

*"Aspects pharmaco-cliniques de l'usage des médicaments antiépileptiques chez 60 patients épileptiques suivis au service de Neurologie du CHU du Point G"*

*Thèse de Pharmacie  
FAPH 2014*

---

UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES

ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO

FACULTE DE PHARMACIE

Année Universitaire : 2013-2014

THESE N° :...../2014

**ASPECTS PHARMACO-CLINIQUES DE L'USAGE DES MÉDICAMENTS  
ANTIÉPILEPTIQUES CHEZ 60 PATIENTS ÉPILEPTIQUES SUIVIS AU  
SERVICE DE NEUROLOGIE DU CHU DU POINT G.**

## THESE

Présentée et soutenue publiquement le ...../...../2014

Devant le jury de la Faculté de Pharmacie

Par **AISSATA SANOGO ÉPOUSE KONÉ**

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat)

---

**Jury**

**PRESIDENT : Pr Cheick Oumar Guinto**

**DIRECTEUR DE THESE : Pr Saïbou Maïga**

**CO-DIRECTEUR : Dr Sékou Bah**

**MEMBRE : Dr Adama Seydou Sissoko**

*"Mon âme bénis l'Eternel !*

*Eternel, mon Dieu, tu es infiniment grand !*

*Tu es revêtu d'éclat et de magnificence !"*

***Psaumes 104 : 1.***

*"Ne crains rien car je suis avec toi ;*

*Ne promène pas des regards inquiets, car je suis ton Dieu, je te fortifie, je viens à  
ton secours, je te soutiens de ma droite triomphante."*

***Esaïe 41 : 10***

## DEDICACES

Je dédie ce travail :

A mes parents **Monsieur et Madame Sanogo** : merci pour tout.

Merci d'avoir été là pour moi, merci pour tous les sacrifices que vous avez faits pour moi.

Vous êtes les parents que tous les enfants rêveraient avoir ; être meilleurs parents que vous est totalement impossible.

Je profite de ce jour pour vous dire combien je vous aime et j'espère vraiment et de tout mon cœur être un jour à la hauteur de vos espérances, pour que vous soyez fiers de moi.

A ma grand-mère **Feue Agué Condé** :

Tu as toujours cru en moi, tu m'as toujours encouragée dans les études.

Malheureusement Dieu voulant, tu n'as pas vu ce jour; pour moi, c'est comme si c'était hier que tu es partie alors que cela fait 10 ans aujourd'hui, tant la blessure est encore douloureuse.

Je ne t'oublierai jamais chère « petite sœur » ; repose en paix!

## REMERCIEMENTS:

Je tiens à remercier :

- Mes deux grandes sœurs **Mme Dembélé Aminata Sanogo** et **Mme Coulibaly Marie Niaga Sanogo**. Merci pour tout votre soutien et votre présence, sachez que vous êtes vraiment merveilleuses.
- mon frère **Naouma Emile Sanogo** :

Tu as été là pour moi, toujours compréhensible et disponible.

Cher petit frère, je te souhaite le meilleur et espère garder notre complicité.

- Mon cher et tendre époux **M. Tiema dit Bertin Koné** : Merci pour ton soutien, ta présence et ta compréhension.

Tu m'as tellement soutenue et aidée dans les études je te suis vraiment reconnaissante.

Je t'aime !

- Tous mes **oncles et tantes**
- Tous mes **cousins et cousines**
- Tous mes **amis**

Je souhaite enfin adresser mes remerciements:

- Au personnel de la pharmacie hospitalière du CHU du Point-G: les docteurs : **Sékou Bah, Seydou Coulibaly (CNOS) Seydou Sangaré, Siaka Dembélé, Aminata T, Bocoum Fatoumata Daou, Mohamed Touré, Tounkara ; le major N'diaye ; les internes : Kalifala Samaké, Mme Traoré Maria Kamaté, Mme Niakaté Mastan Diarra, Mariam Diakité, Tidiane Coulibaly, Jean Y Coulibaly, Jean Claude Epoté, Moussa Doucouré, Floribert, Abdoul Sangaré, Sanogo ; tanti Oumou, Mmes**

**Diarra, Boly, Sidibé, Cissé, Ami Diallo ; Moussa, Kassim Ouologuem,**

**Hamidou** : Apprendre et travailler à vos côtés a été un immense plaisir.

- A la **promotion Ousmane Dombia** de la faculté de pharmacie : ces dernières années passées avec vous resteront à jamais gravées dans ma mémoire ; puisse Dieu nous accompagner tous dans sa grâce !
- Au **groupe biblique local du Point-G**: merci pour votre soutien, votre présence et vos prières.
- A l'**APSAN** (association pour la promotion de la santé) pour la contribution financière à la réalisation de ce travail ;
- A tous ceux dont les noms ne figurent pas sur ce document, mais que je porte dans mon cœur.

## MENTION SPECIALE

Aux :

- **Dr Sékou Bah ;**
- **Pr Cheick Oumar Guinto ;**
- **Dr Adama Seydou Sissoko ;**
- **Dr Karembé Mamadou ;**
- **Dr Coulibaly Toumani ;**
- **Dr Coulibaly Issa ;**
- **Dr Bocoum Fatoumata Daou ;**
- **Dr siaka Dembélé ;**
- **Dr Seydou Sangaré ;**
- **Dr Emmanuel Z Berthé ;**
- **Dr Fyrol Kenneth Aworé Adjatin : merci pour tout!**

Votre disponibilité, vos encouragements et conseils m'ont beaucoup aidé et resteront précieux pour moi dans ma vie professionnelle ; car travailler à vos cotés et avec vous m'inspirera toujours ; recevez ici toute ma gratitude et ma profonde reconnaissance !

- **Patients épileptiques : Merci d'avoir participé à cette étude et je profite de l'occasion pour vous souhaiter prompt rétablissement !**

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

**A notre Maître et Président du jury :**

**Monsieur le Professeur Cheick Oumar Guinto**

- **Professeur de Neurologie à la FMOS ;**
- **Chef de service par intérim du service de Neurologie du CHU du PointG ;**
- **Membre de la société africaine de Neurologie ;**
- **Membre de la société malienne de Neurologie ;**

Cher Maître, nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de cette thèse.

Que ce travail soit l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

**A notre Maître et Directeur de thèse :**

**Monsieur le professeur Saïbou Maïga**

- **Maître de conférences en Législation pharmaceutique à la FAPH ;**
- **Chef de DER des sciences pharmaceutiques à la FAPH ;**
- **Membre du comité national d'éthique ;**
- **Membre du comité national de pharmacovigilance ;**
- **Chevalier de l'ordre du mérite de la santé au Mali.**

Cher Maître, nous vous remercions d'avoir accepté de diriger ce travail d'une main de maître.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre admiration et de notre profonde gratitude.

**A notre Maître et co-directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Sekou Bah**

- **Maître assistant de pharmacologie à la FMOS et à la FAPH ;**
- **Pharmacologue à la pharmacie hospitalière du CHU du Point.G ;**
- **Titulaire d'un Master en Santé Communautaire Internationale ;**
- **Chef de service de la pharmacie hospitalière du CHU du Point.G**

Cher Maître, vous avez eu la gentillesse de nous proposer ce sujet de thèse, nous vous remercions de la confiance que vous nous avez témoignée.

Vous avez toujours su nous orienter, nous encourager et faire preuve à notre égard de patience et de disponibilité.

Nous espérons vous avoir donné satisfaction. Soyez assuré de nos plus sincères remerciements.

**A notre Maître et juge :**

**Monsieur le Docteur Adama Seydou Sissoko**

- **Neurophysiologiste praticien au CHU du Point.G ;**
- **Chargé de cours de Neurologie à la FMOS.**

Cher Maître, vous nous faites l'honneur de bien vouloir juger ce travail.

Votre présence comme membre de notre jury nous honore et nous vous prions d'accepter notre gratitude.

# Liste des Sigles et abréviations

**Liste des sigles et abréviations :**

**AMN :** adrenomyeloneuropathy

**AMPA :** acide -22-amino-3-(5 methyl-3-oxo1,2-oxazol-4-yl) propanoïque

**AVC:** accident vasculaire cérébral

**BZD:** benzodiazépine

**CHU:** centre hospitalier universitaire

**CIP3:** calf intestinal Alkaline phosphatase

**DCI:** dénomination commune internationale

**EEG:** électroencéphalogramme

**EPSP:** excitatory-post-synaptic-potential

**GABA:** acide gamma amino butyrique

**GAD:** décarboxylase de l'acide glutamique

**IPS:** induced pluripotent stem cells

**LSD:** Diéthylamine de l'acide lysergique

**LTP:** long term potentiation

**MAE:** médicament antiépileptique

**NMDA:** N methyl D Aspartate

**NO:** monoxyde d'azote

**NOS:** monoxyde d'azote synthase

**OMS:** organisation mondiale de la santé

**PDS:** paroxysmal depolarisation shift

**SNC :** système nerveux central

**WHO :** world health organization

# Table des matières

---

## TABLE DES MATIERES

Introduction: .....	7
I. Objectifs: .....	10
1. Objectif général:.....	10
2. Objectifs spécifiques:.....	10
II. Généralités : .....	12
A. Epilepsie :.....	12
1. Définitions :.....	12
2. Historique :.....	12
3. Physiopathologie :.....	14
4. Classification des crises épileptiques :.....	15
5. Origines des épilepsies :.....	18
B. Antiépileptiques : .....	18
1. Définition :.....	18
2. Classification des antiépileptiques :.....	18
3. Mécanisme d'action et effets pharmacologiques :.....	19
4. Etude monographique de quelques antiépileptiques : .....	20
C. Plantes maliennes à propriétés potentiellement antiépileptiques :.....	33
D. Les neurotransmetteurs (messagers) :.....	38
1. Acide Gamma-amino-butyrique : GABA.....	38
2. L'acide glutamique : .....	42
E. La pharmacodépendance .....	47
III. Méthodologie :.....	50
A. Cadre et Lieu d'étude : .....	50
B. Type d'étude : .....	50
C. Période d'étude : .....	50
D. Population d'étude : .....	50

E. Technique de collecte des données :.....	51
F. Variables mesurées : .....	51
G. Définition des variables : .....	51
IV. Résultats: .....	55
1. Profils des patients :.....	55
2. Identification des médicaments antiépileptiques :.....	59
3. Effets secondaires : .....	59
4. Interactions médicamenteuses : .....	59
V. Commentaires et discussion :.....	62
1. Profils des patients : .....	62
2. Identification des MAE :.....	64
3. Effets secondaires : .....	65
4. Interactions médicamenteuses : .....	65
Conclusion :... ..	68
Références bibliographique :.....	72
Annexes ... ..	76

# Liste des tableaux

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau n° I : Répartition selon le sexe .....	56
Tableau n° II : Répartition des 60 patients selon la tranche d'âge .....	56
Tableau n° III : Répartition des 60 patients selon la profession .....	57
Tableau n° IV : Répartition des 60 patients selon la résidence .....	57
Tableau n° V : Répartition selon le statut matrimonial des patients adultes .....	57
Tableau n° VI : Répartition des 60 patients selon le type de crise .....	58
Tableau n° VII : Répartition des 60 patients selon les antécédents médicaux .....	58
Tableau n° VIII : Répartition selon la notion de traitement traditionnel .....	59
Tableau n° IX : Répartition des 60 patients selon l'observance thérapeutique .....	59
Tableau n° X : Répartition des 60 patients selon l'évolution des crises.....	59
Tableau n° XI : Répartition des médicaments antiépileptiques en monothérapie chez 60 patients .....	60
Tableau n° XII : Répartition des 60 patients selon les effets secondaires déclarés.....	60

# Introduction

## **Introduction:**

“Épilambanein” ou surprendre en français est le verbe grec qui a donné le mot épilepsie. L'épilepsie est une maladie neurologique connue depuis plus de 2000 ans avant J-C.

Elle est caractérisée par la récurrence de crises paroxystiques, résultant d'une activité hyper synchrone et anormale d'une population neuronale cérébrale (Mac, 2007).

C'est une maladie universelle, ubiquitaire qui ne tient compte ni de la classe sociale, ni de la race, ni du degré d'intelligence, d'ailleurs elle aurait touché des personnes célèbres de l'histoire tels que Jules César, Vincent Van Gogh, Alfred Nobel ou Napoléon (chakir, 2007). Par contre elle est chargée de mythes et d'appréhensions surtout dans nos sociétés traditionnelles à cause du caractère caricatural et impressionnant de la crise tonico-clonique généralisée et apparaît aux yeux de la population comme une maladie honteuse, déshonorante et surnaturelle (Houeto, 2005).

Dans le monde 8 personnes sur 1000 souffrent d'épilepsie et 80% se trouvent dans les pays en voie de développement (WHO/OMS 2004).

L'Afrique subsaharienne et l'Amérique Latine ont désespérément des prévalences médianes élevées avec respectivement 15,4% et 12,4% par comparaison aux prévalences observées en Europe 5,4% et 5 à 10% en Amérique du Nord (Tran DS et al. 2007). Sur cette inégalité épidémiologique se superpose une disparité considérable dans la qualité des soins dispensés aux épileptiques, entre les pays à revenu faible et élevé et entre le milieu urbain et rural (Meyer et al. 2010).

Les médicaments antiépileptiques constituent un des moyens thérapeutiques de l'épilepsie.

Dans les pays à revenu faible ou dans les pays en voie de développement l'indisponibilité des traitements antiépileptiques ainsi que leur qualité sont de vrais obstacles à l'amélioration de la prise en charge de l'épilepsie ; 85% et 90% des personnes atteintes d'épilepsie ne reçoivent pas de traitement approprié (Diallo et al, 2004).

Dans les cas où les traitements sont disponibles et accessibles, il est possible que la qualité des médicaments antiépileptiques ne soit pas bonne car souvent confrontés à diverses pratiques frauduleuses telles que les malfaçons, les mauvaises conservations, ou les contrefaçons (OMPI 2007). Alors que l'OMS a soumis à une réglementation spéciale la prescription, la dispensation et la détention de ces médicaments antiépileptiques (MAE) car ce sont des médicaments du système nerveux central ayant des effets profonds sur le corps et sur l'esprit.

Au Mali des enquêtes épidémiologiques menées en 2000 ont donné une prévalence globale de 13,35% sur 5243 habitants examinés (Farnarier et al, 2000); et aussi en 2004, Tedongmo a trouvé une prévalence globale de 9,1% d'épileptique chez des patients consultés dans le service de psychiatrie du CHU du point-G (Tiayo, 2005). Vu ces résultats, et eu égard à ce qui a été dit plus haut on voit à quel point l'épilepsie est un véritable problème de santé publique au Mali. C'est pourquoi cette étude a été entreprise dans le but d'évaluer les "aspects pharmaco-cliniques de l'usage des médicaments antiépileptiques utilisés chez 60 patients épileptiques suivis au service de Neurologie du CHU du Point-G."

# Objectifs

I. **Objectifs:**

1. **Objectif général:**

Evaluer les aspects pharmaco-cliniques de l'usage des médicaments antiépileptiques utilisés chez 60 patients épileptiques.

2. **Objectifs spécifiques:**

- Identifier les médicaments antiépileptiques prescrits;
- Identifier le profil des patients épileptiques ;
- Déterminer les effets secondaires des médicaments antiépileptiques;
- Déterminer les interactions médicamenteuses:
  - ✓ Des antiépileptiques entre eux;
  - ✓ Des antiépileptiques avec d'autres molécules.

# Généralités

## **II. Généralités :**

### **A. Epilepsie :**

#### **1. Définitions :**

- a. **Epilepsie :** l'épilepsie est une affection chronique caractérisée par la répétition de crises résultant d'une décharge excessive des neurones cérébraux, quels que soient les symptômes cliniques ou para cliniques éventuellement associés.
- b. **Crise épileptique :** une crise épileptique est une manifestation clinique de l'hyperactivité paroxystique d'un groupe plus ou moins étendu de neurones cérébraux accompagnée ou non d'une modification abrupte de l'état de conscience et de phénomènes moteur et/ou sensitivo-sensoriels inappropriés. Une crise épileptique unique et des crises épileptiques accidentelles, ne constituent pas une épilepsie, pas plus que la répétition plus ou moins fréquente des crises épileptiques au cours d'une affection aiguë.
- c. **Etat de mal épileptique :** Il est caractérisé par des crises prolongées se répétant à intervalle suffisamment bref pour créer une condition épileptique durable pendant laquelle le malade ne reprend pas complètement conscience ou reste plongé dans le coma.

#### **2. Historique :**

Le mot épilepsie vient du verbe grec « Epilambanein » qui signifie surprendre, attaquer ou être possédé par des démons, puisqu'on croyait par le passé, et beaucoup en sont encore convaincus, qu'une personne souffrant d'épilepsie était la proie d'une force ou d'une puissance surnaturelle. D'ailleurs une tablette babylonienne datant d'au moins 2000 ans av **J-C** est la description détaillée la plus ancienne de l'épilepsie. C'est un chapitre d'un manuel de médecine babylonien

comportant 40 tablettes. Elle se trouve actuellement au "British Museum" à Londres, on y trouve une description des différents types de crises actuellement reconnues, et chaque type de crise étant associée au nom d'un esprit ou d'un dieu le plus souvent malfaisant (Chakir, 2007).

Au V<sup>e</sup> siècle avant J-C, Hippocrate, dans un traité titré « La maladie sacrée », a donné la première explication naturelle des crises épileptiques ; il écrivait que le sacré « *Movbus divinus* » témoin du courroux des dieux ne lui paraît avoir « rien de plus divin ni de plus sacré que les autres maladies ni dans sa nature ni dans sa source ». Il voyait dans l'épilepsie non une maladie sacrée, mais un dérèglement cérébral.

L'idée d'épilepsie comme dérèglement cérébral n'a commencé à prendre véritablement racine qu'aux XVIII<sup>e</sup> et XIX<sup>e</sup> siècles de notre ère avec la neurologie qui commençait à s'imposer en tant qu'une discipline distincte de la psychiatrie (OMS, 2001).

Le premier médicament efficace contre l'épilepsie le bromure, introduit en 1857 a commencé à se répandre au cours de la deuxième moitié du XIX<sup>e</sup> siècle.

En 1873 l'œuvre du neurologue britannique John Hughlings Jackson a dominé la littérature épileptologique ; on lui doit notre conception moderne de la physiopathologie de l'épilepsie.

Au XX<sup>e</sup> siècle, l'essor des technologies médicales est d'un apport remarquable dans la connaissance de l'épilepsie tant sur le plan diagnostique que thérapeutique :

- En 1912, Hauptman a introduit le phénobarbital, puis MERRM et Putman ont utilisé la phénytoïne en 1938 dans le traitement des épileptiques ;

- L'introduction de l'électroencéphalogramme (EEG) en 1929 par Hans Berger et les travaux de Gibbs, Lennox et Gastaut ont permis une approche nouvelle dans la compréhension et le diagnostic de l'épilepsie ;
- Dans les années 1950, Penfield et Jaspers améliorent la thérapeutique en y introduisant la chirurgie.

L'électrocorticographie per opératoire a permis de dresser une véritable carte anatomo-fonctionnelle du cerveau humain.

Plus récemment des progrès dans la nosographie des crises ont été réalisés par Henri Gastaut et l'école de Marseille dont les travaux inspirent la première en 1970 puis la seconde en 1981 (Snow et al, 1994);

En 1989 fut créée une classification syndromique de l'épilepsie (Pilard et al, 1992).

### **3. Physiopathologie :**

L'activité épileptique est caractérisée par une dépolarisation massive paroxystique (paroxysmal depolarisation shift= PDS) d'une population de neurones.

Ces PDS génèrent des bouffées de potentiels d'action (= burst) neuronales qui s'expriment sous forme de « pointes » sur l'électroencéphalogramme (EEG) d'une personne atteinte par l'épilepsie (PAE). On remarque qu'après la phase de dépolarisation s'ensuit une phase d'hyperpolarisation. Ce phénomène est encore plus marqué chez les cellules avoisinantes, ce qui permettrait « d'encercler » la décharge électrique et ainsi, éviter qu'elle ne se propage et ne se répète immédiatement. Il semblerait que les neurones hyperexcitables, qui produisent beaucoup de PDS, seraient au centre de ce que l'on appelle un « foyer épileptique ». A la périphérie de ce foyer se trouvent des cellules hyper polarisées (Alvarez et al, 2007).

Il existe deux hypothèses pour expliquer les origines des PDS :

- ❖ l'hypothèse « neuronale » qui veut qu'un trouble des canaux ioniques soit la cause d'un défaut de perméabilité membranaire neuronale responsable de l'activité anormale des neurones.
- ❖ l'hypothèse « synaptique » selon laquelle ce sont des potentiels post-synaptiques excitateurs géants qui seraient en cause. Dans ce cas de figure le comportement des neurones serait normal ou peu altéré.

Il est possible de retrouver ces manifestations électriques entre les crises (=anomalies inter critiques) chez la PAE sans pour autant qu'il y ait des symptômes. En effet, la propagation des potentiels d'action répétitifs est prévenue, normalement par l'intégrité de l'hyperpolarisation suivant le PDS et l'existence d'une zone environnante d'inhibition créée par des neurones inhibiteurs (Alvarez et al, 2007).

Cependant, au cours d'une activation suffisante, un phénomène de recrutement des neurones environnants se produit. Dans le cas où le nombre de neurones mobilisés est suffisamment important, le système inhibiteur entourant le foyer épileptique est débordé. Ce débordement permet la synchronisation et la propagation de la décharge épileptique aux structures avoisinantes, à travers des connexions corticales locales ou à des zones plus éloignées. Les symptômes qui surviennent dépendent de la zone corticale touchée par la décharge épileptique. (Alvarez et al, 2007).

#### **4. Classification des crises épileptiques :**

Selon la ligue internationale contre l'épilepsie en 1981 on distingue trois grands types de crise : les crises partielles, les crises généralisées et les crises non classées.

##### **a. Crises partielles :**

Ces crises impliquent une région anatomiquement ou fonctionnellement bien délimitée. Ainsi les symptômes seront en étroite corrélation avec la zone de la décharge épileptique. 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. D'ailleurs les anomalies électroencéphalographiques sont restreintes aux zones de décharges épileptiques. Si en plus de tout cela, il ya perte de conscience, on parle de « crise partielle complexe ».

Parfois la décharge peut s'étendre à l'autre hémisphère, à travers les commissurales, donnant ainsi lieu à des manifestations tonico-cloniques bilatérales; on parle alors de « crise partielle secondairement généralisée».

### **b. Crises généralisées :**

Ces crises ne comportent aucun signe qui permet de localiser une région précise du cerveau. De plus, contrairement aux crises partielles toutes les crises généralisées (sauf myocloniques) sont associées à une perte de conscience. Les sujets épileptiques souffrant de crises généralisées n'ont pas d'aura, ce qui stipule que la crise n'est pas précédée de signes annonciateurs. Il en découle qu'en l'absence de ces signes, ils ne peuvent prévoir la crise et ainsi « se mettre à l'abri».

#### **b.1 Les absences (Petit mal) :**

Elles se manifestent par une altération de la conscience plus ou moins brève (10s en moyenne), isolée ou associée à d'autres symptômes. Ce type de crise se retrouve principalement chez les enfants. Si l'altération de la conscience est isolée, on parle **d'absences simples**, dans le cas contraire on parle **d'absences complexes**.

#### **b.2 Les crises myocloniques :**

Elles consistent en secousses musculaires violentes, toujours brèves, bilatérales, plus ou moins 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 épileptique. Ce sont les seules crises généralisées sans perte de conscience.

### **b.3 Les crises cloniques :**

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

### **b.4 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 sont souvent responsables de chutes pouvant avoir de conséquences importantes.

### **b.5 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, 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 dure généralement moins de quelques minutes. Durant cette phase il peut y avoir une morsure de la langue, des pertes d'urines ou

encore des selles. L'obnubilation et une respiration bruyante marquent la phase résolutive. Ensuite le patient s'endort généralement.

### **b.6 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.

## **5. Origines des épilepsies :**

Les épilepsies peuvent être symptomatiques, cryptogéniques, idiopathiques :

- a. **Epilepsies symptomatiques** : elles sont dues à une lésion cérébrale : malformation congénitale, encéphalite, séquelles d'une souffrance à la naissance, traumatisme crânien, accident vasculaire cérébral (AVC), tumeur, infections du système nerveux central (SNC), maladies neurologiques évolutives, anomalies des chromosomes.
- b. **Epilepsies cryptogéniques** : ce sont des épilepsies dont une cause est suspectée mais qui ne peut être trouvée par les moyens diagnostiques actuels.
- c. **Epilepsies idiopathiques** : elles concernent des sujets le plus souvent sans lésions cérébrales. Elles présentent un caractère génétique.

Les épilepsies idiopathiques de l'adulte sont toujours généralisées. Les épilepsies symptomatiques ou cryptogéniques sont le plus souvent partielles, elles représentent près de 80% des épilepsies de l'adulte.

## **B. Antiépileptiques :**

### **1. Définition :**

Les antiépileptiques sont des médicaments utilisés contre l'épilepsie. Ce sont des médicaments capables de supprimer ou de diminuer la fréquence et/ou la sévérité des crises d'épilepsie chez l'homme.

## **2. Classification:**

- **Les antiépileptiques anciens ou de première génération :** ce sont : le phénobarbital, le primidone, la phénytoïne, la fosphénytoïne, le valproate de sodium, la carbamazépine, l'éthosuximide.
- **Les antiépileptiques nouveaux ou de deuxième génération:** Ce sont : le valpromide, le felbamate, le progamide, le vigabatrine, le gabapentine, le lamotrigine, le tiagabine, le topiramate, l'oxcarbamazépine, le lévétiracétam, pregabaline, zonizamide.

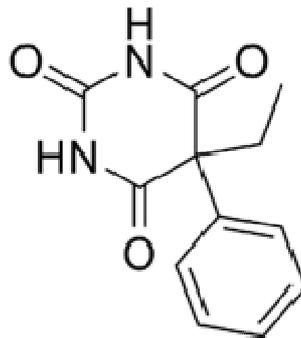
## **3. Mécanismes d'action et effets pharmacologiques :**

Les antiépileptiques agissent soit par :

- Augmentation, potentialisation de l'action de l'acide gamma amino butyrique (GABA)
- Blocage des canaux sodiques voltage-dépendants
- Blocage de la transmission glutaminergique
- Blocage des canaux calciques de type-T
- Stabilisation de la membrane (Grima 2006)

4. Etude monographique de quelques antiépileptiques :

a. Le phénobarbital :



*Formule chimique du phénobarbital*

De la famille des barbituriques, il était l'antiépileptique le plus prescrit qui a fait ses preuves sur tous les types d'épilepsie, mais est de plus en plus abandonné à cause de ses effets secondaires.

Il agit par inhibition des réponses synaptiques excitatrices en potentialisant l'effet du GABA.

D'un point de vue pharmacocinétique, il a une bonne résorption digestive ; le pic plasmatique est atteint une demi-heure ou 4h après la prise ; il a également une

diffusion lente dans le SNC c'est pourquoi il n'est pas utilisé en traitement d'urgence ; son élimination est urinaire.

**Propriétés pharmacologiques :**

- Anticonvulsivant
- Antiépileptique
- Dépresseur du système du SNC
- Inducteur enzymatique notamment du cytochrome P450

Les doses antiépileptiques usuelles sont très variables et difficiles à établir sans dosage sanguin

- Adulte : 1 à 2 mg/kg/j
- Enfant : 2 à 6 mg /kg/j

La concentration sanguine est comprise entre 10 et 20 µg/ml ou 15 et 25 µg/ml

**Indications :**

- Toutes les formes d'épilepsie sauf le petit mal

**Interactions médicamenteuses :**

- Estroprogestatifs et progestatifs
- Quinidine et hydroquinidine
- Antidépresseurs, benzodiazépines, neuroleptiques, alcool
- Acide valproïque
- Carbamazépine

- Anticoagulants
- Acide folique
- Digitoxine, etc.

**Contre indications :**

- Hypersensibilité aux barbituriques
- Insuffisance respiratoire sévère
- Porphyries

**Effets secondaires :**

- Somnolence diurne
- Sédation qui peut s'estomper avec le temps
- Sensations ébrieuses
- Troubles de la coordination de l'équilibre
- Ralentissement intellectuel
- Trouble de l'humeur
- Ataxie (pathologie neuromusculaire caractérisée par un manque de coordination fine des mouvements volontaires)
- Réactions allergiques
- Anémies mégalo-blastiques
- Ostéomalacie
- Hémorragies néonatales, etc.

**Posologie :**

**Formes orales :**

Enfant : selon le poids

- < 20kg : 5mg/kg/jr
- Entre 20 et 30 kg : 3 à 4 mg/kg/jr
- > 30 kg : 2 à 3 mg/kg/jr

En une ou deux prises.

Adultes

2 à 3 mg/kg/jr en une seule prise au coucher

**Formes injectable**

Enfant :

12 à 30 mois : 10 à 20 mg/jr

30 mois à 15 ans : 20 à 40 mg/jr suivant l'âge.

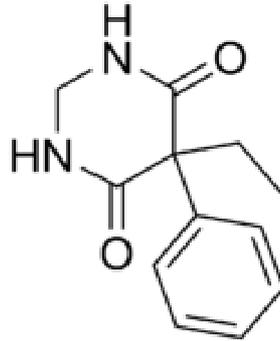
Adulte :

200 à 400 mg/jr, voire 600mg dans les états de mal épileptique.

Par voie IM, dissoudre le flacon dosé à 200mg dans 4ml d'eau pour PI

Par voie IV, diluer le flacon dosé à 200mg dans 10ml d'eau pour PI

**b. Le primidone :**



*Formule chimique du primidone*

C'est une substance très proche du phénobarbital et est transformée dans l'organisme en deux métabolites actifs dont le principal est le phénobarbital. Il a les mêmes propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques que le phénobarbital. Il s'est révélé efficace dans le traitement du tremblement essentiel (à la dose de 50 mg/j).

En plus de tous les effets secondaires du phénobarbital on peut citer :

- Vertiges
- Nausées
- Vomissement
- Ataxie
- Diplopie (double vision)
- Nystagmus (perturbation de la coordination des muscles de l'œil caractérisé par un mouvement d'oscillation involontaire et saccadé du globe oculaire)
- Syndrome lupique
- Lympho adénopathie

- Réactions psychotiques aiguës

**Posologie :**

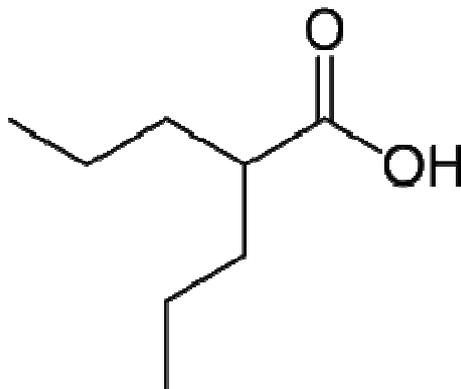
Posologie moyenne par 24h à administrer en deux prises équivalentes.

- Nourrisson et jeune enfant : 1 à 4 cp/jr suivant l'âge (jusqu'à 40mg/kg chez les tout-petits)
- Moins de 2 ans : 1 à 2 cp/jr
- De 2 à 5 ans : 2 à 3 cp/jr
- De 6 à 10 ans : 3 à 4 cp/jr

Chez l'enfant de moins de 6 ans les comprimés doivent être écrasés avant administration

- Enfant de plus de 10 ans et adulte : 3 à 6 cp/jr (1 à 20 mg/kg chez l'adulte)

**c. Acide valproïque:**



*Formule chimique de l'acide valproïque*

Il a une action antiépileptique sur toutes les formes d'épilepsie.

Il a une résorption digestive de 20 à 90% à dose dépendante. Son élimination est rénale.

Il agit par blocage du canal sodium voltage dépendant inhibiteur du GABA transaminase, donc potentialisation de l'action du GABA.

**Propriétés pharmacologiques :**

Antiépileptique sans effet hypnotique et sans effets périphériques.

**Indications :**

- Toutes les formes d'épilepsie
- Convulsions hyperthermiques de l'enfant

**Contre-indications :**

- Hépatites aigus ou chroniques
- Antécédents d'hépatites familiaux sévères notamment médicamenteuses

**Interactions médicamenteuses :**

- Hypersensibilité aux valproates
- Méfloquine

**Effets indésirables :**

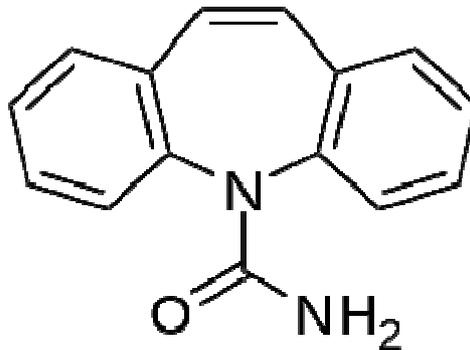
- Troubles digestifs sans gravité
- Une atteinte hépatique est possible
- De rares thrombocytopénies
- Des manifestations encéphalopathiques (à doses toxiques)

- Chute de cheveux

**Posologie :**

- Nourrisson et enfant : 30mg/kg (les formes sirop, solution buvable ou granulés à libération prolongée seront de préférences utilisées).
- Adolescent et adulte : 20 à 30mg/kg (les comprimés, comprimés chrono ou granulés à libération prolongée seront de préférence utilisées).

**d. Carbamazépine :**



*Formule chimique de la carbamazépine*

La carbamazépine est un antiépileptique qui agit principalement sur les canaux sodiques voltage-dépendants, les autres mécanismes d'action ne sont pas bien élucidés. Les effets antiépileptiques peuvent être aussi expliqués essentiellement par la diminution de la libération du glutamate et la stabilisation des membranes neuronales.

D'un point de vue pharmacocinétique, elle est pratiquement complètement absorbée sous forme comprimé, les concentrations maximales sont atteintes en 2 heures après administration de la suspension buvable, en 12 heures après administration d'une dose unique sous forme de comprimés à libération prolongée. Son taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 70 à 80%.

C'est un puissant inducteur enzymatique et donne lieu à de nombreuses interactions médicamenteuses.

L'activité est généralement observée pour des concentrations plasmatiques à l'équilibre (soit au bout d'une semaine de traitement) de 4 à 12 µg/ml (soit 17 à 50 µmol/ml) et les réactions toxiques surviennent pour des concentrations supérieures à 15µg/ml.

**Effets Pharmacologiques :**

- Sédatif
- Antiépileptique
- Anti diurétique
- Inducteur des enzymes hépatiques

**Indications :**

- Toutes formes d'épilepsie
- Psychose maniacodépressive en cas de contre indication au lithium

**Contre-indications:**

- Bloc auriculo-ventriculaire
- Hypersensibilité connue à la carbamazépine
- Antécédents de porphyries hépatiques
- Saquinavir

**Interactions médicamenteuses :**

- Saquinavir

- Clozapine
- Dextropropoxyphène
- Estroprogestatifs et progestatifs

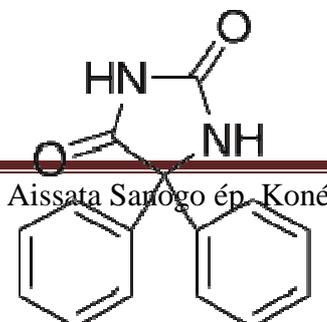
**Effets secondaires :**

- Neutropénie
- Thrombopénie
- Somnolence
- Sécheresse de la bouche
- Nausées et vomissement
- Réactions cutanées allergiques (prurit)
- Céphalées
- Vertiges
- Ataxie

**Posologie :**

- Adulte : 10 à 15 mg/kg/jr en moyenne en 2 prises pour les formes LP et en 2 ou 3 prises pour les autres formes.
- Enfant : 10 à 20mg/kg/jr en moyenne en prises pour les formes.

**e. La phénytoïne :**



### *Formule chimique de la phénytoïne*

De la famille des hydantoïnes, la phénytoïne est un antiépileptique qui agit par blocage du canal sodique voltage-dépendant, diminue l'automatisme sans altérer la vitesse de conduction et raccourcit les périodes réfractaires.

D'un point de vue pharmacocinétique la phénytoïne est rapidement absorbée au niveau intestinal (20 à 90%). Les concentrations plasmatiques efficaces sont de 5 à 12mg/l chez l'adulte et de 10 à 20mg/l chez l'enfant.

La demi-vie est 15 à 60 heures ; l'état stationnaire n'est atteint qu'après 8 à 20 jours. Le métabolisme est hépatique et saturable, l'élimination est rénale.

Sa pharmacologie est non linéaire et sa marge thérapeutique étroite. Le suivi thérapeutique est basé sur la mesure de la concentration résiduelle (Cmin) dans le sérum ou le plasma par méthode immunologique ou chromatographique.

#### **Effets pharmacologiques :**

- Antiépileptique
- Anti arythmique
- Inducteur des enzymes hépatiques notamment du cytochrome P450

#### **Indications :**

- Toutes formes d'épilepsie sauf petit mal

- Névralgies faciales

**Contre indications :**

- Allaitement
- Hypersensibilité à la phénytoïne et aux dérivés de l'hydantoïne

**Interactions médicamenteuses :**

- Saquinavir (risque de baisse de l'efficacité du saquinavir par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur)
- Cytotoxiques (doxorubicine, cisplatine, carboplatine, vincristine, vinblastine, bléomycine, methotrexate etc.)
- *Hypericum perforatum* (millepertuis)

**Effets secondaires :**

- Nausées, vomissements
- Hypertrophie gingivale
- Vertiges
- Troubles visuelles
- Rash cutanée
- Rares mais parfois fatales : thrombocytopénie, granulocytopenie, pancytopenie.

**Posologie :**

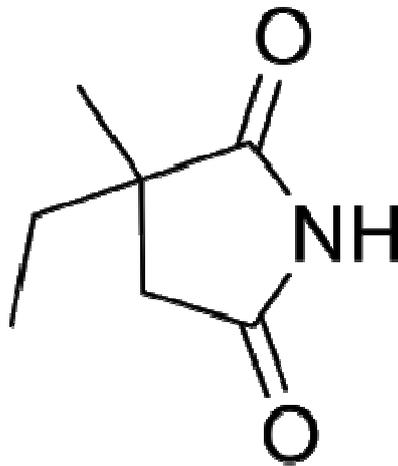
Adulte : 2 à 6mg/kg/jr en une ou 2 prises.

La dose usuelle moyenne est de 3 cp/jr. La dose de 5 à 6 cp, parfois nécessaire, ne sera jamais dépassée.

Enfant : 3 à 8mg/kg/jr en 1 ou 2 prises.

De 5 à 10 ans, 1 à 2 cp en traitement d'attaque puis il conviendra de déterminer la posologie appropriée.

**f. Ethosuximide :**



*Formule chimique de l'éthosuximide*

L'éthosuximide est l'antiépileptique spécifique des absences. Il agit par diminution des ions Calcium par blocage des canaux de type T.

D'un point de vue pharmacocinétique, il est rapidement et presque complètement absorbé. Des taux plasmatiques résiduels se situent à 34 µg/ml en moyenne, pour une prise quotidienne de 500mg. L'état d'équilibre est atteint en 7 jours environ. Les taux sanguins thérapeutiques varient entre 40 et 100 µg/ml. Il ne se lie pas aux protéines plasmatiques, diffuse dans tous les tissus et traverse la barrière hémato-encéphalique et le placenta. Il est retrouvé dans le liquide céphalorachidien, la salive, les larmes et le lait maternel à des concentrations semblables à celles du plasma. Son élimination est rénale.

**Effets cliniques :**

- Antiépileptique
- Sédatif

**Indications :**

- Petit mal épileptique
- **Contre indications :** antécédents d'hypersensibilité aux suximides
- En association avec *Hypericum perforatum* (millepertuis)

**Interactions médicamenteuses :**

- Millepertuis (risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'antiépileptique)
- Carbamazépine

**Effets secondaires :**

- Somnolence
- Céphalées, vertiges
- Exacerbation possible de l'épilepsie urticaire
- Syndrome de Stevens-Johnson
- Lupus érythémateux disséminé
- Leucopénie, agranulocytose, etc.

**Posologie :**

- Enfant de 3 à 6 ans : la posologie est une cuillère à café par jour. La posologie efficace varie entre 20 à 30mg/kg/jr et la posologie maximale est 1g par jour.
- Adulte : la posologie efficace se situe à 20mg/kg/jr soit 6 cuillères à café (1,5g). La posologie maximale est de 2g par jour (Vidal 2010).

### C. Plantes maliennes à propriétés potentiellement antiépileptiques :

Au Mali comme dans la plupart des pays africains la majorité de la population utilise les plantes médicinales pour le traitement de leur maladie.

Selon l'étude de Bah (Bah et al, 2007) et de Pedersen (Pedersen et al 2009) trois plantes maliennes auraient des propriétés antiépileptiques. Ce sont *Trichilia emetica Vahl* (Bah et al 2007), *Pteleopsis suberosa* (Eng et Diel) et *Fluggea virosa* (Pedersen et al 2009).

### Monographie :

#### *a. Pteleopsis suberosa (Eng et Diel) Combretaceae*

#### Systématique :

Règne	Végétal
Embranchement	Phanérogames ou spermaphytes
Sous-embranchement	Angiospermes
Classe	Dicotylédones
Sous-classe	Dialypétales
Ordre	Myrtales
Famille	Combretaceae

Genre Pteleopsis

Espèce suberosa

**Habitat** : zones soudanienne et soudano-guinéenne, sahel-sols sablonneux.

Description botanique :

- Arbuste ou petit arbre à cime étroite
- Ecorce très caractéristique, verruqueux, gris-jaune ;
- Feuilles ovales, alternes, plus ou moins opposées ;
- Fleurs jaunâtres en pseudo-ombelles, fruits à 3-4 ailes.

**Noms vernaculaires** :

- Bambara : tèrèni, ntelinin
- Malinké : gwan
- Myanka : nyanyanga
- Senoufo : nanyinge

**Utilisations traditionnelles** :

- Racines bouillies : maux d'estomac ;
- Ecorces : dysenterie amibienne, maux de dents, soins des enfants pleurant sans cesse, hémorroïdes, démangeaisons filariennes, conjonctivite, trachome, cataracte ;
- Fibres de l'écorce : toux, hémorragies après extraction dentaire ;
- Fibres du bois : toux, bilharziose ;
- Rameaux feuillus bouillies : angine
- Cure dents : prévention des caries dentaires (Waldbaum et al 2010)

**Chimie** :

La plante contient :

- Des saponosides et tanins ;
- Des saponosides triterpenoïques (Baba et al 1999)

**Propriétés pharmacologiques :**

- Antiulcéreux
- Antioxydante et anti inflammatoire
- Anticancéreuse
- Antifongique

**b. *Flueggea virosa* (Roxb-ex Wild) Voigt Euphorbiaceae**

**Synonymes** : *Phyllanthus virosa* Roxb.ex.Wild

*Securinega virosa* Bail.

**Systématique** :

Règne	Végétal
Sous-règne	Eucaryote
Embranchement	Spermaphyte
Sous-embranchement	Angiosperme
Ordre	Tricoques
Genre	Securinega
Espèce	virosa

**Habitat** : espèce très répandue dans la forêt jusqu'au Sahel, stations humides dans le sahel, sèche dans les savanes soudaniennes et soudano-guinéennes.

**Caractéristiques** : arbuste à cime ouverte, écorce membraneuse gris brun, feuilles alternes en elliptique ou ovales, fleurs vert-jaunâtres en fascicules axillaires, fruits charnus en boules blanches (0,6 à 0,8 cm de diamètre).

**Cycle végétatif** : l'arbuste est en feuilles en Février, fleurit d'Avril à Juin, fructifie à partir de Mai.

**Noms vernaculaires** :

- Bambara : jene, surukujé
- Malinké : nginin
- Myanka : jéné
- Senoufo : jeme
- Bow : sutèni, sudèrèni
- Bobofing : suneuh
- Dogon : segele

**Pharmacopée traditionnelle** : plante très utilisée (remède à tout faire)

- Racines :

Pilées et réduites en poudre (avec du sel gemme) : ictère, paludisme, fièvre bilieuse hémoglobinique, entémalyse employée comme laxatif.

Macérées (instillations) : préventif des maux d'yeux

En décoction : fièvre bilieuse hémoglobinique, bilharziose, rhumatismes, blennorragie, stérilité, impuissance sexuelle, soins des morsures de serpent, hémorroïdes.

- Rameaux feuillés en décoction : ictère, fièvre bilieuse hémoglobinique, paludisme, fièvre infantile, migraine, employés pour aider un enfant à marcher.
- Instillation : conjonctivites.

**Utilisations diverses :**

- Le fruit est comestible ;
- Les écorces seraient toxiques

**Chimie** : la plante contient :

- Des tanins ;
- Des alcaloïdes indoliziniques ;
- Une isocoumarine ( la bergénine)
- L'acide gallique et l'acide ellagique ;
- Des flavonoïdes (quercétine et rutine) ;
- Des triterpènes (la fridéline et le friedélinol

Selon l'étude de Sanogo (Sanogo, 2010) *Pteleopsis suberosa* et *Flueggea virosa* ont donné une forte activité de fixation au complexe de récepteur GABA<sub>A</sub> benzodiazépines. Donc ces plantes doivent être vraiment prises en compte dans un contexte où la médecine traditionnelle reste encore le premier recours.

**D. Les neurotransmetteurs (messagers) :**

On désigne sous le nom de neurotransmetteurs ou messagers les substances chimiques qui assurent la transmission de l'influx nerveux au niveau des synapses. Ils sont extrêmement nombreux et s'ils sont tous indispensables, leur rôle est d'une importance variable. Ils peuvent appartenir à plusieurs familles chimiques : les amines, les acides aminés, les peptides, les protéines, les stéroïdes, les dérivés de l'acide arachidonique...

L'étude de la médiation chimique de la transmission de l'influx nerveux a permis de comprendre au moins en première approximation le mécanisme d'action de nombreux médicaments et d'en découvrir beaucoup d'autres. Certains médicaments agissent en mimant ou en potentialisant les effets des neurotransmetteurs naturels (en favorisant leur libération), ou en inhibant leurs effets par blocage de leur libération ou favorisant leur élimination. Les neurotransmetteurs qui interviennent dans les mécanismes des antiépileptiques sont : le GABA et le glutamate.

### 1. Acide Gamma-amino-butyrique : GABA



Il est le médiateur du domaine gaba-ergique qui est constitué par l'ensemble des neurones repartis quasi uniformément dans le système nerveux central.

Le GABA est formé à l'intérieur des neurones gaba-ergiques à partir de l'acide glutamique, sous l'effet de la décarboxylase de l'acide glutamique (GAD= glutamic acid decarboxylase).

Il est stocké dans des vésicules synaptiques et libéré par l'influx nerveux et ré capté par les terminaisons pré synaptiques.

Il en est de même au niveau de la névroglie où il est catabolisé par la GABA transaminase (GABA<sub>t</sub>) en acide succinique.

Acide glutamique  $\xrightarrow{\text{GAD}}$  GABA  $\xrightarrow{\text{GABA}_t}$  Acide succinique.

On décrit deux types de récepteurs gaba-ergiques appelés A et B tous inhibiteurs, mais avec des couplages différents.

- ❖ Les récepteurs GABA-A : sont de type 1 liés à un canal ionique permettant l'entrée des ions chlore dans la cellule. Ils sont situés au niveau du corps neuronal post synaptique.

Le GABA est un médiateur à réponse rapide, il inhibe le fonctionnement du neurone effecteur.

Le récepteur GABA a une régulation allostérique, il comporte un site dont la stimulation modifie l'affinité du site principal pour le GABA, son ligand physiologique n'est pas connu.

- ❖ Les récepteurs GABA-B :

Les récepteurs GABA-B sont de type 2. Le couplage est dû à une protéine G inhibitrice et à la diminution de la formation d'AMP cyclique (AMP<sub>c</sub>). Cette diminution entraîne :

- Au niveau pré synaptique, par inhibition de l'ouverture calcique voltage dépendant, la diminution de la libération des médiateurs par le neurone efférent.
- Au niveau post synaptique, par ouverture des canaux potassiques une diminution de l'excitabilité du neurone efférent.
- Effet GABA ergique

Le GABA est le médiateur inhibiteur principal du système nerveux central

- ❖ Effets GABA-A :

Ce sont des effets inhibiteurs du système nerveux central :

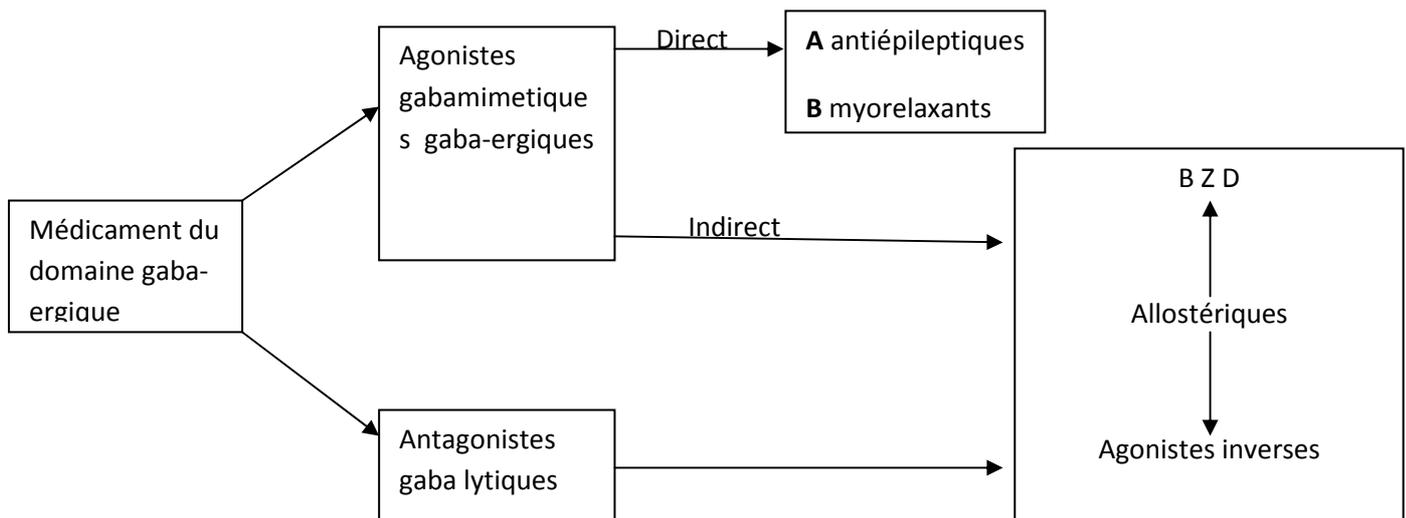
- Effet sédatif et hypnogène

- Effet anxiolytique
- Effet anticonvulsivant
- Effet amnésiant, portant sur le transfert de la mémoire à court terme, à la mémoire à long terme.
- Ces récepteurs ont une fonction modulatrice ; leur neutralisation entraîne les effets inverses.

❖ Effets GABA-B :

Ils se situent au niveau de la moelle épinière.

- Effet myorelaxant
- Diminution du tonus musculaire et des reflexes.



Médicament du domaine gabaergique BZD.

- Agonistes ou gabamimétiques ou gaba-ergiques :

Médicaments susceptibles d'entraîner la stimulation des récepteurs.

❖ **Les gaba-ergiques directs :**

Substances douées d'affinité et d'efficacité pour les récepteurs gaba-ergiques.

- Gaba-ergiques A :

✚ muscinol : réactif pharmacologique extrait d'un champignon hallucinogène.

✚ progabide

- Gaba-ergique B :

❖ **Les Gaba ergiques indirects :**

Substances qui augmentent la quantité de GABA mise à la disposition de la synapse. Ce sont des antiépileptiques et des anticonvulsivants.

- Antagonistes ou gabalytiques :

Ce sont des réactifs pharmacologiques, aucun n'est un médicament.

+ Gabalytiques A : ce sont des convulsivants

Exemple : la bicuculline est un alcaloïde qui bloque le récepteur.

✚ Gabalytiques B : baclofène

- Médicaments du récepteur allostérique GABA-A :

Certaines substances sont douées d'affinité pour le récepteur allostérique du récepteur

GABA-A.

Les agonistes favorisent la fixation du GABA sur son récepteur GABA-A. ce sont en quelque sorte des gaba ergiques indirects. Leurs effets sont les effets gaba-ergiques A. les principaux sont les benzodiazépines (BZD), les barbituriques (hypnotiques et anesthésiques généraux), certains neurostéroïdes, dérivés chimiquement et pharmacologiquement apparentés aux hormones stéroïdiennes présents dans le cerveau notamment des métabolites, de la progestérone et des androgènes.

Les antagonistes de compétition empêchent la fixation de ces agonistes sur le site allostérique GABA-A, mais entraînent des effets inverses à ceux des agonistes classiques (BZD), soit de l'anxiété et des convulsions. Ceci s'explique par la théorie classique de l'occupation des récepteurs, mais mieux par celle des conformations.

## **2. L'acide glutamique :**

Le domaine glutaminergique est constitué de l'ensemble des neurones dont le neuromédiateur est l'acide glutamique (ou son anion, le glutamate).

Ces neurones sont largement et uniformément répandus dans le système nerveux central.

### **➤ Synapse glutaminergique :**

L'acide glutamique se forme dans le cerveau à partir de la glutamine. Celle-ci est synthétisée par les cellules de la névroglie au cours d'une réaction de transamination, à partir de l'acide  $\alpha$  oxoglutarique, le donneur de  $\text{NH}_2$  est le GABA transformé en acide succinique et l'enzyme la GABA-transaminase. Puis la glutamine est captée par les neurones. Sa transformation est le fait de la glutaminase. L'acide glutamique libéré par les neurones peut inversement être

capté par les astrocytes et retransformé en glutamine. Il existe donc un cycle entre les neurones (l'acide glutamique) et la névroglie (glutamine).

En fait, une série de métabolisme est biochimiquement interconnecté (GABA, acide glutamique, glycine, acide aspartique).

La synapse glutaminergique est classique. Le médiateur est stocké dans des vésicules synaptiques et libéré par exocytose. Le médiateur est ensuite ré capté par les terminaisons nerveuses (transport actif) et surtout par la névroglie. Il est transformé par décarboxylation en acide  $\gamma$  amino-butyrique ou par désamination en acide  $\alpha$  oxoglutarique.

#### ➤ **Récepteurs glutaminergiques :**

On décrit quatre types de récepteurs glutaminergiques dénommés d'après leurs agonistes spécifiques et identifiés par clonage. La biochimie montre l'existence de nombreux sous-types dont la signification pharmacologique est incertaine. Tous ces récepteurs sont excitateurs.

Les trois premiers récepteurs, NMDA, AMPA et kaïnique sont de type un (1) et liés à des canaux ioniques :

- Le récepteur NMDA est lié à un canal calcique lent et est post synaptique. Il comporte un site allostérique (modulateur) dont la stimulation est nécessaire (en son absence les canaux sont fermés), mais non suffisante à son fonctionnement. Le médiateur physiologique est la glycine, son taux est normalement suffisant pour que le récepteur allostérique soit stimulé en permanence. La serine en est un agoniste. Les canaux ioniques correspondant peuvent être bloqués indépendamment du médiateur par les ions Mg ou par des antagonistes pharmacologiques (kéétaminephenicyclidine).

<b>Types</b>	NMDA AMPA R. Kainate			R. métabotropique
<b>Type</b>	Type 1			Type 2
<b>Couplage</b>	Lent $Ca^{2+}$	Rapide $Na^{+}$	Rapide $Ca^{2+}$	Protéine G phospholipase $CIP_3$
<b>Localisation</b>	Post synaptique	Post synaptique	Présynaptique Post synaptique	Présynaptique Post synaptique
<b>Effets</b>	Epsp prolongé Modulation synaptique excitotoxicité	Epsp rapide		Modulation excitotoxicité
<b>Agonistes</b>	NMDA aspartate	AMPA	Kainate	
<b>Antagonistes</b>	Riluzole ?	Lamotrigine		

- Le récepteur AMPA est lié à un canal sodique rapide et est post synaptique
- Le récepteur kainique est lié à un récepteur calcique rapide ; il est pré synaptique et post synaptique.

Chaque récepteur a ses agonistes (en dehors de l'acide glutamique) et ses antagonistes propres.

Les récepteurs métabotropiques sont de type 2. La protéine G excitatrice est couplée à la phospholipase C et le second messenger est l'IPS. Ces récepteurs sont pré synaptiques et post synaptiques.

❖ Effets glutaminergiques et rôle du domaine glutaminergique :

✓ Transmission normale de l'influx nerveux :

La transmission habituelle de l'influx nerveux dans le système glutaminergique est tout à fait banale. Elle ne met en jeu que les récepteurs AMPA. L'entrée de Na dans le neurone effecteur génère un potentiel d'action appelé « excitatory-post-synaptic-potential (EPSP) ». Ce fonctionnement de la synapse est intermittent.

Au cours de ce fonctionnement en quelque sorte « basique », les canaux liés aux récepteurs NMDA sont en permanence bloqués par les ions  $Mg^{2+}$ .

✓ Stimulation prolongée :

Sous le nom de « plasticité synaptique », on décrit des modifications prolongées (pendant des semaines ou des mois) dans le fonctionnement permanent de la synapse. Dans ce nouvel état il y a une facilitation au passage de l'influx nerveux (faisant intervenir les récepteurs AMPA). Ce niveau élève la sensibilité de la synapse et est appelé « long term potentiation (LTP) ».

Son installation résulte de la mise en jeu des récepteurs NMDA (pré et post synaptique) et métabotropiques.

L'arrivée soutenue en amont, au niveau de la terminaison glutaminergique, de train d'influx nerveux provoque une libération massive du médiateur. La stimulation des récepteurs NMDA débloquent le canal ionique adjacent en chassant les ions Mg et permet l'entrée massive de Ca dans le neurone effecteur. La stimulation des récepteurs métabotropiques aboutit aussi par d'autres processus à l'augmentation du Ca intracellulaire. Les ions Ca déclenchent une série de réaction biochimiques complexes qui aboutissent à :

- Sensibiliser le récepteur AMPA au médiateur et accroître sa réponse

- Former, par activation de la NOS, du NO, qui diffuse dans la synapse et vient faciliter la libération du médiateur (rétrocontrôle pré synaptique positif).
- Finalement, modifier la transcription génétique et inscrire ainsi des changements pérennes.

Du point de vue pharmacologique, ce phénomène de facilitation (LPT) est :

- Bloqué par les antagonistes des récepteurs AMPA
- Empêché par les antagonistes des récepteurs NMDA, sans qu'ils perturbent le passage simple de l'influx nerveux par l'intermédiaire AMPA
- Diminué seulement par les antagonistes des récepteurs métabotropiques.
- Augmenté par le NO.

Ce mécanisme renforçateur traduit une adaptation du fonctionnement du cerveau à effet prolongé. On lui accorde un rôle important :

- En physiologie, dans les phénomènes d'apprentissage et de mémoire
- Eventuellement, dans des pathologies chroniques comme les épilepsies, les dépendances, les douleurs.

✓ Excitotoxicité :

Dans les conditions pathologiques la stimulation glutaminergique massive et permanente entraîne l'exacerbation des processus précédents et conduit à une accumulation excessive de Ca intracellulaire. Celle-ci provoque par des mécanismes multiples la mort cellulaire. Ce phénomène est appelé « excitotoxicité ».

## **E. La pharmacodépendance**

La pharmacodépendance est la tendance à consommer des médicaments qui devient de moins en moins contrôlable dans le temps.

Elle est l'une des formes de la toxicomanie et les deux mots sont fréquemment employés l'un pour l'autre. Néanmoins l'usage tend à désigner par pharmacodépendance plutôt la toxicomanie ayant trait aux substances médicamenteuses (amphétamines, barbituriques, benzodiazépines, etc.) que celle liée aux autres substances actives sur le psychisme telles que l'alcool et les drogues (héroïne, cocaïne, haschisch, LSD, etc.). Elle comporte un ou plusieurs des phénomènes suivants :

### ➤ **Dépendance psychique :**

Elle est la caractéristique constante de la pharmacodépendance. C'est le désir de renouveler régulièrement les prises afin de retrouver les sensations agréables qui les accompagnent, engendrant un comportement de recherche active. C'est plus qu'une envie, une nécessité. Son intensité est cependant variable. A l'extrême elle est irrésistible, pouvant pousser le sujet au délit et même jusqu'au meurtre pour se procurer la substance.

### ➤ **Dépendance physique :**

Elle se caractérise par un état pathologique lorsque les effets de la substance disparaissent. C'est le « syndrome de sevrage », encore appelé « état de manque », qui par un malaise plus ou moins prononcé accompagné de symptômes souvent douloureux ou angoissants. Il peut, pour certaines substances, mettre en jeu la vie du sujet, mais il n'existe pas pour toutes.

### ➤ **Tolérance :**

La tolérance ou l'accoutumance est la diminution progressive des effets avec la répétition des prises. Elle ne porte pas également sur tous. Mais l'estompement progressif des sensations recherchées entraîne l'augmentation des doses. Celles-ci peuvent atteindre ainsi des quantités bien supérieures aux doses mortelles pour le sujet non préparé. L'importance et la rapidité de l'installation de la tolérance sont variables selon les substances. Certaines n'en donnent pas ou peu.

La pharmacodépendance peut être à l'origine de marginalisation, de délinquance et d'incapacité à assurer un rôle social, c'est pourquoi les prescriptions doivent être de courte durée et réévaluées régulièrement (Pharmacologie générale, 2006).

# Methodologie

### **III. Methodologie :**

#### **A. Cadre et Lieu d'étude :**

Notre étude a eu lieu au service de Neurologie à l'hôpital du Point-G.

#### **B. Type d'étude :**

Il s'agissait d'une étude prospective, descriptive visant à évaluer les aspects pharmaco-cliniques de l'usage des antiépileptiques chez 60 patients épileptiques.

**C. Période d'étude :**

Notre étude s'est déroulée du mois d'Août au mois de Décembre 2013 ; soit 5 mois au cours desquels l'inclusion et le suivi des patients ont été réalisés.

**D. Population d'étude :**

Les patients épileptiques suivis au service de Neurologie du Point G durant notre période d'enquête.

**Critères d'inclusion :**

Tous les patients épileptiques suivis au service de Neurologie du Point-G avec des anomalies au tracé de L'EEG.

**Critères de non inclusion :**

Tous les patients épileptiques non suivis au service de neurologie du Point-G sans anomalies au tracé de l'EEG.

**Considérations éthiques :**

Les inclusions ont été faites après un consentement éclairé verbal.

A l'entame de cette étude, il fallait passer par le respect d'une certaine procédure afin de garantir à notre travail toute la fiabilité et la légalité nécessaire. Ainsi nous avons d'abord adressé une demande d'autorisation d'enquête au chef du service de neurologie. Cette demande validée, nous avons pu accéder aux salles de consultation au coté des médecins traitants et permettre ainsi de prendre contact avec les patients.

Nous avons obtenu la collaboration des patients après avoir garanti le caractère confidentiel des données recueillies notamment la non divulgation de leur identité et la garantie de leur intimité.

Quant à l'entretien il se déroulait à huis clos dans une salle annexe à la salle de consultation entre le patient et moi-même.

**E. Technique de collecte des données :**

Les données ont été recueillies à la suite d'une consultation puis enregistrées sur une fiche d'enquête portée en annexe.

**F. Variables mesurées :**

Médicament antiépileptique, profil sociodémographique, profil clinique, observance, évolution des crises sous traitement, effets secondaires, interactions médicamenteuses.

**G. Définition des variables :**

**Profils des patients :** il s'agit du profil sociodémographique et clinique des patients.

**Profil sociodémographique :** il s'agit du nom, prénom, sexe, résidence, situation matrimoniale.

**Profil clinique :** il s'agit du type de crise, des antécédents, de l'observance et de l'évolution.

- Type de crise : il s'agit de la nature de la crise ici on les a classés en crise généralisée, crise partielle et crise mixte
- Antécédents : correspond aux évènements du passé concernant la santé d'une personne. Ils peuvent être soit médicaux, soit chirurgicaux.

- Observance : Il s'agit du respect strict des instructions figurant sur l'ordonnance caractérisée en observant et non observant.
- Evolution : Il s'agit de l'évaluation du devenir du traitement caractérisée en : amélioration, stationnaire, et défavorable.

**Médicament antiépileptique:** médicament indiqué dans le traitement pharmacologique de l'épilepsie (Grima 2006).

Ici on les a classés en médicament antiépileptique 1 (MAE1) comme premier médicament antiépileptique et en MAE 2 comme deuxième médicament antiépileptique.

**Effets secondaires :** ce sont des effets indésirables fréquents ou rares, qui s'ajoutent à l'effet thérapeutique recherché d'un médicament . Ils sont classés selon la classe thérapeutique.

**Interaction médicamenteuse :** on parle d'interaction médicamenteuse quand l'effet d'un médicament est modifié par un autre, ici elle est jugée sur la pharmacodynamie. Le médicament qui modifie l'effet est appelé médicament précipitant, et celui dont l'effet est modifié s'appelle médicament objet. Elle peut aboutir à l'augmentation, à la diminution ou la neutralisation des effets des deux médicaments. Ici nous avons considéré les interactions qui peuvent être dangereuses uniquement.

### **Saisie et analyse des données :**

La saisie a été faite avec Microsoft office Word 2007, l'analyse sur SPSS 16.

*"Aspects pharmaco-cliniques de l'usage des médicaments antiépileptiques chez 60 patients  
épileptiques suivis au service de Neurologie du CHU du Point G"*

*Thèse de Pharmacie*

*FAPH 2014*

---

# Résultats

## IV. Résultats:

Au total 60 patients ont été dépistés et confirmés par les neurologues.

## **1. Profil des patients**

### **a. Profil sociodémographique :**

***Tableau n° I : Répartition selon le sexe***

<b>Sexe</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage %</b>
<b>Masculin</b>	<b>32</b>	<b>53.3</b>
Féminin	28	46.7
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>100</b>

Le sexe masculin a été le plus représenté avec 53,3%

***Tableau n° II : Répartition des 60 patients selon la tranche d'âge***

<b>Tranche d'âge</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage %</b>
[1-10]	6	10
[11-20]	17	29
<b>[21-30]</b>	<b>21</b>	<b>36</b>
[31-40]	6	10
> 40	9	15
<b>Total</b>	<b>59</b>	<b>100</b>

La tranche [21-30] a été la plus représentée avec 36%, l'âge moyen est de 46 ans, l'âge minimum est de 3 ans et maximum est 89 ans.

***Tableau n° III : Répartition des 60 patients selon la profession***

<b>Profession</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage %</b>
<b>Elève</b>	<b>12</b>	<b>20</b>
Ménagère	11	18,33

*"Aspects pharmaco-cliniques de l'usage des médicaments antiépileptiques chez 60 patients épileptiques suivis au service de Neurologie du CHU du Point G"*

Thèse de Pharmacie  
FAPH 2014

Sans emploi	9	15
Commerçant	8	13,33
Cultivateur	6	10
Artisan	5	8,33
Etudiant	4	6,67
Porteur d'uniforme	2	3,33
Chauffeur	1	1,67
Retraité	1	1,67
Enfant de moins de 6 ans	1	1,67
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>100</b>

La majorité des patients était des élèves, 15% étaient sans emploi.

**Tableau n°IV :** Répartition des 60 patients selon la résidence

<b>Résidence</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage %</b>
<b>Urbaine</b>	<b>44</b>	<b>73.33</b>
Rural	16	26.67
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>100</b>

Sur les 60 patients, 73,33% avaient une résidence urbaine.

**Tableau n° V :** Répartition selon le statut matrimonial des patients adultes

<b>Statut matrimonial</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage %</b>
<b>Célibataire</b>	<b>24</b>	<b>61.5</b>
Marié	12	30.8
Autres	3	7.7
<b>Total</b>	<b>39</b>	<b>100</b>

La majorité des patients était des célibataires (61,5%), les autres étaient composés des veufs ou veuves et des divorcés(e).

**b. Profil clinique des patients :**

***Tableau n° VI : Répartition des 60 patients selon le type de crise***

<b>Type de Crise</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage %</b>
<b>Généralisée</b>	<b>39</b>	<b>65</b>
Partielle	13	21.7
Mixte	8	13.3
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>100</b>

La majorité des patients avait une crise généralisée soit 65%.

***Tableau n° VII : Répartition des 60 patients selon les antécédents médicaux***

<b>Antécédents</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage %</b>
<b>Retard de croissance</b>	<b>3</b>	<b>37.5</b>
HIV	3	37.5
HTA	2	25
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100</b>

Sur les patients ayant des antécédents médicaux 3 avaient un retard de croissance et 3 avaient un sérodiagnostic positif (HIV+)

***Tableau n° VIII : Répartition selon la notion de traitement traditionnel***

<b>Notion de traitement traditionnel</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage %</b>
--	-----------------	----------------------

---

<b>Oui</b>	<b>40</b>	<b>70.2</b>
Non	17	29.8
<b>Total</b>	<b>59</b>	<b>100</b>

---

La majorité des patients a eu recours à la médecine traditionnelle.

**Tableau n° IX** : Répartition des 60 patients selon l'observance thérapeutique

---

<b>Observance thérapeutique</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage %</b>
<b>Bonne</b>	<b>41</b>	<b>68.3</b>
Mauvaise	19	31.7
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>100</b>

---

La majorité avait une bonne observance en traitement.

**Tableau n° X** : Répartition des 60 patients selon l'évolution des crises

---

<b>Evolution</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage %</b>
<b>Amélioration</b>	<b>50</b>	<b>87.7</b>
Stationnaire	6	10.5
Défavorable	1	1.8
<b>Total</b>	<b>57</b>	<b>100</b>

---

Une amélioration a été observée dans la très grande majorité des patients soit 87,7%.

## 2. Identification des médicaments antiépileptiques prescrits :

**Tableau n° XI :** Répartition des médicaments antiépileptiques en monothérapie chez 60 patients

MAE1	Effectif	Pourcentage %
<b>Carbamazépine</b>	<b>25</b>	<b>41.7</b>
acide valproïque	22	36.6
Phénobarbital	12	20
Phénytoïne	1	1.7
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>100.0</b>

Quatre molécules ont été prescrites et la carbamazépine était le plus prescrit.

Une seule prescription consistait en une bithérapie antiépileptique et c'était l'acide valproïque et le phénobarbital.

## 3. Effets secondaires :

**Tableau n° XII :** Répartition des 60 patients selon les effets secondaires déclarés

Effets secondaire	Effectif	Pourcentage %
<b>Somnolence</b>	<b>11</b>	<b>44</b>
Prise de poids	10	40
Autres	4	16
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>100</b>

L'effet secondaire le plus représenté a été la somnolence avec 44%.

Autres : insomnie, vertige, mycose buccale, malaise.

## 4. Interactions médicamenteuses :

Nous nous sommes intéressés aux seules interactions dangereuses ou qui peuvent avoir un effet néfaste sur le traitement.

**Des médicaments antiépileptiques entre eux :**

Phénobarbital+acide valproïque : cette association est une association à prendre avec précautions.

**Des médicaments antiépileptiques avec les autres molécules :**

Josamycine+carbamazépine : 1 association

# Commentaires et discussion

## **V. Commentaires et discussion :**

### **1. Profils des patients :**

La répartition selon le sexe nous a donné un pourcentage des hommes légèrement supérieur à celui des femmes.

Tandis que Houeto (Houeto, 2005) a trouvé une répartition équitable, Fofana (Fofana, 2008) a eu une prédominance féminine. Cela démontre que l'épilepsie est une maladie qui ne fait pas de distinction de sexe, car elle frappe autant les hommes que les femmes.

L'âge variait entre 3 et 89 ans, la tranche d'âge la plus représentée a été de 21 à 30 ans avec 36% des patients, 15% de la population étudiée avait plus de 40 ans alors que dans son étude Andrianseheno trouvait que 20,6% avait plus de 40 ans (Andrianseheno et al 1998).

Le pourcentage des sans emploi (16,7%) de notre échantillon était inférieur à ceux qui travaillaient (83,3%). Ces résultats se distinguent de ceux de Houeto qui trouvait 68,9% d'actifs (Houeto, 2005) et Traoré rapportait que seulement 29,3% de la population étudiée étaient actifs (Traoré et al. 1998). Cette différence peut être expliquée par le fait que notre étude se déroulait en milieu urbain alors que celle de Houeto se passait en milieu rural et que la taille de notre échantillon est plus petite que la sienne.

Ces données ne nous permettent pas de parler de discrimination professionnelle des épileptiques même s'il est avéré que cette maladie peut être handicapante si elle est mal suivie.

Dans notre étude 73,33% des patients vivaient en zone urbaine, alors que seulement 26,67% vivaient en zone rurale. Cela peut être dû au fait que notre étude se déroulait à Bamako, et sur un plan plus pratique et financier il n'est pas facile de faire le déplacement toutes les fois pour la consultation.

Les célibataires représentaient 49% des patients épileptiques contre 44,9% de mariés et seulement 6,1% étaient constitués de veufs, veuves et divorcés (e).

Houeto trouvait que 58,7% étaient célibataires (Houeto, 2005). Sehoue au contraire a trouvé 60,7% de marié(es) (Sehoue, 2004). Ces données prouvent que le taux de célibat des épileptiques peut être supérieur à celui de la population en général. En effet les jeunes gens épileptiques ont du mal à se marier parce qu'ils sont victimes de rejet et très souvent ce sont les parents ou les patients eux même qui refuseraient de se marier par crainte de la découverte de leur maladie.

Dans notre étude 65% des crises étaient généralisées, 21,7% étaient partielles et seulement 13,7% étaient mixtes.

Dans l'étude de Chakir, c'est aussi la crise généralisée qui dominait avec 45% (Chakir, 2007).

Cela peut être lié au caractère de la crise généralisée ; en effet le patient qui perd connaissance est plus enclin à se faire consulter à l'hôpital, tandis que les autres cas de crises, jugés moins alarmants, sont souvent pris en charge de façon informelle.

Dans le cas de notre échantillon, 13,33% de la population avait des antécédents médicaux. Ces antécédents médicaux étaient le retard de croissance, HIV, HTA.

L'HTA et le HIV étant des maladies chroniques et nécessitant un traitement à vie donc cela devient encore plus compliqué pour les patients.

Certains patients, soient 70,2% de la population étudiée, ont déjà eu recours ou continuent de pratiquer un traitement traditionnel.

Ces traitements traditionnels sont constitués entre autres des plantes en décoction ou en poudre ; certains avaient recours à des marabouts, des charlatans. Les coûts étaient relativement élevés souvent en espèce ou en nature comme de la volaille, des chèvres, des moutons et même des bœufs.

Les raisons pour lesquelles les épileptiques allaient vers le traitement traditionnel s'expliquent par le fait qu'ils considèrent l'épilepsie comme une maladie mystique, ou par l'inaccessibilité des médicaments antiépileptiques ou tout simplement par ignorance de l'existence d'un traitement moderne bien codifié.

La non-observance des traitements a été remarquée chez 31,7% de notre échantillon.

Ce résultat est superposable à celui de Wang qui trouvait en Chine 24% de cas de non-observance (Wang et al 2006) et d'Enriquez qui, lui a trouvé 32% au Pérou (Canceres et al 2006).

Les raisons de l'inobservance souvent évoquées sont entre autres : le coût élevé des médicaments, l'oubli, le refus, le sentiment d'être guéri, le sentiment d'inefficacité du traitement, la survenue d'effets secondaires etc.

L'étude a permis de constater que 87,7% de notre échantillon ont eu des améliorations, une diminution voire une disparition des crises.

Dans un projet pilote en Chine, un tiers des patients n'avait plus de crise après 12 mois de traitement et la fréquence des crises avait diminué d'au moins 50%, après 24 mois de traitement un quart était indemne de crise et 72% avec une fréquence de crise baissée à moins de 50% (Wang et al 2006).

Ces données montrent que le traitement médicamenteux est un moyen efficace de lutte contre l'épilepsie s'il est pratiqué dans les bonnes conditions.

## **2. Identification des médicaments antiépileptiques :**

Dans notre étude les médicaments antiépileptiques prescrits étaient la carbamazépine avec 41,7%, l'acide valproïque avec 36,7%, le phénobarbital avec 20% et la phénytoïne avec 1,7%.

Dans sa thèse Chakir aussi a trouvé une prédominance de la carbamazépine avec 42% des prescriptions, suivie du phénobarbital avec 35% et 23% d'acide valproïque (Chakir, 2007). Cela peut être expliqué du fait que la carbamazépine est active sur toutes les formes d'épilepsie et qu'elle a moins d'effets secondaires et pas d'effets hypnogènes et aussi du fait qu'elle est plus accessible.

## **3. Effets secondaires :**

Dans notre étude 41,66% ont eu des effets secondaires. Ces effets secondaires sont la somnolence avec 44%, la prise de poids avec 40% et l'insomnie, les vertiges, les mycoses buccales et les malaises chez 16%.

Dans une étude en Chine 5% ont arrêté leur traitement en raison des effets secondaires (Wang et al 2006).

Donc les effets secondaires doivent être vraiment pris en compte lors du choix d'un antiépileptique pour éviter l'échec du traitement.

## **4. Interactions médicamenteuses :**

### **Des médicaments antiépileptiques entre eux :**

- Acide valproïque+phénobarbital : le phénobarbital étant un inducteur enzymatique, il exerce une action puissante sur les enzymes microsomiales

du système du cytochrome P450 et à un moindre degré des enzymes de conjugaison, il s'ensuit une baisse du taux plasmatique et de l'efficacité de l'acide valproïque.

### **Des médicaments antiépileptiques avec les autres molécules :**

- Carbamazépine+josamycine :

Ici aussi la carbamazépine étant un inducteur enzymatique donc il s'ensuit une baisse du taux sanguin et de l'efficacité du josamycine.

**NB :** Nous n'avons pas eu d'interactions médicamenteuses pouvant avoir des effets néfastes sur les traitements des patients VIH+ ou HTA+.

# Conclusion et Recommandations

### **Conclusion :**

Notre étude sur les aspects pharmaco-cliniques des médicaments antiépileptiques utilisés chez les épileptiques suivis au service de Neurologie du CHU du Point-G s'est déroulée d'Août à Décembre 2013.

Au terme de cette étude, nous avons constaté que l'épilepsie est un véritable problème de santé publique au Mali.

Elle nous a permis d'identifier, en premier lieu les médicaments antiépileptiques prescrits qui sont la carbamazépine (41,7%), l'acide valproïque (36,7%), le phénobarbital (20%) et la phénytoïne (1,7%). Toutes les prescriptions comportaient seulement un seul médicament associé ou non à d'autres molécules sauf une qui comportait l'acide valproïque et le phénobarbital.

L'inobservance au traitement a été observé chez 31,7% de notre échantillon, cela était dû au coût élevé des médicaments, l'oubli, le refus, le sentiment d'être guéri, le sentiment d'inefficacité du traitement, la survenue d'effets secondaires etc.

En effet dans notre étude 41,66% des patients ont eu des effets secondaires qui étaient entre autres la somnolence, la prise de poids, l'insomnie, les vertiges, les mycoses buccales et les malaises.

Nous avons également déterminé des interactions médicamenteuses entre les antiépileptiques eux-mêmes et aussi entre les antiépileptiques et les autres molécules.

Malgré tout 87,7% de nos patients ont eu des améliorations, une diminution voire une disparition des crises.

Au final cette étude nous a permis de savoir que le traitement pharmacologique est un moyen efficace de lutte contre l'épilepsie s'il est pratiqué dans les bonnes conditions.

**Recommandations** : Nos recommandations s'adressent :

✓ **Aux patients :**

- De bien suivre leur traitement et de respecter leur rendez-vous pour une amélioration nette de leur condition de vie ;

✓ **Aux familles et à la communauté :**

- D'aider le patient à adhérer au traitement ;
- De Secourir l'épileptique en période de crise en l'écartant du danger.
- D'éviter la marginalisation des épileptiques et de permettre leur intégration dans la société.

✓ **Au personnel de la santé :**

- De faire le bon choix de médicament antiépileptique lors du traitement de l'épilepsie;
- De créer le dialogue et les échanges avec les tradithérapeutes ;
- De Procéder à l'éducation et à l'information de la population sur l'épilepsie ;

✓ **Aux autorités administratives et politiques :**

- De faciliter l'accessibilité des médicaments antiépileptiques en subventionnant leur coût et en régularisant l'approvisionnement au sein de nos structures de santé;
- D'investir dans la formation initiale et continue des spécialistes ;
- De créer un programme national de lutte contre l'épilepsie ;
- De créer une journée nationale de lutte contre l'épilepsie afin de faciliter l'information des populations sur la maladie ;
- D'investir dans la recherche pour la promotion des médicaments traditionnels améliorés comme: *Pteleopsis suberosa* (Eng et Diel) et *Combretaceae Flueggea virosa* (Rnb ex Wild) dans le traitement de l'épilepsie ;
- De lutter contre la marginalisation et la discrimination des épileptiques.

# Références bibliographiques

**References Bibliographiques:**

**Ana-Claire Meyer, Tarun Dua, Juliana Ma, Shekhar, Saxenab et Getchen Birbeck :** Global disparities in the epilepsy treatment gap : a systematic review, Bull World Health Organ 2010 ; 88 ; 260-266.

**Andrianseho L M. Rakotoariuony MC:** Aspects socio culturels de l'épilepsie chez le Malgache. Enquête CA.P fait à Antananarivo, communication présentée au troisième congrès de Neurologie Tropicale, Fort de France, Martinique du 30-1-2 Décembre 1998

**Asma Chakir :** Intervalle thérapeutique et pharmaco résistance dans l'épilepsie temporale : étude clinique, expérimentale dans un modèle animal. Thèse de doctorat 2007 faculté de sciences de l'université Mohammed V

**Alvarez V, Beucler M, Borges H, Tapparel L :** IN : Santé mentale et droits de l'homme, Suisse.

**Baba-Moussa F, Akpagana K, Bouchet P:** Antifungal activities of seven West African Combretaceae used in traditional medicine. J Ethnopharmacol 1999 Sep; 66(3): 335-8

**Benjamin Sanogo:** Etude des activités antioxydantes et anticonvulsivantes de deux (2) plantes médicinales du Mali.

**Diallo F, Sarr MM, Genton P, Szepetowski P, Diarra A, Sarr NG, Sall ND, Touré M, N'diaye IP, Farnarier G, Gueye L :** Epilepsie au Sénégal : mise en place d'une étude génétique. *Epilepsies*, 2004, 16(3) : 153-159

**D.S.Tran, E.B.Ngoungou, F.Quet, P-M-Preux :** prise en charge de l'épilepsie dans les pays en développement (2007)

**Enriquez-Caceres M. Soto-Santillana M ;** Non compliance with pharmacological treatment in patients with epilepsy. *Rev Neurol* 2006; 11: 647-54

**Farnarier G. Ogobara D et al:** bibliographie de l'épilepsie en milieu rural au Mali 2000

**Faculté de Médecine de Strasbourg,** Module de Pharmacologie Clinique DCEM3 2004/2005

**M. Grima:** « Les anticonvulsivants » - Mise à jour : mars 2006

**Houeto Sohoueto Olorounto Etienne :** Itinéraire thérapeutique des épileptiques dans l'arrondissement de Djidja, département du Zou au Bénin (thèse de médecine 2005).

**Jacques Dangoumau :** pharmacologie générale, Université Victor Segalen-Bordeaux 2, 2006

**Laroche ML, Traoré H. Melel et coll :** quality of phenobarbital solid-dosage forms in the urban community of Nouakchott (Mauritania). *Epilepsia* 2005; 46:1293-6

**Mikael E. Pedersen, Henrik T.Vestergaard, Suzanne L Hansen, Sékou Bah:** Pharmacological screening of Malian medicinal plants used against epilepsy and convulsions.

**OMS:** 1997

**Organisation mondiale de la santé :** Historique de l'épilepsie. Aide mémoire 2001

**OMPI :** 2007

**Pharmacologie générale DCEM1:** université Paris VI 2006-2007

**Pilard M, Brosset C, Junod A :** Les représentations sociales et culturelles de l'épilepsie. Med Afr Noire 1992 ;39: 652-7

**Sehoue M :** Itinéraire thérapeutique des épileptiques dans la commune de Djidja. Thèse de doctorat en médecine Cotonou 2004 ; No 1144 : 86p

**Sekou Bah, Anna K Jäger, Anne Adsesen, Drissa Diallo, Berit Smestad Paulsen:** Antiplasmodial and GABA<sub>A</sub>-benzodiazepine receptor binding activities of five plants used in traditional medicine in Mali, West Africa. Journal of Ethnopharmacology 110(2007) 451-457

**Snow RW, William RE, Roger JE, Man'al VO, Peshu N :** The prevalence of epilepsy among a rural kenyan population. Top Georg Med 1994; 46:175-9

**Tedongmo Tiayo :** Epilepsies et troubles mentaux : étude épidémioclinique dans le service de psychiatrie du CHU du Point-G à Bamako à propos de 342 cas. Thèse, Med, Bamako, 2005 ; 2-43-57

**Tidiane Fofana** : Etude de la perception communautaire de la population sur l'épilepsie : connaissance, attitude et pratique des parents d'enfants épileptiques dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré (2008)

**Traoré H, Diagana M, Debrock A, Ba A, Algad B, Preux PM** : Approche socio-culturelle de l'épilepsie en Mauritanie. Med Trop 1998 ; 58 :365-8

**Tu Luong Mac** : Disponibilité et qualité des antiépileptiques en Asie du Sud Est. Thèse de médecine 2007

### **Vidal 2010**

**Waldbaun S, Patel M**: Mitochondria, oxidative stress and temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res, 2010 Jan; 88(1): 23-45. E pub 2009 oct 21

**Wang WZ, Wu JZ, MA, Gy et coll**: Efficacy assessment of phenobarbital in epilepsy: a large community based intervention trial in rural China. Lancet Neurol 2006; 5: 46-52

**WHO/OMS**: Disease and Neuroscience Departement of Mental Health an Substance Abuse Atlas Country resources for neurological disorders 2004. World Health Organization Ed, Geneva 2004, 59p

Fiche de collecte de données:

N° :

**I. Identification du patient :**

Age pédiatrique : .....mois

Age :..... Ans

Sexe :            1= M            2= F

Poids :..... kg

IMC :.....

Profession :.....

Résidence : 1= urbaine            2= rurale

Niveau d'étude : .....

Statut matrimonial : 1=marié(e)    2=célibataire    3=autres

**Date de début de la maladie:**

**Durée avant le diagnostic :**

**Type de crise :**

Crise généralisée    1=oui    2=non

Crise partielle    1=oui    2=non

Crise mixte    1=oui    2=non

Autres    1=oui    2=non

**Antécédents :** 1=retard de croissance    2=HTA    3=HIV    4= Autre

**Consommation avouée d'excitant :**

Type :            Dose :            Nombre par jour :

**Qualité du sommeil :**

1= Bonne

2=mauvaise

**"Aspects pharmaco-cliniques de l'usage des médicaments antiépileptiques chez 60 patients épileptiques suivis au service de Neurologie du CHU du Point G"**

**Thèse de Pharmacie**

**FAPH 2014**

---

<b>Molécules</b>	<b>Forme Galénique</b>	<b>Dosage</b>	<b>Posologie</b>	<b>Durée de traitement</b>	<b>DCI/Sécial</b>

Notion de traitement traditionnel : 1= Oui      2=Non

**II. Traitement antiépileptique en cours :**

**Date de début du traitement antiépileptique :**

**Observance thérapeutique :** 1= Bonne      2=Mauvaise

**Raison de l'inobservance :** 1=oubli   2=refus   3= économique   4=autre

**Evolution des crises sous traitement :** 1=amélioration   2=stationnaire   3=défavorable   4=autre

**Effet secondaire en rapport avec antiépileptique :** 1=Prise de poids      2=somnolence      3=autre

**III. Molécules prescrites avec les antiépileptiques :**

Molécules	Forme galénique	Dosage	Posologie	Durée de traitement	DCI/spécialité

**"Aspects pharmaco-cliniques de l'usage des médicaments antiépileptiques chez 60 patients épileptiques suivis au service de Neurologie du CHU du Point G"**

**Thèse de Pharmacie**

**FAPH 2014**

---


**IV. Interactions médicamenteuses des antiépileptiques entre eux :**

- 1.....
- 2.....
- 3.....
- 4.....

**V. Interactions médicamenteuses des antiépileptiques avec les autres molécules :**

- 1.....
- 2.....
- 3.....
- 4.....
- 5.....

# ANNEXES

## Fiche signalétique

**Nom**: SANOGO

**Prénom**: AISSATA

**Date et lieu de naissance**: 1 Septembre 1987 à Bamako (Mali)

**E-mail** : [sanogo2003assfr@yahoo.fr](mailto:sanogo2003assfr@yahoo.fr)

**Titre de la thèse**: Aspects pharmaco-cliniques des médicaments antiépileptiques utilisés chez les patients épileptiques suivis en service de Neurologie du CHU du Point-G.

**Secteur d'intérêt**: Pharmacie

**Ville de la thèse**: Bamako/Mali

**Année de thèse**: 2014

**Lieu de dépôt**: Bibliothèque de la FAPH

### **Résumé** :

Les médicaments antiépileptiques constituent l'un des moyens thérapeutiques contre l'épilepsie.

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive visant à évaluer les aspects pharmaco-cliniques des médicaments antiépileptiques.

Au terme de cette étude, sur 60 patients suivis nous avons pu mettre en exergue les points suivants: toutes les prescriptions comportaient un seul médicament antiépileptique associé ou non à d'autres molécules sauf une qui n'en comportait que deux. Le médicament antiépileptique le plus prescrit était la carbamazépine (41,7%) ; 31,7% de notre échantillon n'était pas observant ; 41,66% ont eu des effets secondaires ; 87,7% ont eu des améliorations, une diminution voire une disparition des crises.

### **Mots clés**

Médicaments antiépileptiques. Pharmaco-cliniques. Patients épileptiques.

## Profile sheet

**First name:** AISSATA

**Last name:** SANOGO

**Date and place of birth:** September 1<sup>st</sup> 1987, Bamako (Mali)

**Nationality:** Malian

**E-mail address:** sanogo2003assfr@yahoo.fr

**Thesis topic:** Pharmaco-clinical aspects of antiepileptic medicines for epilepsy patients treated in the Neurology department of Point-G CHU

**Interest sector:** Pharmacy

**City of production:** Bamako/Mali

**Academic year:** 2014

**Registration place:** FAPH Library

### **Summary:**

Antiepileptic drugs are one of therapy means against epilepsy.

This is a prospective and descriptive study aiming to evaluate the pharmaco-clinical aspects of antiepileptic drugs.

After the survey on 60 patients suffering epilepsy we've been able to point out the following: all of the prescriptions consisted only in one antiepileptic drug in association or not with other molecules except one which contains two.

The most frequently prescribed antiepileptic drug was carbamazepine (41, 7%); 31, 7% of the sample we used did not follow correctly their treatment; 41, 66% of them had side effects and 87.7% had improvements either a decrease or even total disappearing of their attacks.

### **Key words:**

Antiepileptic medicines. Pharmaco-clinical. Epilepsy patients.

## Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer dans l'intérêt de la santé publique ma profession, avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.