

Antiépileptiques

I-Définition des antiépileptiques:

Les antiépileptiques sont des médicaments capables d'empêcher l'apparition des crises convulsives et des autres manifestations de l'épilepsie humaine, à des doses qui n'entraînent pas la sédation totale du SNC. Cette médiation est suspensive des crises mais non curative.

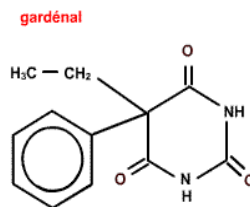
II- Etude des antiépileptiques:

Si on classe les antiépileptiques par génération selon l'ordre d'apparition, on peut distinguer 4 catégories :

I- les antiépileptiques de 1^{ère} génération:

A-Les barbituriques

Chef de file: **phénobarbital Gardenal* (1912)**



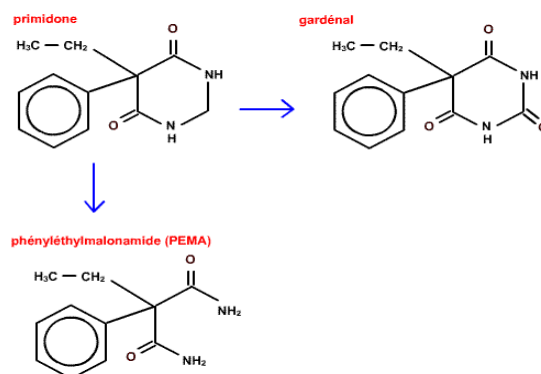
Acide 5-phényl-5 éthyl barbiturique

Ou phényléthylmalonylurée

Phénobarbital (DCI)

-Désoxybarbituriques : primidone :

Prodrogue du phénobarbital, possède des effets antiépileptiques avant qu'elle ne subisse son métabolisme



-Relation structure activité:

-l'activité anticonvulsivante maximum est obtenue lorsqu'une substitution en position 5 est un groupement phényle

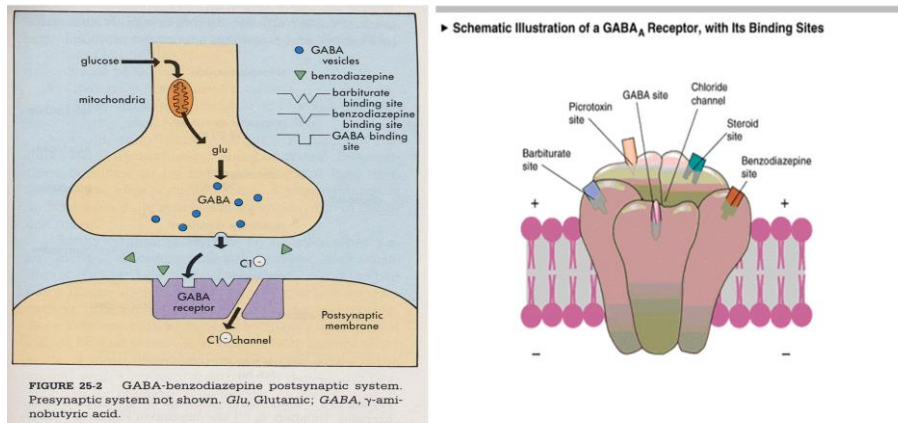
-Le dérivé 5,5 diphenyle barbiturique a une activité antiépileptique moindre que le phénobarbital

-mécanisme d'action :

Le phénobarbital se fixe dans tout le SNC, seuls le cervelet et la moelle ne sont pas atteints.

Renforce l'inhibition synaptique par l'intermédiaire d'une action sur les récepteurs GABA en rendant ce dernier plus accessible à son ligand.

**mécanisme d'action du Phénobarbital
Gardenal*:**

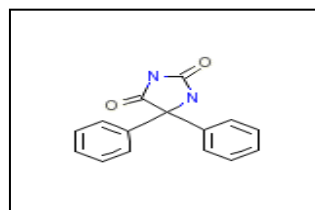


barbituriques: prolonge l'ouverture du canal chlore

-Indication: toutes les formes d'épilepsie à l'exception des absences typiques son efficacité est particulièrement nette dans les crises généralisées tonico-clonique

B-Les Hydantoïne

-Phénytoïne dihydant* (1938):



5,5- diphenyl hydantoïne

-Relation structure activité:

-une substitution en 5 par un phényl ou un autre substituant de nature aromatique semble essentiel pour conférer à la molécule une activité antiépileptique.

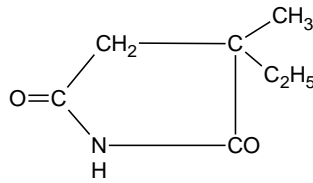
-des substitants alkyls en 5 contribuent à un effet sédatif qui est absent chez la phénytoïne.

-mécanisme d'action : la phénytoïne bloque les canaux Na⁺voltage dépendant (effet stabilisateur des membranes cellulaires).

II- antiépileptiques de deuxième génération :

A-Les succinimides

-Ethosuximide Zarontin*(1962):



α -éthyl α -méthylsuccinimide

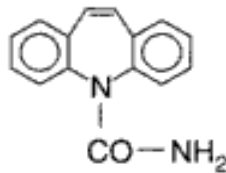
Ethosuximide (D.C)

(Zarontin, N.D)

-**Relation structure activité de la famille des succinimides:** l'activité est portée par les substituants alkyls.

-**Mode d'action:** l'éthosuximide inhibe le courant calcique voltage-dépendant Ca^{++} « T » au niveau thalamique

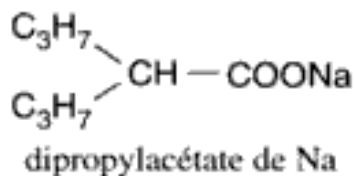
B-Iminostilbènes



Carbamazépine Tegretol * (1964):

Structure chimique et mécanisme d'action :(Voir dibenzaépine)

C-Valproate de Na+ (1967):



-**Relation structure activité:**

-c'est un acide carboxylique simplement ramifié

-La ramification est responsable de l'activité.

-Lorsque le nombre de carbones augmente jusqu'à 9, les propriétés sédatives deviennent importantes.

-les acides à chaînes non ramifiées n'ont pratiquement pas d'effets.

-l'amide de l'acide valproïque est 2 fois plus actif que la molécule mère.

-mécanisme d'action : L'acide valproïque, antiépileptique mixte:

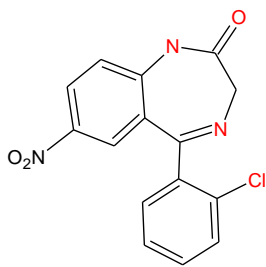
-inhibe l'entrée de sodium dans la cellule par les canaux sodium voltage-dépendants

- favorise l'entrée de chlorure par effet GABA-mimétique.

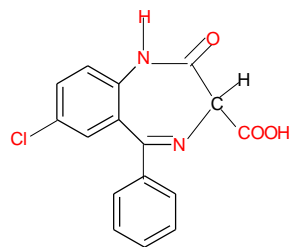
D-Les benzodiazépines:

-Les BZDs sont utilisés initialement pour leurs propriétés anxiolytiques et sédatives.

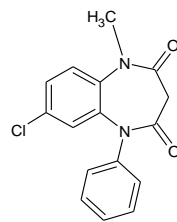
-beaucoup de BZD ont des propriétés anticonvulsivants mais seulement 4 molécules sont utilisées dans le traitement de l'épilepsie:



Clonazépam



Clorazépam Tranxène



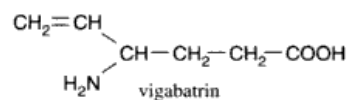
Clobazam Urbanyl*



Diazepam
(Valium)

III- Les nouvelles molécules antiépileptiques:

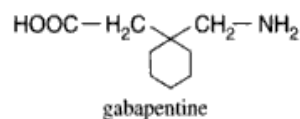
A-Vigabatrin sabril* liste I :



4-amino 4-vinyl butyrique, c'est un dérivé analogue structural du GABA correspondant à un reste vinyl en γ par rapport à la fonction acide carboxylique.

-Mode d'action : inhibition de la GABA transaminase.

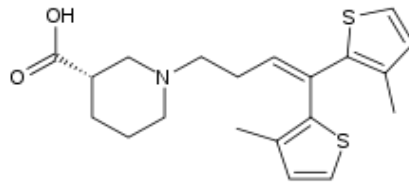
B-Gabapentine Neurontin* :



Structure apparentée au GABA

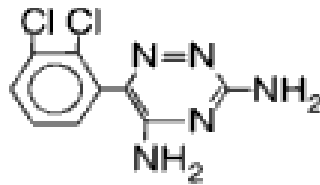
-Mode d'action: c'est un activateur des récepteurs du GABA au niveau cérébral

C-Tiagabine gabitril* :



-Mode d'action: diminution de la recapture du GABA.

D-Lamotrigine lamictal* :

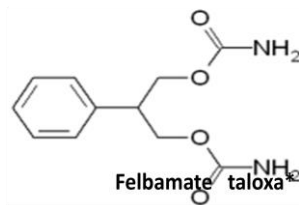
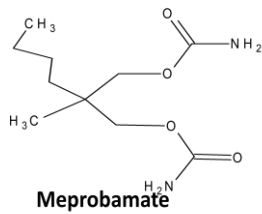


-Relation structure activité:

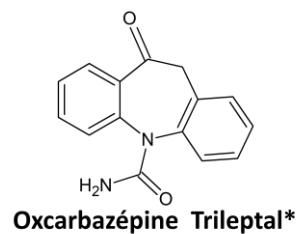
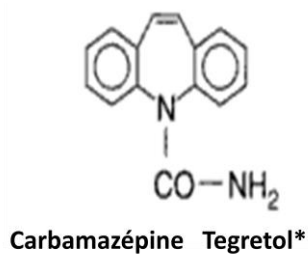
- Il s'agit d'un antiépileptique récent.

-c'est la présence d'hétérocycle qui semble être responsable de l'activité anticonvulsivant.

E-Felbamate taloxa* :



F-Oxcarbazépine Trileptal* :



C'est un dérivé de la carbamazépine son principal intérêt par rapport a la carbamazépine c'est qu'il entraîne moins d'interaction médicamenteuses car elle est rapidement métabolisée en dérivé mono hydroxylé(MHD) actif.