

## 1. Epilepsie

### 1.1. Définition :

### 1.2. L'épilepsie est une décharge neuronale incontrôlée, paroxystique et transitoire

- Il s'agit d'un déséquilibre neuronal caractérisé par une prédisposition durable

### 1.3. L'épilepsie par les chiffres (OMS 2015)

- 50 millions de personnes à travers le monde
- Seulement 20% des cas sont des malades dont la situation est aisée
- 30 % des cas ne répondent pas au traitement
- Un cas sur trois n'est pas pris en charge

### 1.4. Physiopathologie

- « Maladie cérébrale chronique, d'étiologie variable, caractérisée par une excitation neuronale incontrôlée, survenant par accès et limitée dans le temps. »
- Les crises sont déclenchées par une stimulation massive, spontanée et synchronisée de populations de neurones importantes
- Les manifestations cliniques de l'épilepsie varient en fonction de la zone du cerveau touchée par la stimulation
- Cette dernière peut être locale ou généralisée

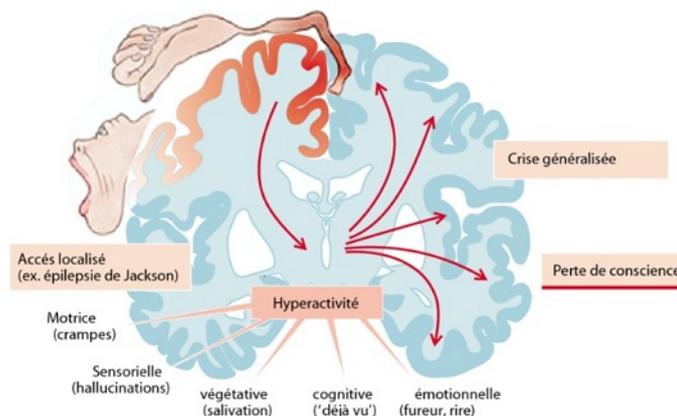


Figure 1 Zones du cerveau et fonctions touchées par les crises

- Sur le plan cellulaire, les crises sont à la production de potentiels d'action « Parasites » qui se propagent depuis les cellules initiatrices jusqu'aux cellules voisines
- Les cellules initiatrices présentent un potentiel de repos instable, qui les rend plus facilement dépolarisables
- Plusieurs neuromédiateurs sont impliqués : le Glutamate, le GABA entre autres

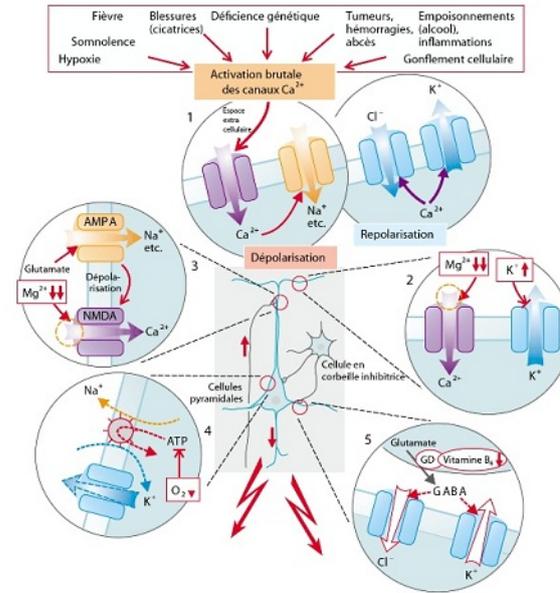


Figure 2 Neuromédiateurs impliqués dans l'épilepsie

### 1.5. Classification des crises

Classification des crises selon les manifestations cliniques (Selon ILEA - 2017)
<b>Accès localisé</b>
Avec ou sans perte de conscience
<u>Crises motrices</u> : automatismes, atoniques, cloniques, spasmes, hyperkinésie, myocloniques, toniques.
<u>Crises non motrices</u> : SNA, comportement d'arrêt, cognitive, émotionnelle, sensorielle
<b>Accès généralisé</b>
<u>Moteur</u> : tonique clonique, tonique, myoclonique, mixte, myoclonique atonique
<u>Non moteur</u> (absence): typique, atypique, myoclonique, paupières myocloniques
<b>Accès non classé</b>
Moteur, Non moteur

### 1.6. Etiologie et facteurs favorisants

- Toutes les crises sont déclenchées chez des patients **prédisposés**
- Différentes causes sont possibles et peuvent être associées

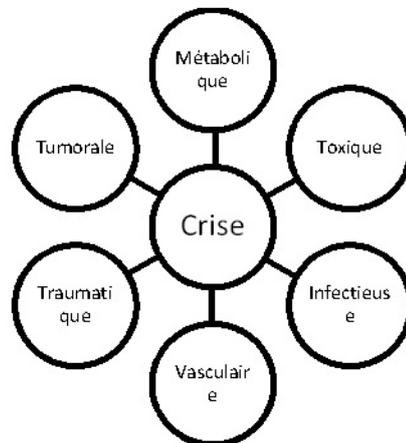
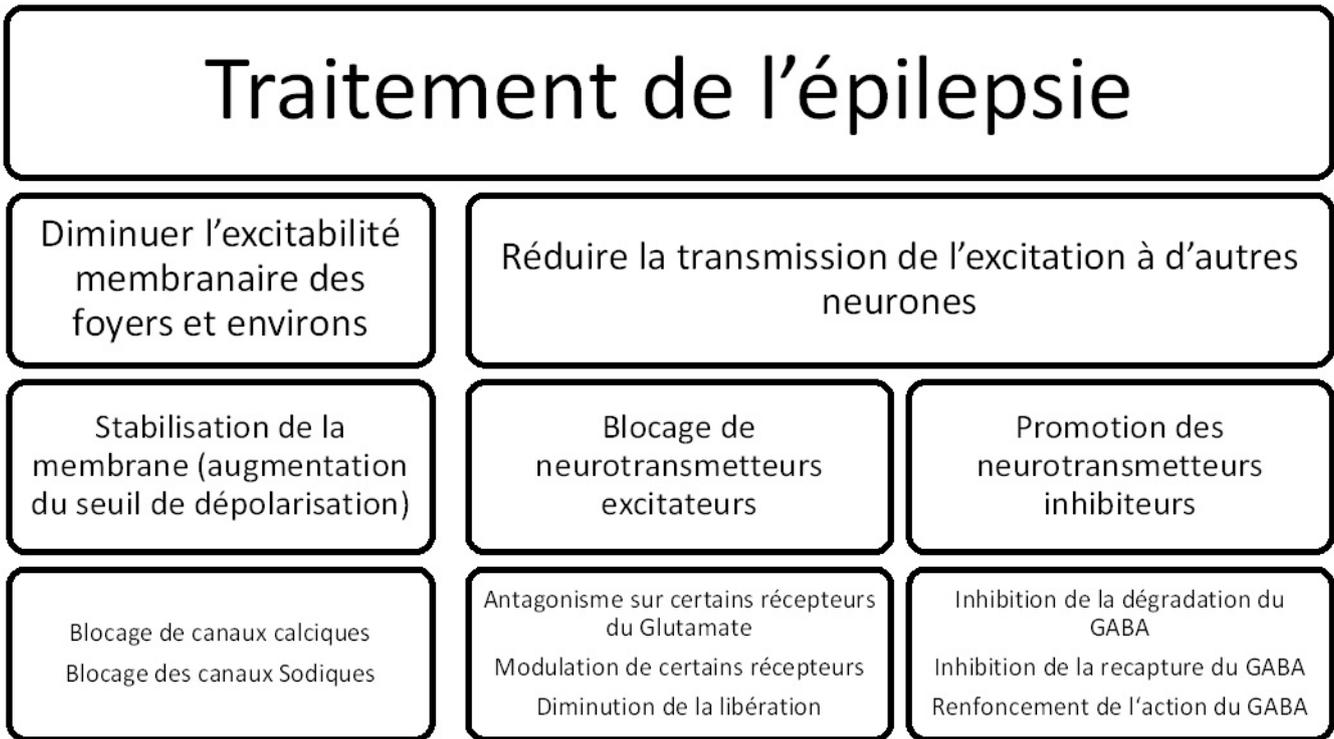


Figure 3 Causes de l'épilepsie

### 1.7. Traitement

- Vu la courte durée de la crise, le traitement s’instaure sur une base plus préventive que palliative
- L’intérêt du traitement est d’empêcher le déclenchement des dépolarisations à l’origine de la crise et ou d’éviter leur propagation
- Le traitement est d’autant plus efficace que l’observance est bonne
- Un bon traitement permet de restaurer une qualité de vie normale

### 1.8. Mécanismes d’action



### 1.9. Cibles des traitements : crise localisée

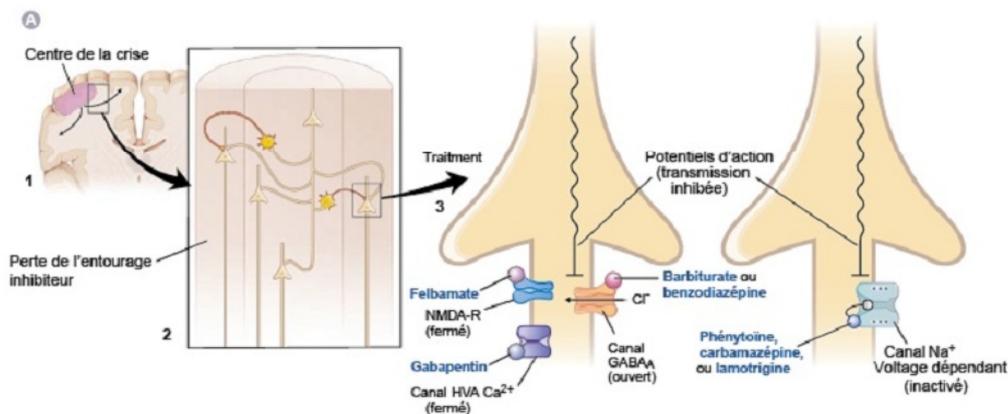


Figure 4 Cibles des traitements des crises localisées

### 1.10. Cibles des traitements : crise généralisée

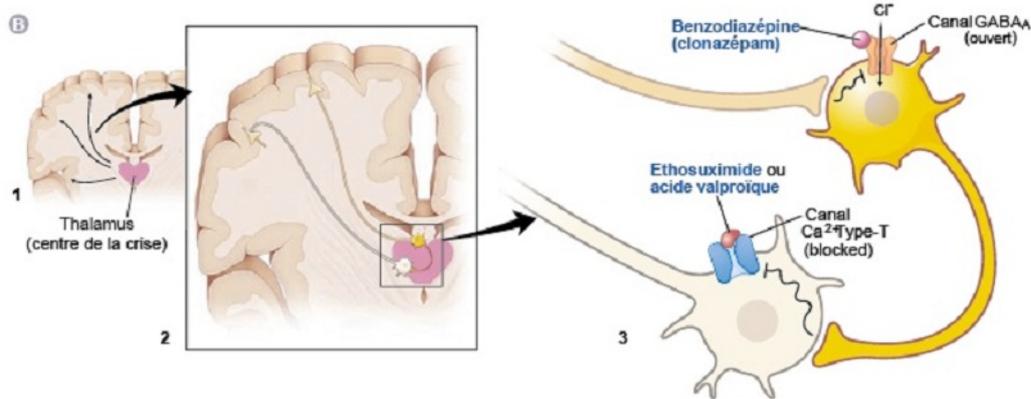


Figure 5 Cibles des traitements des crises généralisées

### 1.11. Choix du traitement

- L'élément clé du choix du traitement est le diagnostic précis du type de crises
- Le traitement est adapté au patient selon l'âge, le sexe, le type et la fréquence des crises
- En fonction de la réponse le traitement est maintenu, adapté ou changé

### 1.12. Traitement des crises

- Malgré l'aspect spectaculaire des crises, le patient est rarement en souffrance durant ces dernières
- Le traitement d'urgence est très rare et peu utile vu la nature brève de ces dernières
- Pas de traitement médicamenteux, il s'agit avant tout de réduire l'impact des crises sur le patient (chutes, morsure de la langue, chocs à la tête, éloignement des zones de danger, maintien de la respiration...)

### 1.13. Traitement sur le long terme

- Dans la plupart des cas, l'épilepsie peut être traitée uniquement sur une base préventive et sur le long terme.
- Le contrôle total des crises peut être obtenu par un traitement adéquat
- Si ce n'est pas le cas, les médicaments peuvent réduire la fréquence et la sévérité des crises

### 1.14. Principes généraux du traitement

- **Contrôler les crises** avec **un seul** médicament au départ
- Utiliser la plus faible posologie effective avec le moins d'effets indésirables
- Augmenter graduellement la dose jusqu'à atteindre la dose cible (sur 7 à 15 jours)

#### 1.14.1. Nouveau diagnostic

- **Ne jamais se précipiter** en cherchant l'efficacité rapide au détriment des effets secondaires
- Un traitement initial progressif à base d'une dose faible donne d'aussi bons résultats qu'un traitement hâtif
- Un traitement initial adapté **augmente l'observance** du patient tout en le rassurant sur la prise en charge de sa maladie

### 1.14.2. Traitement d'entretien

- Il n'existe pas de schéma de traitement standard
- Chaque patient est **unique**, son traitement doit être **personnalisé**
- L'instauration du traitement est conditionnée par un bon diagnostic:
  - Nombre et fréquence des crises
  - Identification des facteurs déclenchant
  - Présence de pathologies associées
  - Les crises espacées (>2ans) ne nécessitent souvent pas de traitement
- Le traitement d'entretien peut aller de 3 années à toute la vie
- L'implication active du patient dans son traitement est essentielle à la bonne prise en charge
- Le traitement risque d'échouer si l'observance est faible, qui est la principale cause d'échec thérapeutique

	1 <sup>ère</sup> intention	Adjuvant
<b>Crises locales / partielles</b>	Carbamazepine Lamotrigine Levetiracetam [*] Oxcarbazepine [*]	Brivaracetam [*] Clobazam Eslicarbazepine [*] Gabapentine Lacosamide [*] Perampanel [*] Phénytoïne Pregabaline [*] Topiramate Zonisamide [*]
<b>Épilepsie généralisée</b>		
<b>Tonique-clonique</b>	Carbamazepine Lamotrigine Valproate de sodium	Clobazam Levetiracetam Topiramate
<b>Tonique ou atonique</b>	Valproate de sodium	Lamotrigine Rufinamide Topiramate
<b>Absence</b>	Ethosuximide Lamotrigine Sodium valproate	Clobazam Clonazepam Levetiracetam Topiramate
<b>Myoclonique</b>	Sodium valproate Levetiracetam Clonazepam	Topiramate Zonisamide

### 1.14.3. Cas particuliers

#### 1.14.3.1. Femmes en âge de procréer et femmes enceintes :

- Stabiliser l'épilepsie avant d'envisager une grossesse
- La fréquence des crises augmente durant la grossesse
- Risque **tératogène** associé à certains antiépileptiques (Valproate, Carbamazepine)
- Augmente avec la dose
- Retard de croissance mentale chez les enfants exposés in utero

- **Femme allaitante** : considérer au cas par cas
- Risques de troubles cognitifs pour l'enfant

Faible passage dans le lait maternel	Passage moyen dans le lait maternel	Fort passage dans le lait maternel
Valproate de sodium Phénytoïne	Carbamazépine Phénobarbital	Primidone, Ethosuximide Lamotrigine Oxcarbazépine Levetiracetam Gabapentine Topiramate Zonisamide

### 1.14.3.2. Enfants :

- Cerveau en pleine croissance
- Possibilité d'atteintes cognitives / retards de croissance
- Distinguer l'épilepsie généralisée et partielle
- Distinguer la forme idiopathique et secondaire
- L'enfant peut changer de type d'épilepsie
- Il faut donc :
  - Eviter la polythérapie
  - Ne traiter que les formes à répétition
  - Suivre l'enfant sur le plan de la croissance mentale
  - Certaines molécules sont à éviter : phénobarbital

### 1.15. Pharmacocinétique des principaux antiépileptiques :

Molécule	Absorption			Liaison protéique (% lié)	Élimination		
	F (%)	T <sub>pic</sub> (h)	V <sub>d</sub> (L/kg)		T <sub>1/2</sub> (h)	Excrétion rénale (%)	Métabolite actif
Carbamazépine	75–85	1–5 (admin chron.)	0.8–1.6	70–78	24–45 (unique), 8–24 (chronique)	<1	Oui
Diazépam	90	1–2	1–2	96	20–95	2	Oui
Clonazépam	80–90	1–2	2.1–4.3	80–90	19–40	2	–
Gabapentin	51–59	2–3	57.7	0	5–7	100	Non
Lamotrigine	100	2–3	0.92–1.22	55	24–35 (induit son propre métabolisme)	<10	Non
Ethosuximide	90–95	3–7	0.6–0.9	0	20–60	10–20	Non
Phénobarbital	95–100	1–3	0.6	40–50	50–144	20–40	Non
Phénytoïne	85–95	4–7	0.5–0.7	90–95	9–40 (cinétique non linéaire)	<5	Non
Primidone	90–100	1–3	0.4–1.1	20–30	3–19	40	Oui
Valproate sodique	100	0.5–1.0	0.1–0.5	88–92	7–17	<5	No
Vigabatrin	60–80	2	0.6–1.0	0	5–7	100	No
Zonisamide	100	2–4	1.1–1.7	40	52–69	30	Oui

F, Biodisponib.; T<sub>pic</sub> temps pour le pic V<sub>d</sub>, volume de distribution.

### 1.16. Suivi du traitement

- Le suivi est essentiel pour la traitement chronique
- Il vise à évaluer l'efficacité ainsi que les effets indésirables qui dépendent de la posologie
- Très important au début du traitement afin:
  - D'établir la bonne posologie
  - Assurer le bon suivi et l'observance
- Se fait par la mesure des taux sériques de l'antiépileptique et de l'interprétation pharmacocinétique
- Le dosage est important pour la Carbamazépine et la Phénytoïne et moins utile pour le reste des antiépileptiques
- Il consiste également en l'établissement des effets indésirables observés
  
- Le suivi est indiqué :
  - Au début du traitement
  - Si le contrôle des crises est insuffisant
  - En cas de suspicion de toxicité (surdosage)
  - En cas de suspicion de mauvaise observance
  - Pour évaluer la survenue des interactions
  - Lors du changement de molécule
  - En cas de grossesse

### 1.17. Effets indésirables (Liste non exhaustive)

Molécule	Principaux effets indésirables
Valproate de sodium / acide valproïque	Hépatopathies, thrombopénies, prise de poids, perte de cheveux, tremblement d'attitude,
Carbamazépine	Vertiges, céphalées, ataxie, somnolence, fatigue,
Clobazam / Clonazepam / Diazepam	Amnésie antérograde, troubles du comportement, modification de la conscience, dépendance physique et psychique
Eslicarbazépine	Hyponatrémie, appétit diminué, insomnie, sensation vertigineuse
Ethosuximide	Leucopénie, agranulocytose, pancytopenie, anémie aplasique
Phénobarbital	Somnolence, ralentissement cognitif, trouble de la coordination et de l'équilibre
Prégabaline	Augmentation de l'appétit, humeur euphorique, confusion, irritabilité
Phénytoïne	Hypertrophie gingivale, troubles visuels, nausée, ataxie

### 1.18. Suspension et arrêt du traitement

- A considérer chez les patients n'ayant plus fait de crises pendant une période considérable

- L'arrêt ne garantit pas la sécurité ou l'absence de rechute (40% de rechutes chez des patients n'ayant pas fait de crises pendant 2 années consécutives)
- Le risque de rechute diminue avec la durée de la période sans crises
- Règles à respecter :
  - Arrêt progressif selon la molécule
  - Arrêter une seule molécule à la fois
  - Expliquer au patient les risques, les bénéfices et les conséquences (les rechutes sont souvent plus compliquées à gérer que l'état initial)

### 1.19. Résistance et échec des traitements

- Certaines épilepsies résistent à des associations médicamenteuses impliquant divers mécanismes
- Cette résistance se manifeste au niveau du cerveau et des foyers épileptogènes
- Il s'agirait de mécanismes cellulaires faisant sortir la molécule par efflux (transporteurs)
- L'échec du traitement de l'épilepsie peut être imputé à :
  - Une dose insuffisante (limitée par la tolérance)
  - L'association utilisée d'emblée
  - Mauvais diagnostic (erroné)
  - Surdosage de médicament inefficace
  - Médicament inadapté au type de crise
  - Arrêt du traitement mal évalué
  - Non réévaluation du traitement par rapport à l'évolution du patient
  - Non implication active du patient dans son traitement

### 1.20. Interactions médicamenteuses (Liste non exhaustive)

Molécule affectée	Niveau plasmatique	Molécules impliquées	Mécanisme possible
<b>Carbamazépine</b>	Augmenté	Valproate de sodium	Inhibition enzymatique
	Diminué	Erythromycine Isoniazide Phénytoïne, Phénobarbital	Induction enzymatique
<b>Ethosuximide</b>	Augmenté	Valproate de sodium	Inhibition enzymatique
	Diminué	Carbamazépine	Induction enzymatique
<b>Lamotrigine</b>	Augmenté	Valproate de sodium	Inhibition enzymatique
	Diminué	Phénytoïne, Carbamazépine	Induction enzymatique
<b>Phénobarbital</b>	Augmenté	Valproate de sodium	Inhibition enzymatique
	Diminué	Rifampicine	Induction enzymatique
<b>Phénytoïne</b>	Augmenté	Valproate de sodium	Inhibition enzymatique
	Diminué	Chloramphenicole	Induction enzymatique
		Isoniazide	Baisse de l'excrétion tubulaire
		Disulfiram	
		Fluconazole	
		Amiodarone	
		Fluoxétine	
		Phénobarbital	
		Carbamazépine	
		Rifampicine	
	Furosémide		
<b>Valproate de sodium</b>	Augmenté	Salicylates	Compétition au niv. prot. plasm

## 2. Maladie de Parkinson

### 2.1. Définition

- Maladie neurodégénérative
- Touche principalement les sujets âgés (>65 ans)
- Symptômes spécifiques

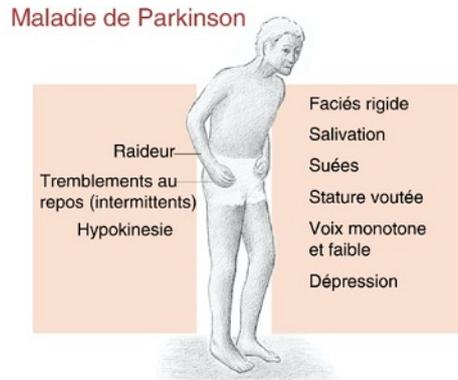


Figure 6 Illustration d'un sujet atteint de la maladie de Parkinson

### 2.2. Clinique

- Les patients sont affectés sur deux plans:

#### 2.2.1. Aspect moteur

- Dyskinésie ou bradykinésie : difficulté d'initiation des mouvements volontaires
- Tremblement de repos
- Rigidité et instabilité staturale
- Mouvements saccadés

#### 2.2.2. Aspect non moteur

- Troubles du SNA
- Troubles psychiques : paranoïa, dépression, hallucinations

### 2.3. Etiologie

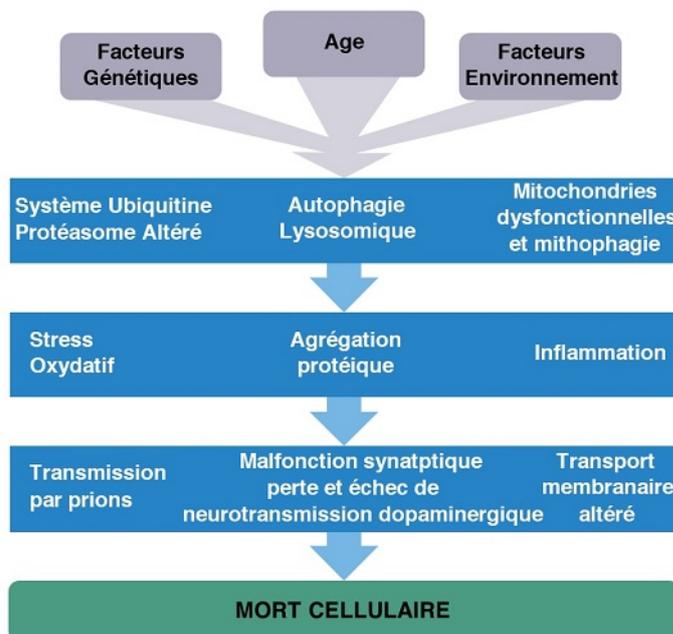


Figure 7 Causes et mécanismes de la perte neuronale dans la maladie de Parkinson

## 2.4. Physiopathologie (Rappel)

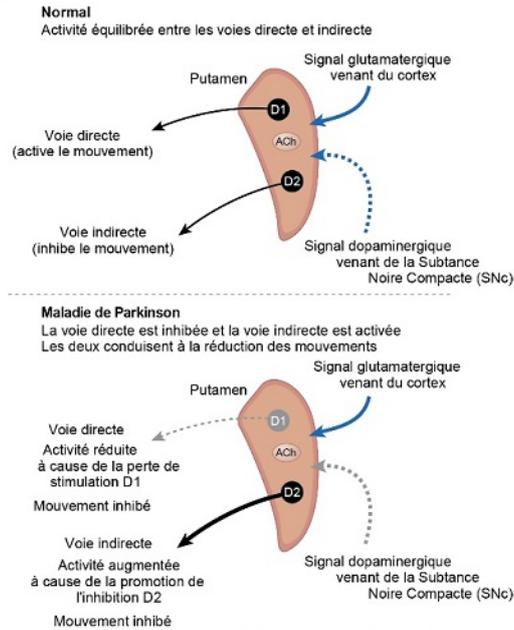


Figure 8 Neurones impliqués dans la maladie de Parkinson

- Le contrôle se fait par deux mécanismes :
  - La voie directe active le mouvement
  - La voie indirecte l'inhibe
  - Dans la maladie de parkinson, il y a un déséquilibre en faveur de l'inhibition

## 2.5. Principes du traitement

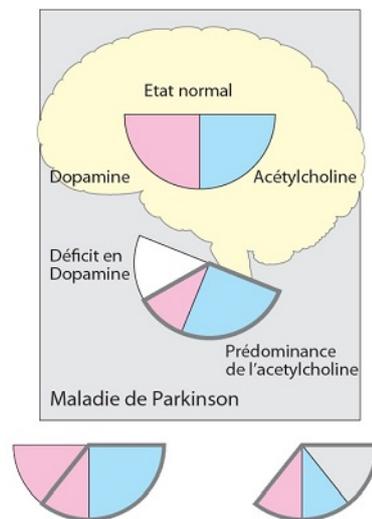


Figure 9 Déséquilibre neuronal dans maladie de Parkinson

- L'augmentation de l'activité dopaminergique subsistante de la liaison entre la substance noire et le striatum (A gauche)
- Diminution de l'activité cholinergique au niveau du striatum (Approche souvent abandonnée à cause des effets indésirables – A droite)

## 2.6. Traitement de la maladie

- Le traitement est *entièrement symptomatique*
- Pas de médicaments contrôlant la maladie ou possédant des propriétés neuro protectrices
- La lévodopa reste le traitement de choix, mais elle présente un certain nombre de complications qui font qu'elle n'est pas utilisée de manière systématique
- Il faut prendre en compte que la maladie va en s'aggravant
- Le traitement mettant en place les mécanismes physiologiques va en perdant de l'efficacité, il en va de même pour tous les autres
- La nécessité de traiter la maladie dépend du degré de gravité et d'handicap
- L'instauration du traitement est toujours progressive

## 2.7. Classes pharmacothérapeutiques

- Il existe trois principales approches (Dites majeures)
- Le traitement par la L-DOPA
- Les agonistes dopaminergiques:
  - Ergotés : Bromocriptine; Pergolide; Lisuride; Cabergoline
  - Non ergotés: Piribédil; Ropinirole; Pramipexole; Rotigotine
- Les inhibiteurs de la Mono Amino Oxydase (IMAO):
  - Sélégiline et Résagiline
- Il existe également des traitements adjuvants:
- Apomorphine
- Inhibiteurs de la Catéchol O-Methyl Tranférase (COMT)
- Amantadine

### Avantages et inconvénients des agents dopaminergiques sur la maladie de Parkinson

	Lévodopa	Agonistes dopaminergiques	IMAO
<b>Motricité</b>	Amélioration nette	Amélioration moindre	Amélioration moindre
<b>Activités quotidiennes</b>	Amélioration nette	Amélioration moindre	Amélioration moindre
<b>Complications motrices</b>	Fréquentes	Peu fréquentes	Peu fréquentes
<b>Effets indésirables</b>	Peu d'effets spécifiques	Effets spécifiques	Peu d'effets spécifiques

### 2.7.1. Lévodopa

#### 2.7.1.1. Avantages

- Médicament de référence, très efficace sur la maladie
- Permet de restaurer une mobilité normale

#### 2.7.1.2. Inconvénients

- Perte d'efficacité avec le temps
- Effet on/off

- Accélère la dégénérescence neuronale (!)
- Inutile sur les stades avancés de la maladie
- Effets indésirables périphériques quand employée seule

### 2.7.1.3. Cinétique

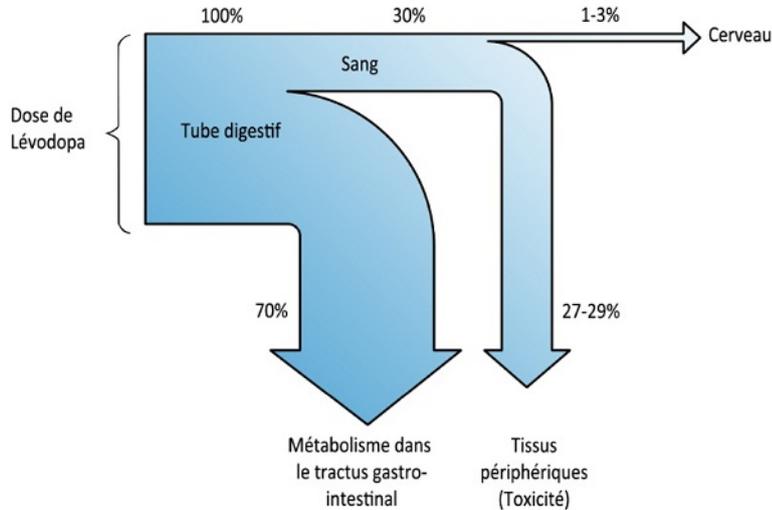


Figure 10 Pharmacocinétique de la L-DOPA administrée seule

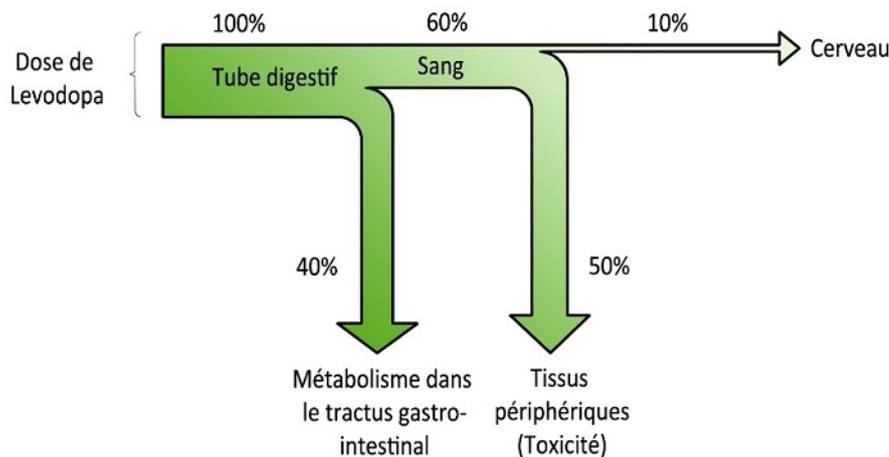


Figure 11 Pharmacocinétique de la L-DOPA associée au Carbidopa ou au Benzerazide

### 2.7.2. Agonistes dopaminergiques

- Actifs même en cas de dégénérescence des neurones dopaminergiques
- Action plus prolongée que la L-DOPA (8 à 24 heures contre 6 à 8 heures pour la L-DOPA)
- Efficacité limitée dans le temps (3 ans en moyenne)
- Effets indésirables psychiques : confusion, hallucinations
- La cinétique, bien que différente entre les molécules n'a pas d'impact sur la réponse du patient

### 2.8. Utilisation clinique des traitements

- Règle à adopter pour toutes les classes :
- Commencer avec la plus faible dose active

- Augmenter la posologie en fonction de l'évolution de la maladie et des effets indésirables
- Privilégier la monothérapie quand c'est possible
- Adapter la prescription en fonction de l'amélioration clinique

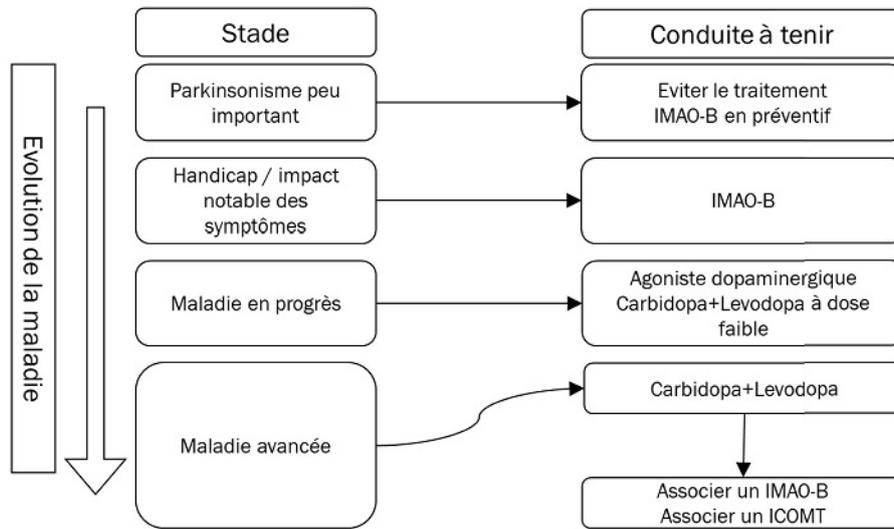


Figure 12 Evolution du traitement en fonction de la maladie

### 2.8.1. Adaptation posologique de la LDOPA

- Débuter le traitement par 50 mg de L- dopa 3 à 4 fois par jour
- Augmenter progressivement la posologie par palier de ½ comprimé tous les 1 à 2 jours jusqu'à atteinte de la posologie optimale de 400- 700 mg/j.
- Prendre la L- dopa à jeun (30 minutes avant le repas) ou avec peu de nourriture (pauvre en protéines)
- L'apparition de mouvements anormaux signe un surdosage.
- La persistance de rigidité et d'akinésie est synonyme de posologie insuffisante.
- Les fluctuations d'efficacité de type fin de dose :
  - Fractionner les prises au cours de la journée ou utiliser les formes galéniques à libération prolongée
  - Associer d'autres médicaments (ICOMT, IMAOB, agoniste dopaminergique)
  -

### 2.8.2. Adaptation posologique des agonistes dopaminergiques

- Démarrer avec une petite dose
- Augmenter la posologie très progressivement par paliers de 1 comprimé tous les 2 jours à une semaine
- Fractionner en 3 prises quotidiennes au milieu des repas.
- Si l'effet n'est pas atteint changer de molécule dans la classe.
- L'apparition d'épanchements pleuraux et de fibroses rétropéritonéales au long cours, **nécessite l'arrêt du traitement**
- Une **réduction** posologique s'impose en cas de **détérioration mentale** ou affections cardiovasculaires sévères

### 2.8.3. Choix des classes

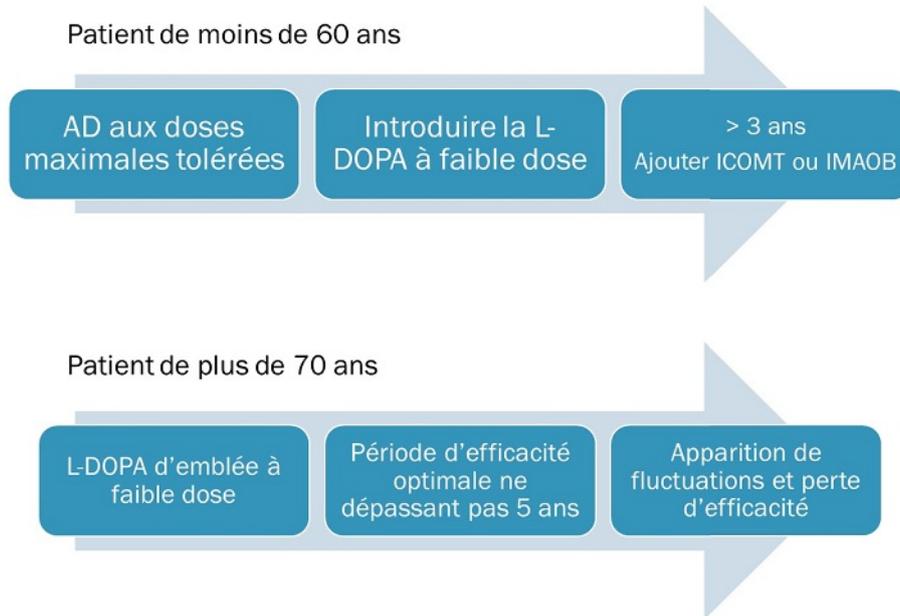


Figure 13 Traitement de la maladie de Parkinson en fonction de l'âge