Médicaments de l'État de mal épileptique

Anis KLOUZ

(MD, PhD)

Service de Pharmacologie Clinique
Centre National de Pharmacovigilance

Classification des états de mal épileptiques (EDM)

- **EDM convulsifs**
  - La plupart des EDM généralisés (sauf absence)
  - Partiels somato-moteurs

- **EDM non convulsifs**
  - Non Confusionnels: EDM partiel simples non moteurs (sensoriels, sensitifs, etc …)
  - Confusionnel: EDM généralisés (absence), EDM partiels complexes (frontaux ou temporaux)

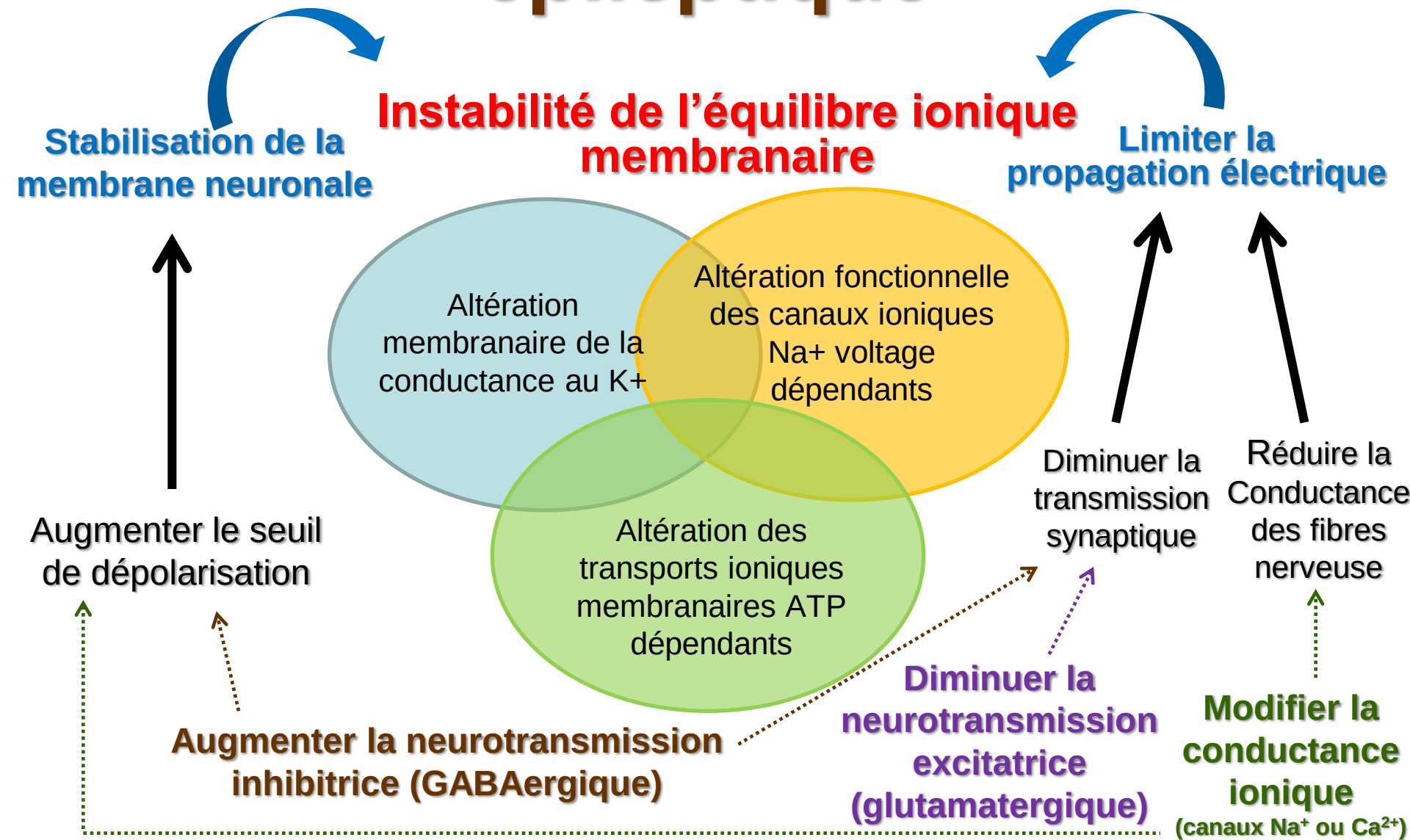
Urgence thérapeutique +++

⟹ Outils pharmacologiques adaptés

Exigences pour les médicaments de l'EDM

- Administrable IV
- Pénétration cérébrale rapide
- Bonne tolérance
- ½ vie d élimination ni trop longue ni trop brève
- Peu ou pas d'interaction médicamenteuse
- Relais oral possible

Neurobiologie de la crise épileptique



Mécanismes favorisant l'action du GABA	Inhibition de sa dégradation par la GABA-transaminase	Vigabatrin
	Activation (ou renforcement) du récepteur GABA	Topiramate, Barbituriques, Benzodiazépines
	Inhibition de la recapture du GABA	Tiagabine, Gabapentine ?
	autres mécanismes, mal caractérisés	Valproate
Mécanismes bloquant la neurotransmission glutamatergique	Antagonise l'action du glutamate sur certains récepteurs	Topiramate
	Modulation du récepteur NMDA au site strychnine	Felbamate
	Interfère avec la libération excessive de glutamate	Lamotrigine
Mécanismes bloquant les canaux cationiques	Blocage des canaux calciques de type T (transitoires) dans les neurones thalamiques	Ethosuximide, Valproate
	Blocage de canaux sodium voltage-dépendants	Valproate, Barbituriques
	Blocage de canaux sodium voltage-dépendants lors de stimulations à hautes fréquences	Topiramate, Lamotrigine, Phénytoïne, Felbamate, Carbamazépine

Mécanismes d'action des antiépileptiques traditionnels

Médicaments	Blocage des canaux sodiques	Potentialisation du GABA	Blocage du glutamate	Blocage des canaux calciques de type-T (Thalamus)
Première génération				
PHENYTOÏNE/FOSPHENYTOIN	++	0	+/-	0
CARBAMAZEPINE	++	0	+/-	?
PHENOBARBITAL	+	+	+	0
ACIDE VALPROÏQUE	++	+	+/-	0
BENZODIAZEPINES	+	++	0	0
ETHOSUXIMIDE	0	0	0	+

Benzodiazépines

- Les benzodiazépines agissent par interaction sur un site spécifique du récepteur $GABA_A$
- Leur durée d'action est fonction de nombreux paramètres qui font intervenir la pharmacocinétique, la liaison aux protéines sériques, la liaison aux récepteurs.
- Les benzodiazépine sont cependant des effets propres, variables selon la molécule.

Propriétés physico-chimiques

- Ce sont des bases faibles et, comme telles, elles sont fortement liées aux protéines du sérum et en particulier à l'alpha-1 glycoprotéine acide.
- Seul le midazolam est hydrosoluble. Cela, associé à une demi-vie courte, le fait préférer le plus souvent en milieu de réanimation pour la sédation des patients les plus graves, bien que les avantages du midazolam sur les autres benzodiazépines n'aient pas été clairement démontrés.

Pharmacocinétique

- Les benzodiazépines passent rapidement la BHE.
- La cinétique de liaison des benzodiazépines au récepteur est variable et dépend de la disponibilité sanguine (liaison protéique), de la traversée de la BHE («liposolubilité» et encombrement stérique), de la liaison au récepteur.
- La constante d'affinité au récepteur est bien plus importante pour le midazolam, le clonazépam et le lorazépam que pour le diazépam avec un rapport d'environ 20 fois.

Pharmacocinétique

- Les trois molécules couramment utilisées (diazépam, midazolam, clonazépam) ont un délai d'action après injection intraveineuse très court, inférieur à trois minutes, le diazépam ayant le délai d'action le plus court.
- Le lorazépam a le délai d'action de loin le plus long (15 à 30 minutes).
- La durée d'action dépend plus de l'affinité de la molécule au récepteur que de la pharmacocinétique générale : le diazépam a la durée d'action la plus brève (environ 2 h après injection intraveineuse), suivi par le midazolam (2à 4h) et par le clonazépam et le lorazépam (environ 24 h pour le clonazépam et de 8 à 72h pour le lorazépam selon les études).
- **La durée d'action est donc bien inversement proportionnelle au délai d'action.**

Pharmacocinétique

- Après administration de la solution injectable par voie rectale la biodisponibilité est de 50 à 80% pour le diazépam et de 20 à 50% pour le midazolam.
- L'absorption est très rapide chez l'enfant, avec
  - Tmax = 10 min pour, le diazépam
  - Tmax = 20 à 60 min pour le clonazépam
  - Tmax = 15 à 20 minutes pour le midazolam

- La voie intramusculaire a été abandonnée car elle conduit à une absorption lente et erratique.

- La voie nasale est anecdotique et peut conduire à des lésions muqueuses.
- Bien que la voie rectale soit efficace en urgence, elle ne doit pas être continuée, en particulier en raison du phénomène de premier passage hépatique qui conduit à des concentrations actives mal contrôlées.

La phénytoïne

- La phénytoïne agit principalement en inhibant l'ouverture des canaux sodiques neuronaux dépendant du voltage

- La phénytoïne est un des anticonvulsivants de référence malgré de nombreuses propriétés défavorables :
  - absence d'hydrosolubilité,
  - cinétique non-linéaire,
  - Interférences médicamenteuses nombreuses et potentiellement graves,
  - délai d'action important.

La phénytoïne

- La fosphénytoïne palie le défaut de l'hydrosolubilité : C'est une forme hydrosoluble
- La fosphénytoïne se transforme en phénytoïne avec une demi-vie de **7 à 15 min**,
- Il faut ajouter ce délai de transformation au délai d'action de la phénytoïne ainsi formée.

Propriétés physicochimiques

- La phénytoïne est un acide faible, majoritairement ionisé au pH de l'organisme.
- Elle est fortement liée aux protéines sériques (albumine et dans une moindre mesure alpha-1 glycoprotéine acide) avec une liaison dépendante de la concentration : liaison saturable +++.
- La liaison à l'albumine fait intervenir les sites spécifiques suivants :
  - site de la warfarine,
  - des benzodiazépines,
  - du tamoxifène
  - et de la digoxine
- Par ailleurs, la fosphénytoïne est elle-même liée à plus de 97% aux protéines sériques et en particulier à l'albumine avec une liaison non-linéaire et donc une augmentation très importante de la concentration libre en cas d'hypoalbuminémie.

Propriétés physicochimiques

- Lorsque la concentration augmente, il y a saturation des sites de fixation ce qui conduit rapidement à une concentration libre (concentration active) potentiellement toxique.
- Il en va de même en cas d'hypoalbuminémie.
- La formule de Scheiner-Tozer,

$$C_{Corrigée} = C_{Mesurée} / ((k * albumine) + 1)$$ (où albumine est l'albuminémie en g/l)

Illustration :

Adulte, fonction rénale normale, Phénytoïne = 15 µg/ml, Albumine Normale = 45 g/l C° $C_{corrigée}$= 1.6 µg/ml

Adulte, fonction rénale normale, Phénytoïne = 15 µg/ml, Albumine Normale = 25 g/l C° $C_{corrigée}$= 2.7 µg/ml

Pharmacocinétique

- L’absorption est lente par voie orale, plus rapide par voie intramusculaire. Par cette dernière voie, le pic d’absorption chez l’enfant est d’environ une demi-heure.
- La distribution se fait dans un volume de taille moyenne (0,8l/kg).
- La demi-vie est longue (plus de 20 heures) ce qui conduit à un état d’équilibre au bout d’une semaine environ, ce d’autant que la cinétique est non-linéaire.
- Les concentrations libres sont environ égales à 10% de la concentration totale.
- Le métabolisme de la phénytoïne est hépatique et passe par les CYP2C19 et CYP2C9. Ce métabolisme est saturable.
- la phénytoïne est inducteur du CYP2B6 et des CYP3A4, CYP3A5 et CYP3A7.
- Le rapport de concentration entre liquide céphalorachidien (LCR) et sang à l’équilibre est d’environ 0,2.
- La phénytoïne est parailleurs transportée hors dusystème nerveux par la P-glycoprotéine au niveau de la BHE chez les patients porteurs du gèneMDR1.

Effets indésirables locaux

- La solution anciennement utilisée pour la phénytoïne injectable avait un pH ajusté à 12 et contenait du propylène glycol, responsable d'une toxicité veineuse, et de nécrose grave en cas d'extravasation vasculaire.
- L'utilisation de fosphénytoïne, soluble dans l'eau, permet de s'affranchir de ces risques.

Effets indésirables systémiques

- Le principal risque est **cardiaque** (antiarythmique de classe 1)
  - Des troubles du rythme et de conduction ont été rapportés, pouvant conduire à des arrêts cardiaques. Ces effets indésirables graves ont surtout été rapportés avec la phénytoïne intraveineuse.
- Contre-indiquée en cas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G-6-PD).
- La grossesse est une contre-indication classique à une prise prolongée (surtout pendant le premier trimestre).
- Comme tous les inducteurs enzymatiques, la phénytoïne peut annuler l'effet des oestro-progestatifs.

Les Barbituriques

- Mécanisme d'action mal connu ++
  - Ils agissent principalement en potentialisant le fonctionnement des récepteurs $GABA_A$, en maintenant ouvert le canal chlore associé à ce récepteur, sans modifier l'affinité du récepteur pour le GABA.
  - À forte dose, ils peuvent aussi agir au niveau présynaptique, en bloquant les canaux calciques dépendants du voltage,et donc en diminuant la libération de neurotransmetteurs.
  - Un effet antagoniste sur les récepteurs glutamatergiques de type NMDA a également été montré.

Propriétés physicochimiques

- Les barbituriques sont des **acides faibles** éliminés en partie par voie rénale.
- À ce titre, le **pH urinaire** est un facteur important de variation de la clairance, en particulier pour le phénobarbital. (alcalinisation : traitement de l'intoxication +++)
- Lorsque le pH des urines augmente, la **forme ionisée** augmente et la réabsorption tubulaire est diminuée.
- Leur liaison aux protéines sériques est moyenne pour le phénobarbital (45%) et plus élevée pour le thiopental (80%). Cependant, cette liaison influe peu sur la cinétique des agents comme sur leurs possibles interactions avec d'autres molécules.

Passage de la BHE

- Le passage de la BHE est très rapide pour le thiopental (c'est un agent hypnotique de l'anesthésie générale conduisant à la perte de connaissance en 15 à 40 secondes selon les conditions circulatoires).
- En revanche, le phénobarbital passe très lentement la BHE.
- En plus le phénobarbital a une élimination par la P-glycoprotéine qui conduit à une baisse rapide des concentrations efficaces chez 30% des patients porteurs du gène de la MDR_1.

Pharmacocinétique

- Dans le cadre du traitement de l'état de mal, leur administration ne se conçoit que par la voie intraveineuse (le phénobarbital a une absorption très lente par voie orale (> 8h).
- Pour le thiopental
  - La cinétique est non-linéaire.
  - Après injection unique, la clairance est de 250 ml/min et le volume de distribution de 1,5 l/kg, la demi-vie terminale de dix heures. Après plusieurs jours d'administration, la demi-vie passe à plus 15 heures, la clairance à 100 ml/min et le volume de distribution augmente à 4 l/kg en raison de la contribution des sites profonds, sites qui relargueront la molécule à l'arrêt de la perfusion, retardant d'autant le réveil du patient.
- Le thiopental est essentiellement métabolisé par le foie. Un des métabolites formés est le pentobarbital, barbiturique d'action rapide à intermédiaire.
- Le thiopental ne semble ni inducteur ni inhibiteur d'une quelconque isoforme de CYP.

Pharmacocinétique

- La cinétique du phénobarbital est linéaire (il n'y a pas saturation du métabolisme, ou du moins, le rein compense en partie le foie).
- Le volume de distribution du phénobarbital est de 0,7 l/kg, la demi-vie très longue est comprise entre 80 et 120 h.
- L'état d'équilibre n'est donc atteint qu'après plus de deux à trois semaines, ce qui en fait un agent difficile à manier
- Le phénobarbital est principalement métabolisé par le foie. Il est également partiellement (environ 30%) éliminé par sécrétion tubulaire au niveau rénal.
- Le phénobarbital est également substrat du CYP2C9 et du CYP2C19, inducteur du CYP2B6 et des CYP3A4, CYP3A5 et CYP3A7.
- Le polymorphisme associé peut conduire à des variations de clairance de plus de 100%.

Effets indésirables

- **sédation**, qui a tendance à disparaître au fur et à mesure de l'administration.
- des désordres hématologiques, parfois fatals quand il s'agit d'**agranulocytose**
- des atteintes **hépatiques**
- des atteintes neuropsychiques à type **d'excitation paradoxale**, de manque de sommeil et de confusion, plus fréquemment chez des personnes âgées alors que les enfants peuvent présenter une irritabilité et une hyperactivité.
- Induire une crise de **porphyrie aiguë**. (Comme tous les inducteurs enzymatiques
- annule l'effet contraceptif des oestro-progestatifs

Effets indésirables

- **Les réactions d'hypersensibilité**, propres aux antiépileptiques aromatiques (carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, primidone et phénytoine)
  - fièvre,
  - rash cutané,
  - lymphadénopathies,
  - lymphocytose,
  - éosinophilie,
  - et atteinte hépatique ou autre organe.

  Les symptômes surviennent préférentiellement dans les **8 premières semaines** de traitement, avec un risque d'allergie croisée entre les antiépileptiques aromatiques très important.
- **Les réactions cutanées** chez 1 à 3% des patients : le plus communément, éruptions maculo-papulaires, morbilliformes ou scarlatiformes. Mais il existe des réactions plus sévères, extrêmement rares à type de dermatites exfoliatives, de **Steven Johnson ou de Lyell**.

Propofol

- Le propofol a des cibles multiples :
  - Il agit principalement en potentialisant le fonctionnement des récepteurs $GABA_A$, sur un site différent de celui des benzodiazépines.
  - Il module les canaux sodiques et calciques.
  - action inhibitrice sur les récepteurs NMDA ?

Propriétés physico-chimiques

- Le propofol (2,6-diisopropylphenol) est non ionisé aux conditions habituelles de son administration. Son coefficient de partage octanol/tampon est d'environ 7000.
- C'est pourquoi, il est solubilisé dans une émulsion lipidique.
- Le propofol est fortement (à plus de 98,5%) lié dans le sérum, pour moitié aux érythrocytes et pour moitié à l'albumine.

Passage de la BHE et liaison au récepteur

- Le passage au travers de la BHE est très rapide en raison de la forte liposolubilité de la molécule (la demi-vie de transfert plasma-récepteur à l'équilibre est de **1,2 min** comme pour le thiopental).
- Plusieurs études ayant comparé la concentration libre du LCR et celle du sérum ont pu conclure à l'absence de transport actif significatif dans un sens comme dans l'autre.

Pharmacocinétique

- Le propofol se distribue largement dans l'organisme avec un volume de distribution de 3 à 4 l/kg après une injection unique et de 8 l/kg lors d'administration prolongée.
- La demi-vie terminale est de six à huit heures.
- La clairance totale est de 1000 à 1500l/min, soit presque égale au débit sanguin hépatique (≈1500ml/min).
- La clairance diminue fortement chez le sujet âgé. Elle passe à 600-700 ml/min à 80 ans.

Effets indésirables

- Au cours des administrations dépassants **36 à 48h**, un syndrome toxique lié au solvant a été observé.
  - Ce syndrome, décrit initialement chez l'enfant et chez des patients sédatés au long cours en milieu neurochirurgical, est dû à l'accumulation du vecteur de la molécule qui est toujours une émulsion lipidique. L'apparition d'**urines de couleur verte** peut être annonciatrice de cette complication souvent mortelle dans un tableau **d'insuffisance cardiaque**.
  - Le tableau associe également **rhabdomyolyse** et acidose lactique majeure.
  - Des p**ancréatites** aiguës graves ont également été décrites.

Topiramate

- Le topiramate est a un large spectre d'efficacité sur les différents types d'épilepsie.
- Son efficacité dans l'état de mal épileptique n'a été rapportée que de façon anecdotique.
- Le topiramate a plusieurs cibles : il inhibe les récepteurs glutamatergiques post-synaptiques de type AMPA et kaïnate, potentialise l'activation des récepteurs GABAA, inhibe les canaux sodiques dépendants du voltage, et inhibe l'anhydrase carbonique.
- Il n'existe que sous forme à administration orale et n'est utilisé dans l'état de mal qu'en association.

Lévétiracétam

- Le lévétiracétam bénéficie d'un large spectre d'efficacité dans les épilepsies partielles et généralisées.
- Son efficacité dans l'état de mal n'a, à ce jour, pas été évaluée dans des études contrôlées.
- Le lévétiracétam a un mécanisme d'action encore mal connu. Il semble agir préférentiellement au niveau présynaptique, en se fixant sur une protéine située sur les vésicules présynaptiques (la protéine SV2A), et donc probablement en modulant la libération de neurotransmetteurs.

Traitement de l ’état de mal non convulsif

- Le problème est surtout d ’y penser devant des troubles du comportement, de la conscience, un coma.
- Diagnostic : Faire l ’EEG
- Traitement par :
  - clonazépam IV
  - Place **du valproate IV**

Acide valproïque/valproate de sodium

- Le mécanisme d'action du valproate est probablement multiple.
  - Une potentialisation de la transmission GABAergique pourrait être due à une inhibition de la GABA-transaminase, et une augmentation de la glutamic acide décarboxylase (GAD).
  - le valproate pourrait bloquer les décharges répétitives de potentiels d'action en inhibant les canaux sodiques dépendants du voltage.

Propriétés physicochimiques

- C’est un acide gras à chaîne courte. Entant qu’acide faible, il est fortement ionisé (>99%) au pH de l’organisme.
- Par ailleurs, comme les phospholipides, il est amphiphile, c’est à dire qu’il se distribue aussi bien dans l’eau que dans les graisses.
- Il est également fortement lié aux protéines sériques(80-90%) et en particulier à l’albumine. Cette liaison est non linéaire, la fraction libre augmentant aux fortes concentrations en raison d’une saturation rapide des sites.
- Cette augmentation de la fraction libre compense la saturation de la cinétique (cinétique non-linéaire) et la clairance reste à peu près constante dans une gamme de concentration étendue.

Passage de la BHE et liaison au récepteur

- Le valproate a un très bon passage de la BHE dû à une translocation rapide au travers de la membrane phospholipidique.
- La demi-vie entre plasma et récepteur à l'équilibre est cependant plus près de celle de la phénytoïne que de celle du thiopental ou du propofol. Le valproate subit un **transport bidirectionnel au travers de la BHE**, l'efflux étant plus important que l'influx. Il en résulte que, si le passage au travers de la BHE est rapide, **la concentration intracérébrale reste bien plus faible que la concentration libre sériq**ue.
- Cet efflux ne passe pas par un transporteur connu comme la P-glycoprotéine

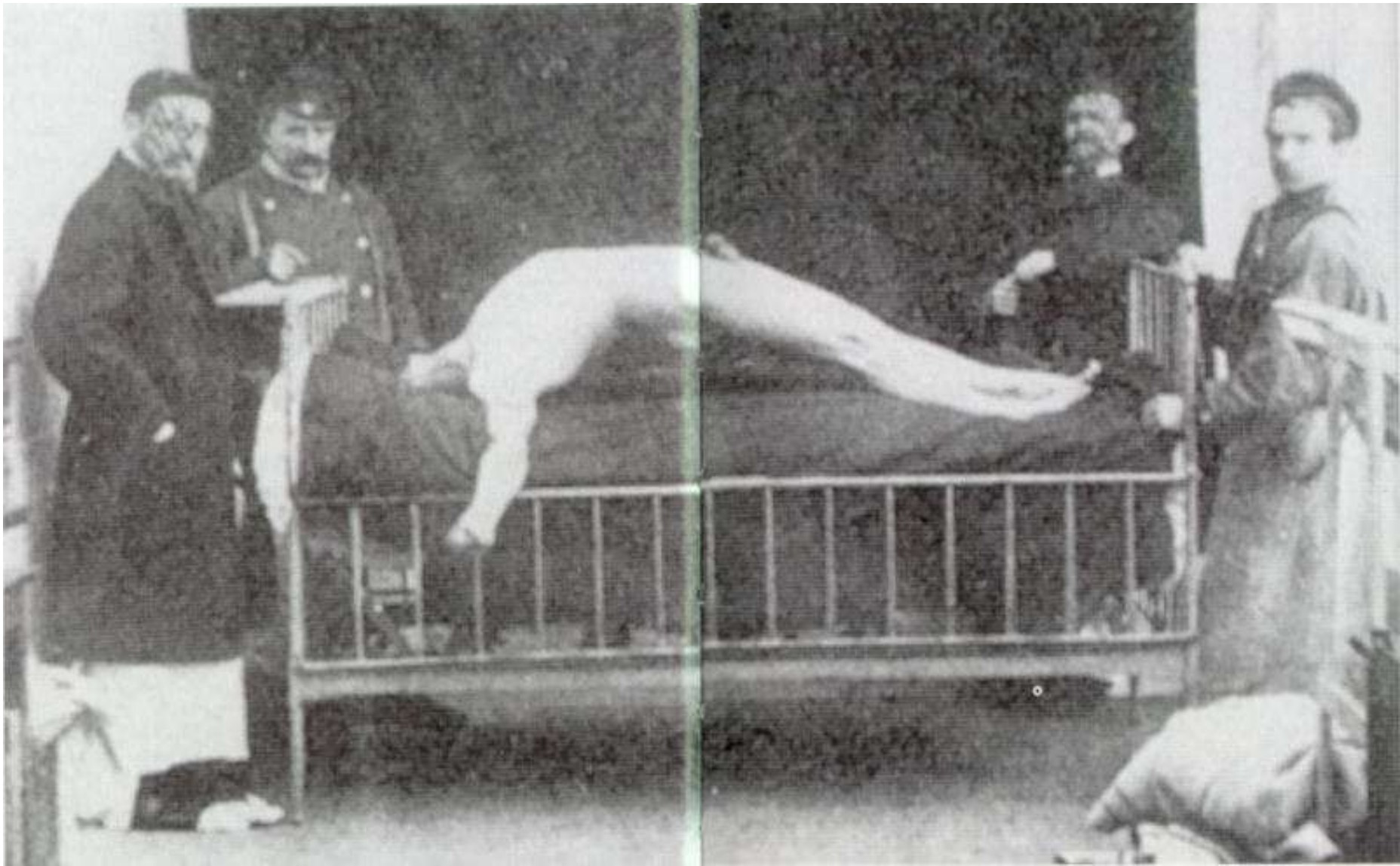
Pharmacocinétique

- Le volume de distribution est faible (0,13-0,23 l/kg),
- La demi-vie est comprise entre 8 et 16 h,
- L'état d'équilibre est atteint au bout d'environ 3 à 4 j (cinétique non-linéaire).
- Le métabolisme du valproate est hépatique. Il existe une glycuroconjugaison directe à 80%, ainsi qu'une omega-oxydation au niveau mitochondrial et cytosolique. De nombreux métabolites actifs sont produits, mais cela est de peu d'intérêt car soit ils sont peu puissants, soit leur concentration cérébrale est très faible.
- La clairance est faible à la naissance, augmente ensuite rapidement pour atteindre un maximum à l'âge de un à deux mois et diminue ensuite.

Effets indésirables

- Les antécédents de porphyrie représentent une contre-indication à l'emploi du valproate.
- La plupart des complications décrites avec le valproate (encéphalopathie, hépatite toxique) ne sont pas décrites lors d'administrations aiguës.
- En revanche, il convient de surveiller la formule sanguine car le valproate peut provoquer des purpuras thrombopéniques.
- Si le risque d'interférence avec les molécules utilisées pour la contraception orale est absent, le risque de malformations pendant la grossesse est important (fortement tératogène +++)

Électrothérapie dans l’épilepsie

عالج **ابن سينا** منذ عشرة قرون داء الصرع وبعض الأمراض العصبية والعقلية بما يشبه العلاج بالصدمات الكهربائية، وذلك بواسطة نوع من السمك يعرف بالرعاد (Poisson chat : Electrophorus electricus) ، حيث يوضع في الماء شريطان من المعدن، ويمسك بهما المريض، فيحدث هذا النوع من السمك أثناء حركته الفجائية نوع من الموجات تؤدي إلى رعشة تصيب المريض مما يجعله لا يقوى على مسك الشريطين مدة طويلة، فيلقي بهما أرضا ومن خلال عدد من الجلسات يحدث لديه الشفاء

Merci …