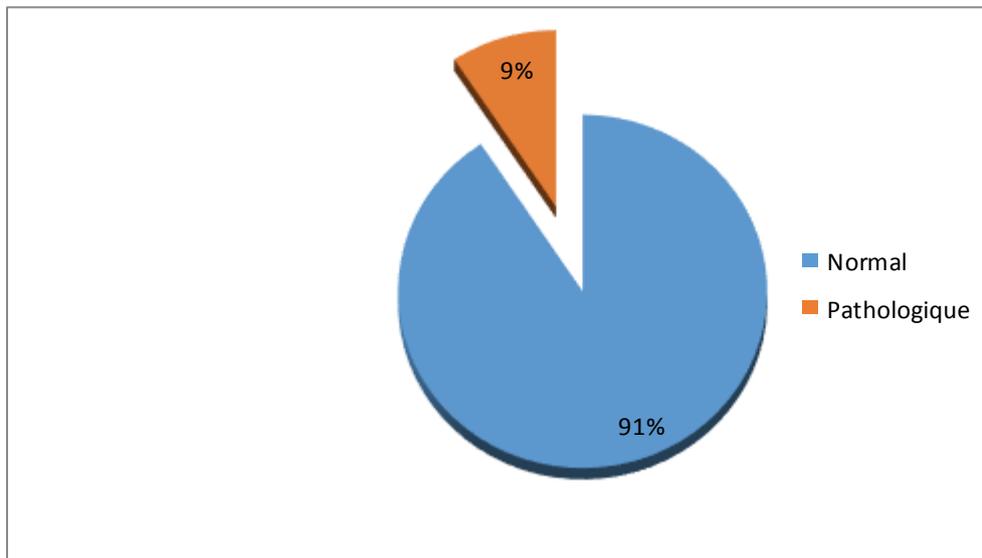


Figure 24 : répartition des malades en fonction de l'état de tracé EEG

La quasi-totalité des patients de notre échantillon présentent un EEG stable.

CHAPITRE VI : Résultats

VI.3.4.Répartition des malades en fonction de type de crise

La répartition des malades en fonction de type de la crise est présentée dans la figure suivante :

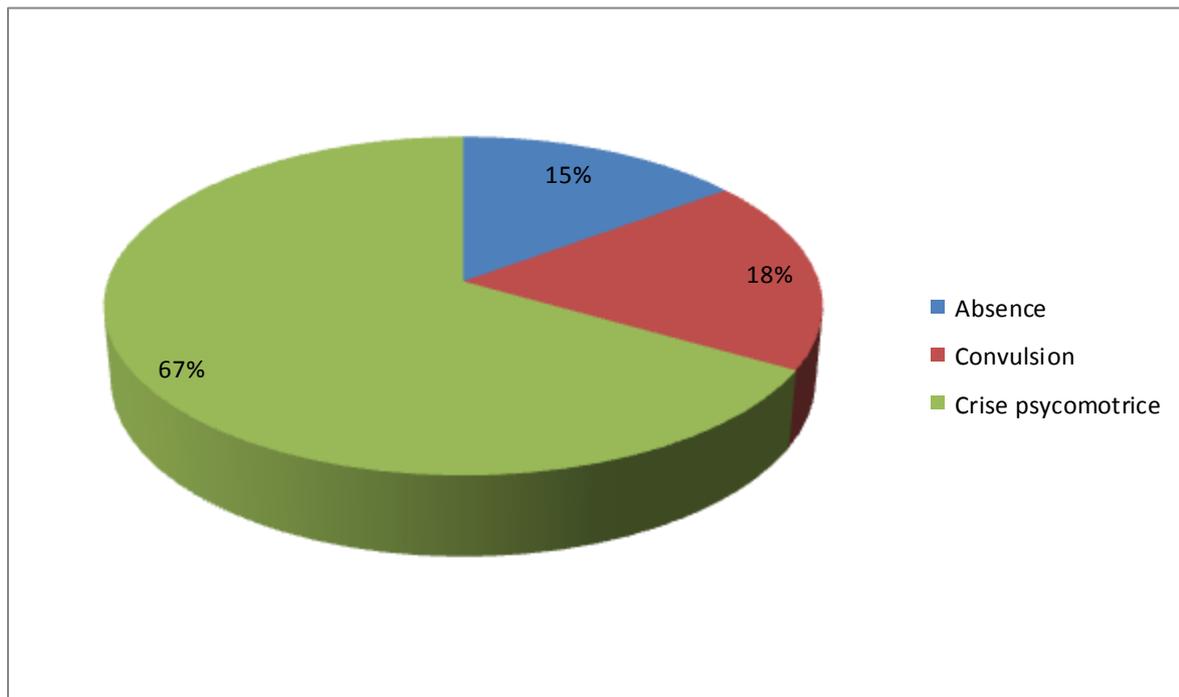


Figure 25 : répartition des malades en fonction de type de crise

Les patients qui ont une crise psychomotrice représentent les deux tiers de notre échantillon, le un tiers qui reste est répartie de façon presque équitable entre patients qui souffre d'absence (pourcentage de 15 %) et ceux qui souffre de convulsion (pourcentage 18 %).

CHAPITRE VI : Résultats

VI.3.5.Répartition des malades en fonction des antécédents familiaux

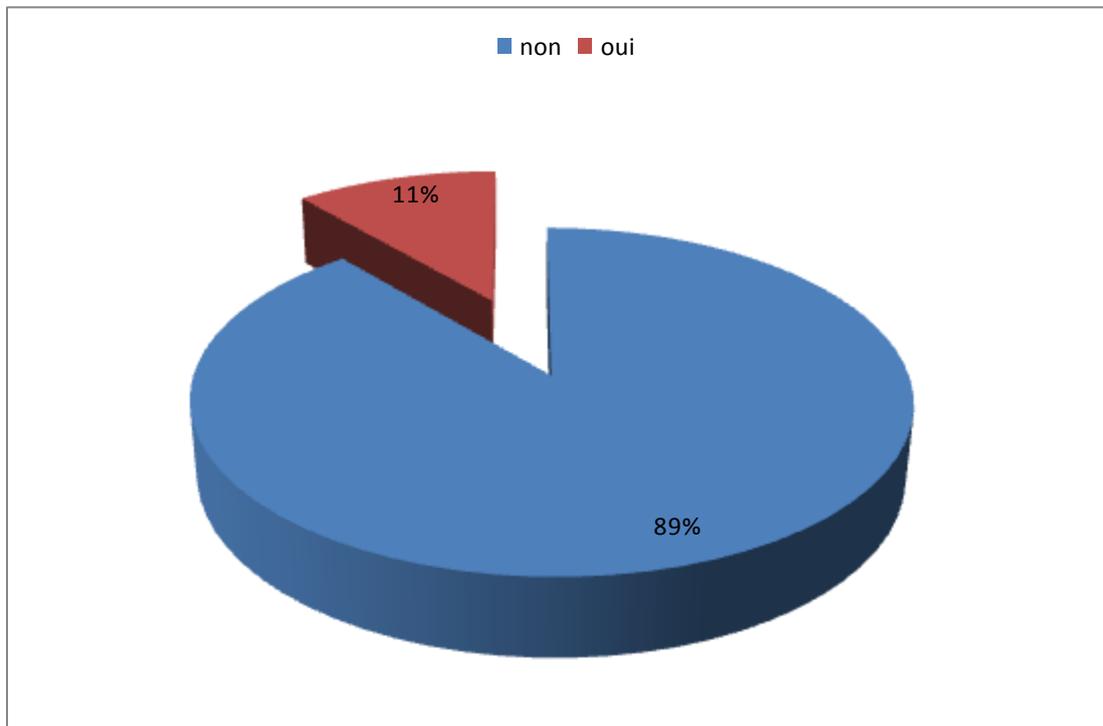


Figure 26 : répartition des malades en fonction des antécédents familiaux

Seul 11 % de notre population ont des antécédents familiaux d'épilepsie.

CHAPITRE VI : Résultats

VI.3.6 .Répartition des malades en fonction de la pathologie associée

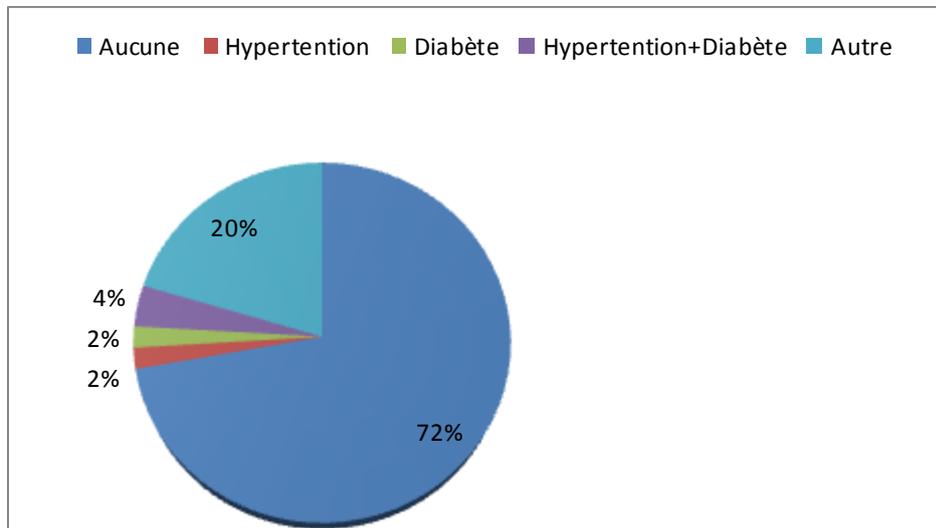


Figure 27 : Répartition des malades en fonction de la pathologie associée

Les trois quart de la population ne présente aucune pathologie associé les 8% qui reste représente les pts qui ont soit diabète (2%), soit l'hypertension (2%) soit association des 2 (4%).

CHAPITRE VI : Résultats

VI.3.7. Répartition des patients en fonction des médicaments associés

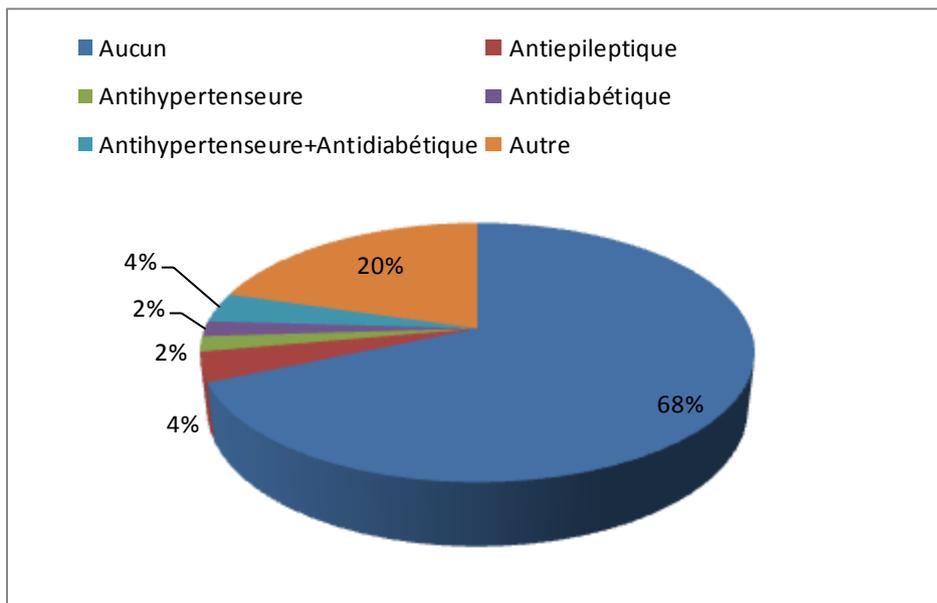


Figure 28 : Répartition des patients en fonction des médicaments associés

La majorité des patients de notre échantillon n'ont aucun traitement.

CHAPITRE VI : Résultats

VI.4. Paramètres biologiques

TABLEAU XXVI : Résultats des dosages plasmatiques et des bilans biologique chez les patients épileptiques

Patient	Durée de TRT (année)	glycémie	cholestérol	triglycéride	VPA (mg/ml)	CBZ (mg/ml)	PB (mg/ml)	Stabilité de l'épilepsie
P01	16	0.75	1.35	1.45		7.8	21.4	NS
P02	31	1.09	1.50	1.48	40	5.1		S
P03	20	0.80	1.90	0.55	55		26	S
P04	3	0.75	1.25	0.56	51		12.4	S
P05	5	0.90	1.80	0.60			34	S
P06	3	0.85	1.66	0.55	61			S
P07	7	1.02	1.60	1.30	44			S
P08	12	1.98	1.38	0.49	46			S
P09	4	1.04	1.70	1.20			22.2	S
P10	36	0.80	1.50	1.32	12			S
P11	1	0.83	1.33	0.45	72			S
P12	30	1.04	1.39	0.60	14			S
P13	24	1.99	1.70	2.05	44			S
P14	5	0.77	1.58	0.47	84			NS
P15	6	0.71	1.35	0.45	37			S
P16	18	0.84	1.42	1.20	55			S
P17	29	0.78	1.51	1.25	7.3			S
P18	37	0.70	1.39	1.34	86			S
P19	15	1.07	1.48	1.25	68		37	S
P20	10	1.09	1.90	1.65			12.6	S
P21	17	0.82	1.46	1.28			23.4	S
P22	19	0.73	1.33	0.80	53	4.3	32.2	S
P23	11	1.02	1.39	1.30	68			S
P24	4	1.35	1.33	0.60	63			S
P25	5	1.01	1.32	0.50		10.8		S
P26	1	0.73	1.90	1.30	76			S
P27	6	0.75	1.25	0.55	73			S
P28	5	0.82	1.42	1.40	42			S
P29	20	1.07	1.58	0.47			19.7	S
P30	16	1.02	1.51	1.25			15.6	S
P31	13	0.80	1.33	1.20	75			NS
P32	14	0.83	1.50	0.47	100			S
P33	2	1.04	1.38	1.49	80	5		S
P34	22	1.09	1.98	1.49			7.7	S
P35	20	0.79	1.70	1.20	78			S
P36	5	1.09	1.85	1.48	43			S
P37	37	1.08	1.90	1.48			34	S
P38	9	0.83	1.33	1.30	47		15	S
P39	3	1.04	1.35	1.29	71			S
P40	10	0.93	1.42	0.49		6.2		S
P41	30	0.81	2,50	1,66		43	19.7	S

CHAPITRE VI : Résultats

P42	17	1.15	1.46	0.45	45			S
P43	2	0.84	1.90	0.60			6.5	S
P44	41	1.06	1.39	0.47	55	6.1		NS
P45	49	1.10	1.59	1.40	46	5.7	25.7	S
P46	15	1.07	1.36	1.48	48			S
P47	25	0.94	1.26	1.44			14	S
P48	5	1.07	1.48	1.25	80			S
P49	25	0.92	1.32	0.44		9		S
P50	22	0.78	1.33	1.25	55			S
P51	24	1.05	1.54	1.40			18.4	S
P52	4	0.90	1.70	0.55	40			NS
P53	11	1.17	1.38	1.49			15.8	S
P54	2	0.80	1.50	0.49	68		24.9	S



: Valeur supérieure aux normes



: valeur inférieure aux normes



: valeur situés dans les normes

CHAPITRE VI : Résultats

VI.4.1. Résultat du dosage plasmatique

VI.4.1.1. Répartition des malades en fonction de bilan biologique

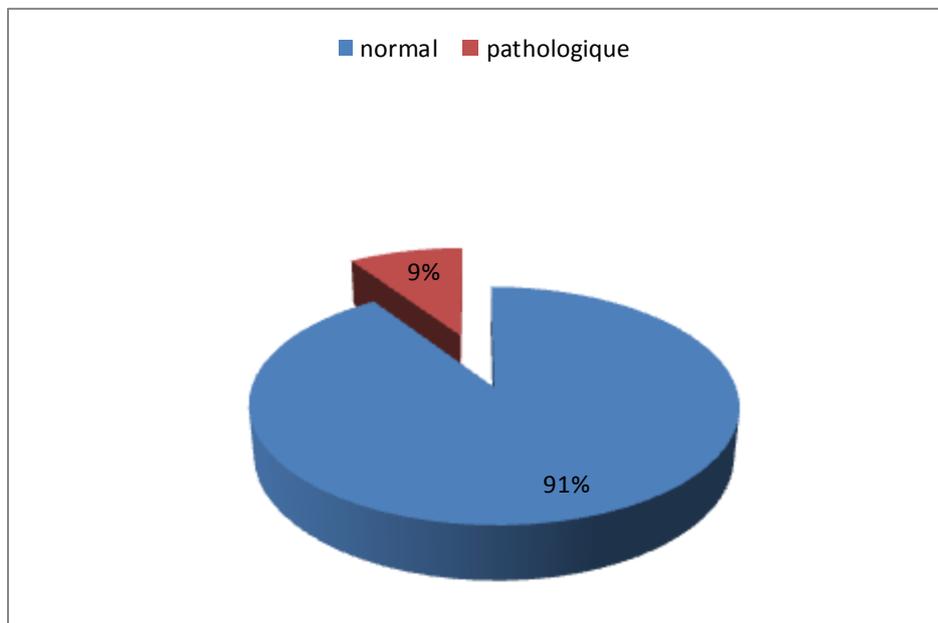


Figure 29 : Répartition des malades en fonction de bilan biologique

Presque la totalité des patients de notre échantillon ont un biologique normal.

CHAPITRE VI : Résultats

VI.4.1.2. Répartition des malades en fonction de taux de dépakine sanguin

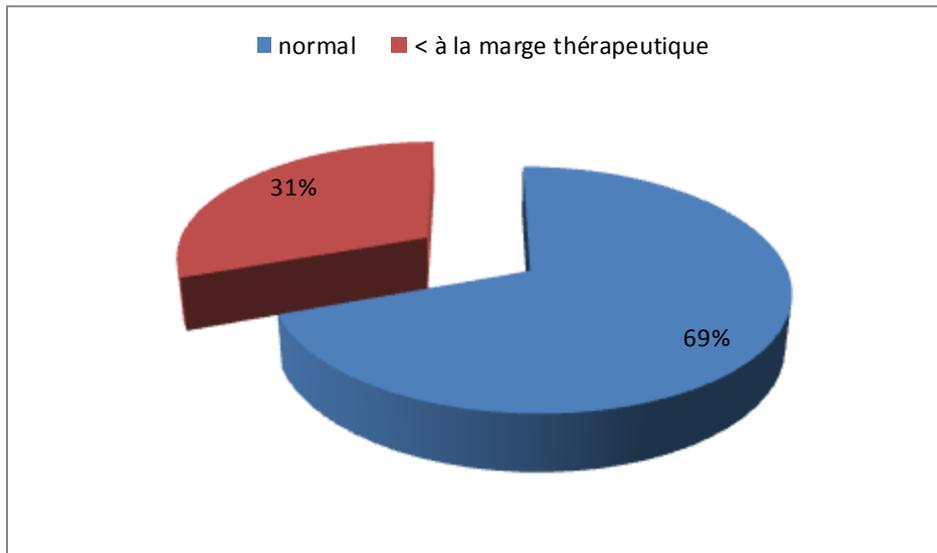


Figure 30 : Répartition des malades en fonction de la dépakinémie

Plus de deux tiers des pts sous dépakine ont une dépakinémie située dans la marge thérapeutique, par contre le un tiers de la population ont une marge thérapeutique insuffisante.

CHAPITRE VI : Résultats

VI.4.1.3. Répartition des malades en fonction de taux sanguin de la carbamazépine

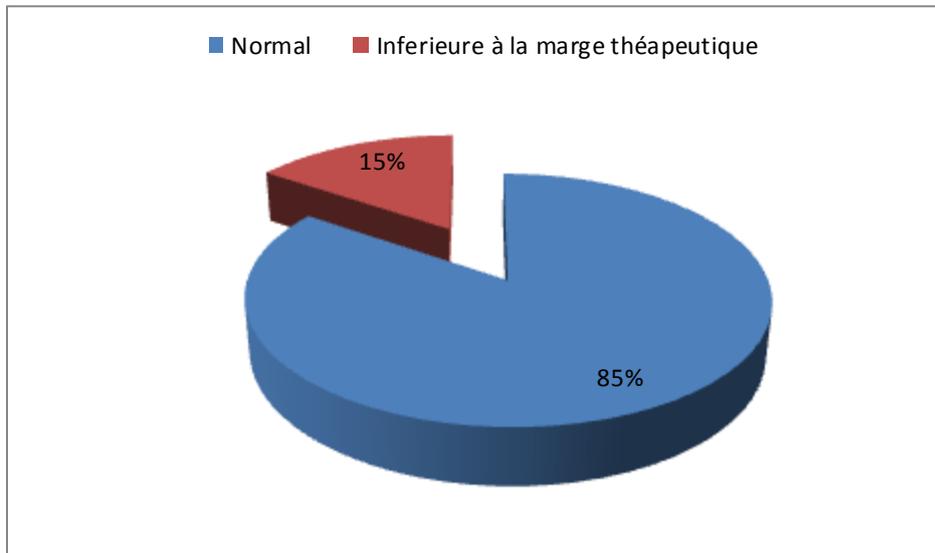


Figure 31 : Répartition des malades en fonction de la carbamazépinémie

Plus de trois quart de la population ont une carbamazépinémie située dans la marge thérapeutique, et moins d'un quart des patient ont marche thérapeutique insuffisante.

CHAPITRE VI : Résultats

VI.4.1.4. Répartition des malades en fonction de taux sanguin de phénobarbital

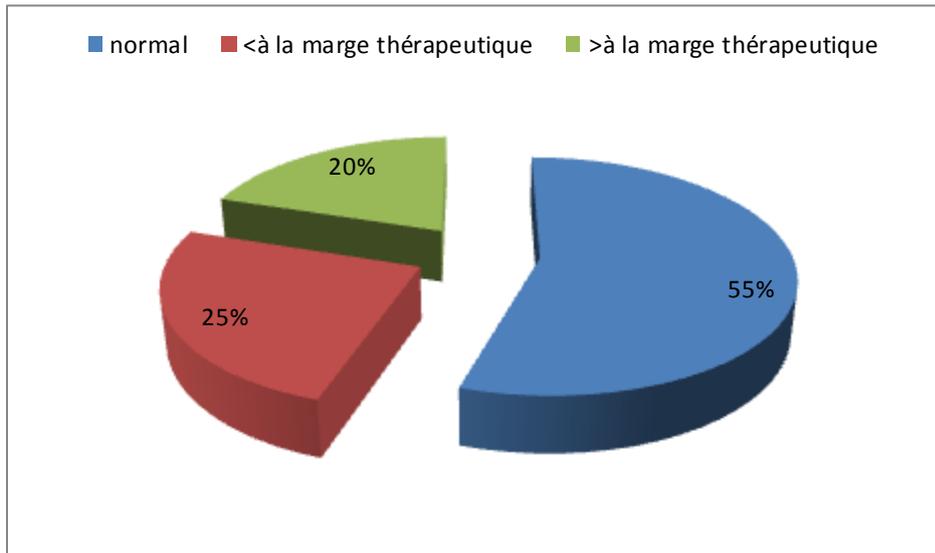


Figure 32 : répartition des malades en fonction de barbitémie

Plus de la moitié de pourcentage de patients traité par phénobarbital ont une barbitémie normal, l'autre moitié est répartie d'une façon presque égale entre les patients qui ont une barbitémie inférieure à la marge (25%) et ceux qui représente une barbitémie supérieur à la marge thérapeutique (20%).

CHAPITRE VI : Résultats

VI.4.2.1.étude de l'association entre EEG et dépakimé :

Tableau XXVII : Association entre EEG et dépakimé

Effectif	EEG normal	EEG pathologique	OR (IC95%)	Pb
Depakinémie	Effectif (%)	Effectif (%)		
Normal	21 (65,6)	4(100)	1	
< à la marge thérapeutique	11(34,4)	–	0,00	0,99
>à la marge thérapeutique	–	–		

OR :Odds ratio, IC 95% : intervalle de confiance ,pb seuil de signification de la variable (test Wald).

L'étude de la relation en régression logistique univariée entre la dépakimé et la nature de tracé EEG ne montre aucune relation significative.

VI.4.2.2.étude de l'association entre EEG et barbitémie :

Tableau XXVI : Association entre EEG et barbitémie

Effectif	EEG normal	EEG pathologique	OR (IC95%)	Pa	Pb
barbitémie	Effectif (%)	Effectif (%)			
Normal	10(58,8)	1 (33,3)	1	-	
<à la marge thérapeutique	5 (29,4)	2 (66,7)	0,00	0,99	0,28
>à la marge thérapeutique	2 (11,8)	–	10,00 (0,584-71,202)	0,11	

OR : Odds ratio, IC 95% : intervalle de confiance, Pa : seuil de signification des modalités de la variable, pb seuil de signification de la variable (test Wald).

L'étude de la relation en régression logistique univariée entre la barbitémie et la nature de tracé EEG ne montre aucune relation significative.

CHAPITRE VI : Résultats

VI.4.2.3.étude de l'association entre EEG et carbamazépinémie :

Tableau XXIX : Association entre EEG et carbamazépinémie

Effectif	EEG normal	EEG pathologique	OR (IC95%)	Pb
carbazépinémie	Effectif (%)	Effectif (%)		
Normal	9(90%)	2 (66 ,7%)	1	
<à la marge thérapeutique	1(10%)	1 (33,3%)	4,500 106 ,823)	(1,90- 0, 352
< à la marge thérapeutique	–	–	–	

OR : Odds ratio, IC 95% : intervalle de confiance, Pa : seuil de signification des modalités de la variable, pb seuil de signification de la variable (test Wald).

L'étude de la relation en régression logistique univariée entre la carbamazépinémie et la nature de l'EEG ne montre aucune relation significative.

VI.4. 3. Bilans hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatase alcaline)

Tous les patients de notre échantillon ont un bilan hépatique normal.

Chapitre VII : DISCUSSION

Chapitre VII : DISCUSSION

Cette étude descriptive transversale a été effectuée dans le but de réaliser un suivi thérapeutique et clinique chez les épileptiques équilibrés électriquement qui font régulièrement un examen électroencéphalographique au service de la neurophysiologie CHU TLEMEN.

Il s'agit de la 2^{ème} étude qui vient de compléter la 1^{ère} étude « Suivi thérapeutique des antiépileptiques » faite par BENHAZIL Imane à CHU TLEMEN en 2013, car en plus de contrôle du taux de médicament on a effectué le contrôle électrique par l'EEG qui est le meilleur moyen de détection d'anomalie cérébrale. (108)

L'étude a été réalisée de manière descriptive transversale c'est-à-dire un suivi réel et personnel des patients et de tout le travail et non pas à partir des dossiers ce qui est un point fort et renforce la fiabilité et la précision de nos résultats.

Malgré la limite du temps de l'étude, on a pu tirer quelques conclusions sur les maladies épileptiques et son suivi thérapeutique et clinique et électrique.

L'âge moyen de notre échantillon est de 36 ans, ce résultat est superposable à celui trouvé dans l'étude épidémiologique faite en Bretagne par V. Roue et al (âge moyen 37,8 ans), (109) contrairement à l'étude de BENHAZIL Imane à CHU TLEMEN en 2013 qui ont trouvé un âge moyen de 27 ans. (108)

Nous remarquons dans notre étude une légère prédominance féminine c'est le même cas trouvé dans une étude d'Afrique occidentale (Bénin) faite par Etienne Houeto en 2005. (110)

Pour le type de thérapie la majorité des patients (66,6% soit 36 patients) sont traités par le VPA, (44,4% soit 24 patients en monothérapie, 18 patients sous bithérapie (14 patients sous VPA +CBZ et 5 patients sont traités par VPA+PB) et seulement 2 patients sous trithérapie. 11 patients sont traités par le PB en monothérapie et seulement 6 patients sont sous la CBZ en monothérapie.

L'acide valproïque est souvent utilisé en première intention, car on peut l'utiliser dans les crises généralisées ou partielles (large spectre d'action) et il a l'avantage d'être moins sédatif que les autres antiépileptiques, ainsi que sa disponibilité dans le marché, et ça concorde les observations obtenues dans la plupart des études (108)

Pour la stabilité de l'épilepsie seule 9 % soit 5 patients de notre échantillon ont une épilepsie non stabilisée. 1 patient d'entre eux prend le VPA, 1 patient sous trithérapies, et les 3 restants sont sous bithérapie.

Notre échantillon comporte essentiellement les anciens épileptiques, la plupart d'entre eux ont une épilepsie déjà stabilisée par le traitement (après une longue durée du traitement le médecin arrive à choisir le traitement et la dose qui stabilise l'état du patient alors que pour l'étude faite en Bretagne (109) ils ont trouvés que 28,9 % patients sont stabilisés par le traitement.

Parmi les 49 patients qui sont stables on n'a que 7 patients sous bithérapie et qu'un seul patient sous trithérapie.

Chapitre VII : DISCUSSION

On remarque que la bithérapie et la trithérapie n'arrive pas à stabiliser et les patients épileptiques dans la majorité des cas c'est la même remarque tirée de l'étude faite par BENHAZIL Imane à CHU TLEMCEM en 2013. (108)

Pour la corrélation entre le taux plasmatique de médicament et la stabilité on a trouvé les situations suivantes :

✓ Patients normodosés stables :

97% des épileptiques normodosés sont stables cliniquement et électriquement depuis une longue durée (plus de 2 ans).

En générale après une période de 3 à 5 ans sans crise on devrait s'interroger sur la possibilité de diminuer ou de cesser le traitement médicamenteux (99).

Il est souvent indiqué de réduire le nombre de médicaments il conviendra alors de retirer en premier lieu le médicament dont l'effet bénéfique a été le moins net, cet allègement du traitement doit être systématiquement tenté si ce dernier associe plus de deux antiépileptiques, Toute modification doit être progressive et prudente et s'étaler sur plusieurs semaines.

Ce programme d'arrêt de traitement doit être établie après information éclairée du patient et ne doit jamais être imposé contre sa volonté.

L'arrêt du traitement semble être d'autant plus facile dans les situations suivantes :

- Épilepsie ne comportant qu'un seul type de crise,
- Crises de type généralisé,
- Crises contrôlées facilement par une monothérapie initiale,

Examen neurologique, examens neuroradiologiques et EEG intercritique normaux.(111)

La décroissance de la posologie doit être très progressive, s'étalant sur 6 à 18 mois. Une surveillance EEG régulière permet souvent de prévoir les récives.

✓ Pts normodosés instables

Seulement 1 patient (sous bithérapie : CBZ+PB) est instable malgré que la dose médicamenteuse est situé dans la marge thérapeutique.

Dans ce cas l'amélioration de la stratégie thérapeutique diffère selon deux situations :

- Patients qui prennent un seul traitement (monothérapie) ;
On substitue le médicament par un deuxième voire un troisième médicament avant de passer à une bithérapie en choisissant des MAE dont le mécanisme d'action est synergique

Chapitre VII : DISCUSSION

➤ Patients sous bi ou polythérapie :

On doit vérifier les interactions médicamenteuses (induction, inhibition) et la majoration des effets secondaires en cas d'association de 2 ou plusieurs MAE, la résistance à un traitement médical bien conduit défini dans les deux premières années une épilepsie pharmacorésistante qui doit être confirmée dans des centres spécialisés.

✓ Patients sous doses stables :

18 patients (11 sous monothérapie, 7 sous bithérapie) ont une dose infrathérapeutique mais ils sont stables, on a 2 situations :

➤ Pour les patients sous monothérapie :

Certains études montrent que chez certains patients obtiennent une bonne maîtrise avec des taux sériques légèrement sous thérapeutiques (98)

Pour ces patients l'augmentation de la posologie et le dosage plasmatique ne sont pas utiles.

Pour arrêter le traitement, chez ces patients, les chances de succès seront plus grandes si l'électroencéphalogramme est normal, Dans le meilleur des cas de 25% à 40 % des patients présenteront des récurrences après l'arrêt du traitement (98).

➤ Pour les patients sous bithérapies :

Le patient 2 sous VPA+CBZ à une concentration inférieure à la marge thérapeutique de l'VPA, alors que la concentration de CBZ est dans les normes.

Il s'agit d'une interaction médicamenteuse qui nécessite une précaution d'emploi du fait que le CBZ a un effet inducteur enzymatique il diminue la concentration plasmatique de l'acide valproïque par augmentation de son métabolisme hépatique.

Conduit à tenir :

L'adaptation de la posologie et la surveillance clinique est nécessaire

Le patient 38 sous VPA+PB à une concentration de PB dans les normes alors que la dose de VPA est infrathérapeutique.

Il s'agit d'une interaction médicamenteuse qui nécessite une précaution d'emploi

Diminution de la concentration plasmatique de VPA par augmentation de son métabolisme hépatique par le phénobarbital.

Conduit à tenir :

Contrôler la concentration plasmatique des deux anticonvulsivants. (88)

Chapitre VII : DISCUSSION

- ✓ Patients surdoses stables :

Le patient 5 sous PB (monothérapie) avec une dose suprathérapeutique.

Puisque ce patient est bien équilibré sous cette dose, une surveillance clinique est nécessaire pour détecter tout signe d'intoxication.

Certains patients verront leurs symptômes disparaître uniquement avec des taux sériques légèrement plus élevés que la limite supérieure (référence).

Le patient 19 sous bithérapie (VPA+PB) a une dose élevée de la PB alors que la concentration de VPA est dans les normes.

Il s'agit d'une interaction qui nécessite une précaution d'emploi :

Augmentation des concentrations plasmatiques du phénobarbital avec signes de surdosage, par inhibition du métabolisme hépatique de PB par le VPA.

Conduit à tenir :

Surveillance clinique pendant les 15 premiers jours d'association et réduction immédiate de la dose de phénobarbital dès l'apparition des signes de sédation. (88)

Le patient 22 sous trithérapie (VPA+CBZ+PB) avec une concentration de PB supérieure à la marge thérapeutique, celle de CBZ infrathérapeutique alors que la dose de VPA est située dans les normes.

Diminution progressive de la dose de la carbamazépine et de son métabolite actif.

Augmentation de PB suite à l'action inhibitrice d'enzyme hépatique effectuée par l'acide valproïque

Conduit à tenir :

Prudence quant à l'interprétation des concentrations plasmatiques.

Pour le bilan biologique :

- ✓ Le bilan hépatique (ASAT, ALAT, phosphatase alcaline)

Tous les patients de notre échantillon ont un bilan hépatique normal.

Une hépatopathie induite par une médication antiépileptique est relativement rare, Des travaux déjà anciens mais reste toujours d'actualité, ont montré lors de l'utilisation chronique des ATP de la première génération (CBZ, PHT, PB) une augmentation significative de la phosphatase alcaline et des minimes modifications des ALAT. (112).

Chapitre VII : DISCUSSION

✓ Cholestérolémie, triglycéridémie :

2 patients (patient 20 sous PB et patient 13 sous dépakine +PB) de notre ont une hypertriglycéridémie, et un patient (sous CBZ+PB) souffre d'une hypertriglycéridémie associé à une hypercholestérolémie.

D'après un résumé de caractéristique de PB (113). Ils ont mentionnés quelque cas d'anomalie lipidique, se traduisant par des taux plus élevés de cholestérol et des taux plus faibles de triglycéride ont été rapportés chez les enfants et les adolescents traités par le phénobarbital.

✓ Glycémie :

3 patients (24,42 ,53) de notre échantillon ont une hyperglycémie, 1 patient est diabétique.

La faible taille de notre échantillon ne nous permet pas de détecter s'il Ya une relation entre l'utilisation chronique d'MAE et la perturbation de l'équilibre glycémique.

Théoriquement les antiépileptiques ne perturbe pas l'équilibre glycémique,(88)

CONCLUSION

Notre travail consiste à analyser de façon descriptive transversale sur le plan électrique et clinique et biologique de l'épilepsie chez les patient cliniquement et électriquement stable .Nos résultats nous ont permis d'arriver aux conclusions suivantes :

Le dosage des antiépileptiques permet de vérifier l'observance et de connaître une éventuelle interaction en cas de combinaison de plusieurs antiépileptiques qui conduit à augmentation ou diminution de la concentration plasmatique ce qui facilite le travail pour le clinicien pour ajuster la dose.

Dans certain cas l'augmentation progressivement de la dose est nécessaire pour équilibrer le patient ou présence des anomalies épileptiques présente dans l'EEG.

Dans le suivi des patients ; l'efficacité se juge sur les modification de la fréquence des crise et la stabilité de l'EEG ; et la tolérance se juge sur la présence d'effet secondaire ; donc on a pas trouver de données permettant de corrélér le taux sérique avec l'efficacité de traitement pour certain personne (dose inferieur à la marge thérapeutique pour certain patient équilibrer cliniquement et électriquement)d' une part et d' autre part on a observé chez quelques patient ont une dose qui se situe dans la marge thérapeutique qui ne sont pas équilibrer .

Un diagnostic d'épilepsie doit s'appuyer en premier lieu sur des informations cliniques détaillées L'interprétation de l'EEG doit être intimement couplée avec les données cliniques, pour ne retenir que des informations significatives et non pas une simple description de rythmes anormaux. L'EEG standard est souvent insuffisant et il ne faut pas hésiter à recourir à un enregistrement EEG vidéo prolongé, comportant du sommeil si besoin. L'enregistrement EEG vidéo doit alors être effectué au cours d'une brève hospitalisation, de façon à enregistrer l'heure suivant le réveil, dont la sensibilité est augmentée par une privation partielle de sommeil, pour faciliter la détection d'anomalies épileptiformes.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] : Alain Cabanis, (2006).Anatomie du cerveau. Larousse medical.2006.
- [2]: Martin JH ;(1991).The collective electrical behavior of cortical neurons: The electroencephalogram and mechanisms of épilepsy.1991, 777-791.
- [3]: Hogan K, (1987). The cerebral origin of alpha rhythm. Electroencephalogr Clin Neurophysiol.1987, 79-81.
- [4] : Balzani C, Vion-Dury1 J, (2015).Electrogenèse corticale. Neurophysiologie clinique en psychiatrie.2015.
- [5] : Pierrick H, (2015).EEG définition. Santé –medecine.2015.
- [6] : Marieb E, (2005).Electroencephalogramme.EEG neurophysiol.2005.
- [7]: Pfurtscheller et all, (2005).Electroencephalography and linicalNeurophysiology.2005, 3-23.
- [8] : André N et all, (2006).Clinical electroencephalography.Clin neurophysiol.2006.
- [9] : French Guidelines (2014).Recommandation Françaises sur l'électroencephalogrammes.Neurophysiologie clinique.2014.515.
- [10] : Dauvilliers Y, (2005). Aspects du sommeil normal.Masson.2005.5-17.
- [11] : Debatisse D, (2001). Valeur pronostique del'EEG dans le coma. 2001.129-48.
- [12] : Pandin P, (2001). Le neuromonitorage de la sédation.2001.
- [13]: Jordan KG, (1999). Continuous EEG monitoring in the neuroscience intensive care unit and emergency department.
- [14] : Meinitzer A, (2008). Drugs and brain death diagnostics: determination of drugs capable of inducing EEG. ClinChemLabMed.2008.46.
- [15]: Crespel A et all. (2006). Les épilepsies: de l'EEG aux syndromes. 2006.
- [16] : Van Cott AC, (2003). . Drug effects and toxic encephalopahties. . Current practice of Clinical electroencephalography.2003.
- [17] : Gomes M, (2006).L'histoire de l'épilepsie : un point de vue épidémiologique. Epilepsy Clin Neurophysiol .2006.161-167.
- [18] : ILAE, (2005).vol 17.n°3.129-132.
- [19] : Picard F(2003). , Epilepsie et génétique, Revue médicale de suisse romande.317-321. 2003.
- [20] : Bernard C, (2004). Acquired dendritic channelopathy in temporal lobe epilepsy.Science 2004 ; 305:532-5. .2004.305-332.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [21] : Schwarzkroin, (1987). Enregistrement intracellulaire sur pièce de résection chirurgicale de cortex épileptique humain.1987.
- [22] : Vezzani A, Balosso S, Ravizza T, (2008). The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy.Brain Behav Immun. 2008.797-803.
- [23] : Dube C, Vezzani A, Behrens M, Bartfai T, (2005). Interleukin-1beta contributes to the generation of experimental febrile seizures. Ann Neurol. 2005.
- [24] : Alvarez V, Bencler M, Borges H, (2004).l'épilepsie. Université de Genève.Faculté de medecine.2004.
- [25] : Cambier et all, (2004).Neurologie.Masson.2004.174-194.
- [26] : Alvarez, (2004). Epilepsie.2004.
- [27] : Vidal SA, Charle, (2011).Chapitre epilepsie de l'enfant et l'épilepsie de l'adulte.2011.
- [28] : Beghi, (2008).diagnostic de l'epilepsie.2008.
- [29] : Silverstein FS, Jensen FE, (2007).Neonatal seizure.2007.112-120.
- [30]Gaillard et al, (2009).Imaging infants and children with recent-onset epilepsie.epilepsia.2009
- [31] : Duncan JS, (1997). Imaging and epilepsy. 1997.339–377, 1997.
- [32]: Berg A, Vickrey BG, (2003).how long doses it for epilepsy to become intractable? Neurology.186-190.
- [33]: Sammaritano M et Sherwin A, (2000). Epilepsie et sommeil.2000.
- [34] : Silvestri R et Bromfield E, (2004).Epilepsie et sommeil.2004.
- [35] : Nobili L et al. (2004).Epilepsie et sommeil.2004
- [36]: Semah F, Isnard V, Lamy C, (2003). Épilepsie et grossesse. Quels risques ? Quel traitement ? Neurologies .2003 .123-9.
- [37] : Sabers A, ARogvi-Hansen B, Dam M et al, (1998). Pregnancy and epilepsy : 2a retrospective study of 151 pregnancies. Acta Neurol Scand .1998. 164-70.
- [38] : Biraben A, Beauplet A. Stratégie thérapeutique dans l'épilepsie. Rev Prat 2005 ; 55: 271-283.
- [39] :D'après P. Jallon, l'épilepsie, puf, Que sais-je?, 3ed, 2002.
- [40]:J. Janszky, H.W. Pannek, I. Janszky, R. Schulz, F. Behne, M. Hoppe, and A. Ebner, (2005). Failed surgery for temporal lobe epilepsy : Predictors of long-term seizure-free course. Epilepsy Research, 64 :35–44, 2005.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [41]: Ben-Menachem E, (2002). Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. Lancet Neurol.2002.477-482.
- [42] : Thomas P, (2004).Régime cétogène.2004. Encyclopédie Médico-Chirurgicale.
- [43]: Ben-Menachem E, (2007).Weight issue with epilepsy. A review epilepsia.2007.
- [44]: Cross JH ;(2005).Revised terminology and concepts for organisation of seizure and epilepsie.2005.
- [45] : Enguehard-Gueiffier C, (2011).Historique. lavoisier.2011.
- [46] : Marquet, (2004).definition antiépileptique.2004.
- [47]: Smith, (2007).Classification antiépileptique.2007.
- [48]: Tomson T ;(2011).The pharmacological treatment of epilepsy in adults. Lancet Neurol. 2011 ; 10(5) :446-56.
- [49] : Navarro V, (2007). Nouveaux médicaments antiépileptiques.Presse Med. 2007.1228-35.
- [51] : Faure S, (2014).médicaments antiépileptique. Elsevier Masson.2014.
- [52]: Bialer M, White HS, (2010).Key factors in discovery and development of new antiepileptic drugs. Nat rev drug disc.2010.
- [53]: Stephen LJ, (2011).Pharmacotherapy of epilepsy newly approved and developmental agents.2011.
- [54] : Crima M, (2006).pharmacocinétique.2006.
- [55] : Afect, (2011).pharmacocinétique.Lavoisier.2011.
- [56] :C. Condrat, M. Calugar, A. Zaharia, P.-L. Caraman, (2009). , Syndrome d'hypersensibilité aux antiépileptiques.
- [57]: Perruca P; GilliamFG, (2012).adverse effects of antiépileptique drugs. Lancet Neural 2012.
- [58] : Hantson P, (2005). Nouveaux antiépileptiques : quelle toxicité en cas d'intoxication aigue 2005.
- [59]: Leach JP; BrodiMJ, (2012).synergism with gabaergic drugs in refractory epilepsy .arch neurol2012.
- [60]: Kawan P, (2005).Syndromic approach of epilepsy.usefulness for therapeutic choices.2005.
- [61]: Toledano R, (2008), Adverse effects of antiepileptic drugs .Smin neurol.2008.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [62]: Bill P et al, (1997).A double blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. *Epilepsy res.*1997.
- [63]: Gram L, (1997).antiepileptic drugs as a cause of worsening seizure.*Epilepsia.*1997.
- [64]: Guerrini R, (1999).Myoclonic status epilepticus following high dosage lamotrigine therapy.1999.
- [65]: Livanainen M et al, (1987).Effect of phenytoin on the mental and physical function of patient with baltic myoclonus epilepsy.*Ital neurol.*1987.
- [66]: Jerico P, (1997).Discontinuation of antiepileptic drugs.*Rev neurol.*1997.
- [67]: Picot MC, (1998) .Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology.* (1998).
- [68]: Crawford P, (2009).In women of childbearing age. *Drug saf.*2009.
- [69]: Dutton C, (2008).Contraception in women with epilepsy :pharmacokinetic interaction.*Int rev neurol.*2008.
- [70]: Holmes L, (2001).Teratogenicity of anticonvulsant drugs.*N Engl j Med.*2001.
- [71]: Tomson T, Battino, (2011).Dose dependent risk of malformation with antiepileptic drugs: An analysis data from EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet neurol.*2011.
- [72]: Penell P, (2008).antiepileptic drugs during pregnancy: What is known and which AED seem to be safest? *Epilepsia.*2008.
- [73]: Harden C, Meador K, (2009).Management issue for women with epilepsy .*Epilepsia.*2009.
- [74]: Jentink J, Dolk H, (2010).Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformation. (2010).
- [75]: Charlton R, (2011).Anti convulsants and risk major congenital malformation. *Drug saf.*2011.
- [76]: Hunt S, Craig J, (2006).Levetiracetam in Pregnancy: Preliminary experience from UK epilepsy and pregnancy register.*Neurology.*2006.
- [77]: Fuji H, Goel A, et al, (2013). Pregnancy outcomes following gabapentin use.*Neurology.*2013.1565-70.
- [78]: Margulis AV, Michell AA, (2012).For the national birth defect prevention study. Use of topiramate in pregnancy and risk oral cleft. *Am J obst gynecol.*2012.
- [79]: Adab N, Kini U, (2004).The longer-term outcome of children born to mothers with epilepsy.*J neurol neurosurg psychiatry.*2004.
- [80]: Baker G, Cohen M, (2009).Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs.*N Engl j med.*2009.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[81] :J. Cottin et A. Gouraud, (2012). Extrait de la lettre ViGitox. Cette lettre est éditée par le centre antipoison du centre de pharmacovigilance à Lyon .Journal de pédiatrie et de puériculture .2012.25, 24—26.

[82]: Aukakh J, Hawkinis J, (2005).Tollerability and effectiveness of lamotrigine in complex elerdely patients.neurol.2005.

[83]: Giorgi L, (1999). The UK lamotrigine elderly study groups.multicentre, Double blind, randomised comparaison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients .1999.

[84]: Mula M, Trimble M, et all, (2007).Are psychiatric adverse events of antiépileptic drugs a unique entity? Epilepsia.2007.

[85]: Vermeulen J, (1995).Cognitive side effects of chronic antiepileptic drug .traitement.Epilepsy rs.1995.

86: Ben-Menachen E, (2007).Weight issues for people with epilepsy.Epilepsia.2007.

[87] : Dupont S(2014).traitement medical de l'épilepsie de l'adute.Neurologie.2014.

[88]: Vidal (2015).

[89]: Talbert M, Willoquet G, Gervais R, (2008). Guide pharmaco. Reuil-Malmaison [France] : Éditions Lamarre : Wolters Kluwer France ; 2008.

[90] : Caulin C, Vidal SA. Vidal Recos : recommandations en pratique, 2012 : 165 stratégies thérapeutiques. Issy-les-Moulineaux : Vidal ; 2011.

[91] :Les_medicaments_antiepileptiques.pdf (Objet application/pdf) [Internet]. [Cité 18/01/12,19/01/12]. Disponible sur : http://www.ligueepilepsie.be/IMG/pdf/Les_medicaments_antiepileptiques.pdf .

[92] :vercueil.L and S.Hamelin, (2006).Eléments diagnostiques des crises épileptiques, epilepsie bases fondamentales vol 1.2006. 43 -48.

[93] : Semah F, (2006). Epilepsies : de la clinique aux examens complimentaires.Expression santé. 9-105 2006.

[94] : Richard Desbiens et Martin Savard, (2013).Le traitement pharmacologique de l'épilepsie. Le Médecin du Québec, volume 48, numéro 7,2013.

[95] : Henderson et al, (1986). Is there a role for therapeutic drug monitoring of anticonvulsants? 1986.

[96] : Connell O et al, (1995). *Which are frequently analysed in the course of Therapeutic Drug Monitoring? 1995.*

[97] : Gowan MC et al, (1996). Antiepileptic drug monitoring. *Clin Chem 1996 ; 44:1085-95.*

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [98] : Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF et coll, (2008). Antiepilepticdrugs – Best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring.ILAE Com mission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*.2008 ; 49 (7) : 1239-76.
- [99]: Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW et coll, (1997). Prognosis of epilepsy : areview and further analysis of the first nine years of the British Na tional General Practice Study of Epilepsy, a prospective population-basedstudy. *Epilepsia*1997 ; 38 (1) :31-46.
- [100] : Loiseau P, Duché B, (2002). L'arrêt du traitement antiépileptique. When can antiepileptic drugs be safely withdrawn ? *NeurolNeurosurgPsychiatry*.2002.
- [101] : Thomas P, (2004).traitement medical de l'epilepsie.*Neurologie*.2004.
- [102] : Hooper WD, Dubetex DK, (1975). Plasma ptotein binding of carbamazépine.*Clin pharmacol ther* .1975 ; 17 :433-40.
- [103]: Monaco F, Mutiani R, (1979).Tears as the best pratical indicator of the unbound fraction of an anticonvulsivant drug. *Epilepsia*. 1979.
- [104]: Piredda S, (1981) .Diphenylhydantoin and primidone in tears.*Epilepsia* .1981.
- [105]: Kristensen O, (2000).saliva and serum concentration of lamotrigine in patient with epilepsy.ther drug monit .2000; 22 :517-21.
- [106]: Rane A.therapeutic drug monitoribg of anticonvulsivant.State of art.*Clin pharmacokinet* 1999, 18:318-28.
- [107]: Kamali F, Thomas SH. Effect of saliva flow rate on saliva phenytoin concentration: implication for therapeutic monitoring. *Eur J Clin pharmacol* 1994 ; 46 :565-7.
- [108] : Mémoire BENHAZIL Imane à CHU TLEMEN en 2013.
- [109] : ROUE V, (2007). Epidémiologiste. Association NeuroBretagne. 2007
- [110] : Etienne HOUETO, (2005). Université d'Abomey Calavi. Itinéraire thérapeutique des épileptiques - Doctorat d'Etat en Médecine. 2005.
- [111] : Commission on Antiepileptic drugs(1993). International League Against Epilepsy Guidelines for therapeutic monitoring on antiepileptic drugs. *Epilepsia*.1993.
- [112] : Giovanni BattistaFoletti et Nicola,(2008). Le laboratoire et les médicaments antiépileptiques (MAE) .*SchaadEpileptologie*.2008.
- [113] : LABORATOIRES STEROP - Avenue de Scheut, 46-50 -B-1070 Bruxelles.résumé de produit .2012.