

V. PRISE EN CHARGE

La prise en charge globale des épilepsies est multidisciplinaire et fait appel à plusieurs aspects incluant les médicaments antiépileptiques, la chirurgie des épilepsies et la prise en charge psychosociale. Elle dépend non seulement de la disponibilité, du rôle et de l'implication des professionnels de santé et des associations de patients d'une part et d'autre part de la disponibilité des médicaments. Sous l'égide de la LICE et l'OMS, des déclarations d'élaborer des stratégies de prise en compte de l'épilepsie comme un problème de santé publique ont été énoncés.

Des objectifs ont été énoncés dans le sens de renforcer les systèmes de soins de santé primaires, la disponibilité des techniques diagnostiques, d'augmenter le nombre de spécialistes, les MAE et les traitements chirurgicaux. [25,112]. Il en ressort que la prise en charge reste loin des objectifs énoncés. [24, 25,80]. En plus il existe une inégale répartition en fonction des revenus des populations, avec des résultats alarmants dans des pays en voie de développement [25]. Les problèmes rencontrés par le personnel de santé et les patients sont identiques même s'ils sont de proportions différentes: faible connaissance de la maladie et stigmatisation, manque de personnel, de médicaments et d'infrastructure de soins [24,112].

V.1. Traitement médical

Le but du traitement antiépileptique est de prévenir la survenue des crises, prévenir ou réduire les effets secondaires et interactions médicamenteuses, améliorer la qualité de vie et assurer la satisfaction des patients [96]. Bien choisir et prescrire les médicaments antiépileptiques, après une certitude du diagnostic basée sur des bases électrocliniques [108,115].

La mise en route du traitement comporte : le choix du traitement, la prescription correcte, la surveillance adaptée de la tolérance et de l'efficacité,

l'évaluation de l'observance et son amélioration si nécessaire et enfin la réduction totale ou partielle du traitement [12].

– **Les différents types de médicaments**

a) LE PHENOBARBITAL

Il est commercialisé sous le nom de gardénal*

Présentations : comprimés 10 mg, 50 mg, 100mg, formes injectables 40, 200mg
solution buvable : 1mg/goutte

Posologie :

- voie orale : adulte : 2 à 3mg/kg/jour enfant : 3 à 4mg/kg/jour (En une prise unique vespérale)
- voie injectable : (sous cutanée ou intramusculaire) : Adulte : 1 à 2 ampoules à 200mg/jour Enfant : de 12 à 30 mois 10 à 20 mg/jour

De 30 mois à 15 ans : 20 à 40 mg/jour

Indications : le phénobarbital est actif dans toutes les formes d'épilepsie à l'exception des absences typiques.

Effets indésirables : éruption cutanées allergiques, sédation chez l'adulte et l'excitation chez l'enfant, lors des traitements chroniques (altérations des fonctions cognitives, algodystrophies, ostéomalacie, maladie de Dupuytren).

b) LA PHENYTOINE

Elle est commercialisée sous le nom de : Dihydan* (sous forme de comprimés de 100mg et Dilatran* (sous forme injectable)

Posologie : adulte : 3 à 5mg/kg/jour, enfant : 5 à 8mg/kg/jour en une ou deux prises.

Indications : les crises partielles, crises secondairement généralisées à l'exception des absences typiques.

Effets indésirables : hypertonie gingivale, altération des fonctions cognitives neuropathie périphérique, atteinte cérébelleuse irréversible.

c) LA CARBAMAZEPINE

Elle est commercialisé sous le nom de tegrétol* sous forme comprimés 200mg, LP200 et 400mg, suspension buvable 100mg/5ml

Posologie : adulte : 10 à 20mg/kg/jour en une ou deux prises

Enfant : 20 à 25mg/kg/jour en deux ou trois prises

Indications : crises partielles, crises généralisées tonico-cloniques primaires ou secondaires sauf les absences et les crises myocloniques

Effets indésirables : Ils sont moins fréquents et le plus souvent mineur à type de : réaction d'idiosyncrasie et d'hypersensibilité, phénomènes dose-dépendant (somnolence, vertige).

d) LE VALPROATE DE SODIUM

Il est commercialisé sous le nom de Dépakine* sous formes : comprimés gastrorésistants de 200 et 500mg, 500mg LP, solution buvable 200mg/ml, sirop 200mg/cuillère-mesure, Ampoule injectable de 400mg/ml

Posologie : elle est progressive en une ou deux prises, adulte = 20mg/kg/jour,

Enfant = 20 à 30mg/kg/jour

Indication : crises partielles, crises généralisées tonico-cloniques primaires ou secondaires, absences typiques ou atypiques, crises myocloniques

Effets indésirables : hépatites aiguës, troubles de la coagulation (thrombopénie)

Pancréatite aiguës, troubles digestifs.

e) **BENZODIAZEPINES**

Indications : elles restent les médicaments de l'urgence, utilisés pour juguler les convulsions fébriles, les crises prolongées et les états de mal, traitement chronique des épilepsies, crises partielles complexes

Présentations : **diazépam : valium*** : En solution buvable 10mg/30gouttes, comprimés dosés à 10-5-2mg, ampoules injectables 10mg, sirop 2mg/5ml, 5mg/kg/jour.

Clonazépam : Rivotril* : Comprimés dosés à 2mg, ampoules injectables 1mg, solution buvable 1 mg/10gouttes,

Posologie : formes orales : à dose très progressive (chez l'enfant, le nourrisson, l'adulte à raison de 0,1/kg/jour

Formes injectables : en IV lente, adulte de plus de 15 ans = 1 ampoule renouvelable 4-6 fois, enfant 1 1/4 à 1/2 ampoule.

Clobazepam : urbanyl *: gélules dosées à 5mg, comprimés dosés à 20-10mg

Posologie : chez l'adulte : 0,5mg/kg/j, chez l'enfant : 1mg/kg/j.

f) **Les nouveaux médicaments antiépileptiques**

Communément appelés médicaments de la troisième génération

– **L'OXCARBAZEPINE :**

Commercialisé sous le nom de Trileptal sous forme : comprimés 150, 300, 600mg

Posologie : 10 à 30mg/kg/jour chez l'adulte, 10 à 45 mg/kg/jour chez l'enfant

Indications : les crises partielles.

– **Les autres médicaments de la 3^{ème} génération :**

Topiramate ; Tiagabine ; Gabapentin ; Stiripentol ; Zonisamide ; Levetiracetam ; Lamotrigine ; Progabide ;

V.2. Traitement chirurgical

C'est un traitement d'exception, il s'adresse aux épilepsies rebelles au traitement médical et qui compromettent soit le pronostic vital en raison de la répétition des états de mal, soit l'adaptation socio-familiale du malade en raison de la grande fréquence des crises. Ce traitement repose sur la mise en évidence d'un foyer cortical bien localisé. Grâce aux progrès des techniques d'exploration cérébrale qui localisent le foyer épileptogène à exciser, le traitement chirurgical des épilepsies connaît actuellement un regain d'intérêt. Un geste de chirurgie fonctionnelle des crises peut être réalisé en l'absence de lésion démontrée par le scanner X ou l'IRM.

Diverses techniques existent : les unes sont curatives, les autres sont palliatives.

V.3. Stimulation Vagale

C'est la stimulation électrique chronique (toutes les 5 mn) du nerf vague à haute fréquence à l'aide d'un dispositif implanté sous la peau du thorax. Une fois bien réglé, l'appareil fonctionne automatiquement. Mais ce procédé nécessite des réglages assez longs entre 12 et 18 mois. L'implant est indiqué

dans le cas des crises qui ne peuvent être maîtrisées par les traitements médicaux et chirurgicaux, indique Degiorgio dans un communiqué publié par l'AES (American Epilepsy Society). Le stimulateur est un boîtier (5 cm de diamètre) contenant un fil conducteur (électrode) que l'on enroule autour du nerf vague. Il est implanté chirurgicalement sous la clavicule gauche. Les impulsions qu'il génère vont atteindre les différentes régions cérébrales et agir sur les foyers de l'épilepsie. Elle est limitée par le peu de connaissance sur le mécanisme d'action, l'efficacité et la tolérance au long cours [105].

V.4. Stratégies thérapeutiques

***Quand et comment débiter un traitement antiépileptique [30] :**

Il faut avoir la certitude du diagnostic d'épilepsie. Il ne faut pas prescrire un traitement sur la seule base d'un E.E.G perturbé. La recommandation sur l'identification de la cause de la crise avant de mettre en route le traitement a été proposé Dumas et Giordano [30]. Dans cette démarche diagnostique, il faut s'appuyer sur l'E.E.G et éventuellement sur les explorations neuroradiologiques par scanner et I.R.M.

La sélection du médicament dit de première intention reste du seul choix du médecin.

Le choix doit être porté sur le médicament qui paraîtra le plus approprié au type de crise du patient en tenant compte de la toxicité, de l'environnement psychosocial, de la profession et de l'âge du patient et ici en Afrique des moyens financière du patient [30].

*** Les antis épileptiques d'appoint :**

BENZODIAZEPINES

Les Benzodiazépines ont un effet antiépileptique majeur et immédiat sur tous les types de crise [65].

Des phénomènes de tolérance (épuisement de l'effet antiépileptique) apparaissent après quelques semaines dans près de la moitié des cas. De plus une dépendance (recrudescence des crises lors du sevrage) est fréquent, rendant difficile l'arrêt du traitement. Pour ces raisons l'emploi des benzodiazépines reste limité dans le traitement chronique des épilepsies [105].

V.5. Surveillance et arrêt du traitement

Il est important de revoir le malade assez rapidement après l'instauration du traitement (un mois environ), de manière à dépister d'éventuels effets secondaires, parfois mineurs et passagers mais qui risque de faire arrêter intempestivement le traitement. Par ailleurs, ce laps de temps permet de se faire une idée sur l'efficacité de la thérapie. Ensuite si le patient paraît correctement équilibré par son traitement, un contrôle une à deux fois par an sera effectué. [23].

En cas de persistance des crises, les consultations doivent être plus fréquentes. Cette persistance peut avoir des causes diverses : une prescription médicale irrégulièrement suivie d'une étourderie, le refus du malade, un traitement mal expliqué. Il peut également s'agir d'une posologie inadéquate entraînant un taux sanguin insuffisant.

La persistance des crises malgré une posologie adéquate peut conduire à deux attitudes : Substitution de médicaments ou adjonction d'un autre médicament. Dans la mesure du possible la monothérapie paraît préférable.

Après 2 à 3 années sans crise, l'interruption du traitement peut se discuter. Mais cet arrêt dépend de la maladie sous-jacente, des malades et des médecins. Il doit être lent et dégressif et, dans tous les cas, ne se décider qu'après appréciation des facteurs de risques. Il faut diminuer la posologie, puis les délais de prise. La durée moyenne d'un traitement antiépileptique, correctement suivi varie de 2 à 12 ans. Toutefois, il y'a des cas où l'arrêt est impossible. Il faut bien surveiller la clinique (fréquence des crises et manifestations indésirables éventuelles, notamment dermato, amnésiques, psycho-comportementales, digestives, etc.). Et aussi la biologie (NFS, bilan hépatique, rénal, enzymes cellulaires glycémie, entre autres).

Les facteurs de mauvais pronostic sont :

- Le nombre de crise avant le début du traitement ;
- L'atteinte cérébrale organique patente ;
- Le déficit neurologique et/ou psychologique et permanent ;
- L'anomalie électroencéphalographique sévère.

CHAPITRE II : GENERALITES SUR L'HAPTOGLOBINE

I. DEFINITION

L'haptoglobine (Hp) est une glycoprotéine dont la concentration plasmatique augmente dans les syndromes inflammatoires et diminue au cours des hémolyses. Comme son nom l'indique (haptein = bind = fixer), son rôle est de fixer l'hémoglobine libérée lors d'épisodes hémolytiques. Elle a été découverte en 1938 par Polonovski et Jayle [89], puis Smithies découvrit plus tard ses variants génétiques [100]. L'Hp est synthétisée par le foie et fixe avec une grande affinité l'hémoglobine libre (Hb) pour former un complexe stable (Hp-Hb) [74]. Ce dernier peut se former aussi bien *in vivo* qu'*in vitro* et possède une activité peroxydasique [54]. La formation de ce complexe et son élimination grâce à sa fixation sur le récepteur CD163 des monocytes macrophages [59,43] permet de prévenir la perte de fer et les dommages causés par le fer au niveau du parenchyme rénal [11,66]. L'Hp a été décrite comme un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines et de ce fait possède une action anti-inflammatoire [55,57]. C'est une protéine présente chez tous les mammifères, mais son polymorphisme n'a été retrouvé que chez l'homme [11]. Trois phénotypes majeurs de l'Hp ont été identifiés par électrophorèse sur gel d'amidon et dénommés : Hp 1-1, Hp 2-1, et Hp 2-2 [100,101]. Les phénotypes d'Hp présentent des différences sur le plan structural en rapport avec d'importantes différences fonctionnelles [10,62]. Ces activités biologiques différentes liées au polymorphisme de l'Hp sont en relation avec de pertinentes conséquences cliniques, notamment sur le plan infectieux et la stratification des risques cardiovasculaires [6,22].

II. STRUCTURE DE L'HAPTOGLOBINE

II.1. Structure primaire et secondaire

L'haptoglobine est un tétramère de quatre chaînes polypeptidiques : deux chaînes β et deux chaînes α reliées entre elles par des ponts disulfures. Deux types de chaînes α ont été décrits : les chaînes $\alpha 1$ et les chaînes $\alpha 2$.

Les chaînes $\alpha 1$ sont des polypeptides formés de 83 acides aminés comportant un pont disulfure intra chaîne en position 34-68 et des ponts disulfures inter chaînes α en position 15 ($\alpha 15$ - $\alpha 15$) et en position 72 ($\alpha 72$ - $\beta 105$). La chaîne $\alpha 1$ présente 2 sous-types notés suivant leur mobilité électrophorétique $\alpha 1F$ et $\alpha 1S$ (F pour fast et S pour slow). Les sous-types $\alpha 1F$ et $\alpha 1S$ diffèrent seulement par un acide aminé : la lysine en position 54 de la chaîne $\alpha 1F$ est remplacée par l'acide glutamique au niveau de la chaîne $\alpha 1S$ par le biais d'une mutation intervenue au niveau du gène Hp1 [100]. Cette différence concernant l'acide aminé en position 54 est responsable de la différence de mobilité électrophorétique par Maeda en 1991. Les chaînes $\alpha 2$ sont constituées d'une chaîne polypeptidique de 142 acides aminés comportant deux ponts disulfures intra chaînes en positions 34-68 et 93-127 et une liaison disulfure inter chaîne α - β en position 131 ($\alpha 131$ - $\beta 105$). Elles comportent en plus deux résidus cystéinyles en position 15 et 74 pouvant former des ponts disulfures entre les chaînes α . La présence de ponts disulfures a pour conséquence la formation de polymères de hauts poids moléculaires, linéaires pour le phénotype Hp 2-1 et circulaires pour le phénotype Hp 2-2 [10,117].

II.2. Conformation moléculaire

Sur le plan conformationnel, Wacks a montré en 1969 que l'haptoglobine ne possède pas de structure en hélice α et n'est formée apparemment que de feuillets β ; l'ensemble formant une masse ellipsoïdale de demi-axes $a = 14 \text{ \AA}$ et $b = 56 \text{ \AA}$ et ayant un volume d'environ $165000 \pm 20000 \text{ \AA}^3$ [91]. Grâce à la

microscopie électronique à transformation, l'équipe de Wejmann a proposé en 1984 une forme de prince avec deux têtes sphériques: les chaînes connectées à un nœud central formé par les chaînes α . La longueur de la molécule est de 124 ± 8 Å [118].

II.3. Analogies structurales avec d'autres protéines :

Sur le plan de la structure primaire, plusieurs auteurs ont rapporté une analogie structurale entre la chaîne β de l'Hp et la famille des sérines protéases, groupe d'enzymes protéolytiques incluant la trypsine, la chymotrypsine, la thrombine, la plasmine, l'élastase et quelques facteurs du complément [4,60]. Ainsi, les acides aminés en position 57 (His) et 195 (Ser) nécessaires à l'activité des sérines protéases sont remplacés dans la chaîne β par une lysine et une alanine, respectivement [4,60]. A côté de la perte de l'activité protéolytique par l'haptoglobine au cours de l'évolution, la chaîne β de cette protéine a acquis la capacité de fixation de l'hémoglobine [27,62]. De même, une homologie portant sur 25 % d'acides aminés a été trouvée entre la chaîne $\alpha 1$ de l'haptoglobine et deux peptides activateurs des sérines protéases au niveau du domaine "Kringel" de la thrombine et de la plasmine [60]. Des homologies entre la Chaîne β de l'Hp et la lectine concanavaline A des plantes d'une part, et entre la chaîne α et les chaînes légères des immunoglobulines, d'autre part, ont été également rapportées [9,60].