

République algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université d'Abderrahmane Mira Bejaia



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Physico-Chimique
Spécialité : Pharmacotoxicologie

Mémoire de fin de cycle

En vue de l'obtention du diplôme

Master

Thème

**Suivi thérapeutique pharmacotoxicologique des
antiépileptiques au laboratoire de toxicologie du CHU de
Tizi-Ouzou**

Soutenu le : 15 / 09 /2022

Présenté par :

➤ HAMITOUCHE Youva

Devant le jury :

- | | | |
|---|---|------------|
| ➤ | Président (e) : Mme BOUDRIA- LARACHI A. | MCB |
| ➤ | Encadreur(e) : Mme AYOUNI K. | MCB |
| ➤ | Co- Encadreur : Pr MEKACHER L-R | Professeur |
| ➤ | Examineur : Mme DEBBACHE-BENAIIDA N. | MCA |

Année universitaire : 2021 /2022

Remerciements

Je tiens à remercier en premier lieu Dieu le tout puissant de m'avoir donné la volonté et la patience d'achever ce travail.

Mes vifs remerciements et ma profonde gratitude à Mme AYOUNI Karima de m'avoir encadré et pour ses conseils et remarques précieuses, ainsi le Pr MEKACHER Lamine Redouane de m'avoir Co-encadré pour ce mémoire de fin de cycle master, merci pour votre disponibilité et encouragement.

Un gros merci aux membres du jury qui ont accepté de juger ce travail.

À Mme MOULAOUI K. pour le grand honneur de présider le jury.

À Mme DEBBACHE-BENAIDA N pour avoir examiné ce travail.

Je remercie également le personnel du laboratoire toxicologie, de m'avoir offert l'opportunité de faire ce travail, pour leurs aides, informations en or et disponibilité.

Un gros merci à mes parents et familles pour leur soutien aussi bien moral que financier.

Merci mes chers Professeurs d'UAMB pour votre sacrifice, de m'avoir enseigné durant mon cursus universitaire.

Merci

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à ceux qui ont tout sacrifié pour moi

À mes chers parents

Pour leur amour inestimable, à ma chère maman Nadia pour ses sacrifices, sa confiance et toutes les valeurs qu'elle a su m'inculquer, ma bougie J'ai réussi grâce à tes prières. Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance. Puisse Allah vous préserver et vous accorder santé, bonheur et longue vie, afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois.

À la mémoire de mes chers et regrettés grands-pères

J'aurais bien aimé que vous soyez parmi nous pour qu'ensemble nous partagions ce bonheur.

Puisse Dieu, le tout puissant, vous accorder sa clémence, sa miséricorde et vous accueillir dans son saint paradis à Sa bien large miséricorde.

À mes adorables grandes mères

Pour tous l'amour qu'ils m'ont donné et leurs encouragements durant tout le parcours de ma vie. Que dieu vous protège et vous garde.

À mon petit frère Zillelsen

Merci pour ton soutien, je te dédie ce travail en témoignage de tout l'amour et le respect que je te porte.

À mes oncles et tantes

Un par un de plus grand vers le petit pour leurs amour et aide morale et financier. Que dieu vous garde.

À tous les membres de ma famille HAMITOUCHE

Votre bonheur est ma joie, Que Dieu vous garde et vous aide à réaliser vos vœux les plus chers.

À tous mes amis

Je vous dédie ce travail, comme preuve de respect, de gratitude, et de reconnaissance.

À tous mes chers enseignants de l'école primaire à l'Université d'Abderrahmane mira de Bejaïa

À ceux qui ont été là pour moi et que j'ai oublié de les citer



HAMITOUCHE Youva

Liste des abréviations

Abréviations	Mots ou expressions
Ac	Acide
AE	Antiépileptique
AP	Antécédent pathologique
AVC	Accident Vasculaire Cérébrale
BZE	Benzodiazépine
CBZ (CARB)	Carbamazépine
CE	Crise épileptique
CEN	Collège des enseignants de neurologie
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CNB	Convulsions néonatales bénigne
CNEP	Crise Non Épileptique Psychogène
CO	Mono-oxyde de carbone
CTCG	Crises tonico cloniques généralisées
DZP	Diazépan
EEG	Électroencéphalogramme
EEIP	Encéphalopathie épileptique infantile précoce
EME	État de mal épileptique
EMP	Épilepsies myocloniques progressives
F	Femme
EU	Union Européenne
FBM	Felbamate
GABA	Acide gamma amino butyrique
GBP	Gabapentine
Ind	Prisind (non renseigné)
ATP	Adénosine triphosphate
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LCM	Lacosamide
LEV	Lévétiracétam
LICE (ILAE)	Ligue international contre l'Épilepsie
LTG	lamotrigine
MAE	Médicament antiépileptique
NMDA	<i>N-méthyl-D-aspartate</i>
OH	Mono-oxyde d'hydrogène
OMS	Organisation mondiale de la santé
OXC	Oxcarbazépine
PB (PHNO)	Phénobarbital
PGB	Prégabaline
pH	Potentiel hydrogène
PHT	Phénytoïne

Liste des abréviations

PRM	Primidone
R2	Coefficient de corrélation
RUF	Rufinamide
SE	Syndrome électro-clinique
SR	Réactif traceur
STP	Suivie Thérapeutique Pharmacologique
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
TDM	Tomodensitométrie
TEP	Tomographie par émission de positron
TPM	Topiramate
VALP	Acide valproïque
VIH	Virus Immunodéficience Humaine
VGV	Vigabatrin
YGT	YGlutamyl Transférase
USP	Unique Selling Point
ZNS	Zonisamide

Tableau

Tableau I : Classification des médicaments anti épileptiques, selon leurs dates de commercialisation	09
Tableau II : Résultats du dosage sérique des antiépileptiques : Acide valproïque, Carbamazépine et Phénobarbital.....	22

Figures

Figure 1 : Schéma de classification des crises et des épilepsies selon l'ILAE 2017	05
Figure 2 : Classification des types de crise version abrégée selon l'ILAE 2017.....	05
Figure 3 : Étapes nécessaires au diagnostic positif d'une épilepsie	08
Figure 4 : Chronologie du développement des médicaments antiépileptiques.....	10
Figure 5 : Mécanismes d'action des médicaments antiépileptiques	11
Figure 6 : Répartition des patients épileptiques selon le sexe	19
Figure 7 : Répartition des patients selon les différentes tranches d'âge	20
Figure 8 : Répartition des patients selon le motif du STP	21
Figure 9 : Représentation des résultats de dosage d'acide valproïque	23
Figure 10 : Représentation des résultats de dosage de Carbamazépine.....	24
Figure 11 : Représentation des résultats de dosage de Phénobarbital	24
Figure 12 : Etude de corrélation entre les posologies et les concentrations d'acide valproïque obtenues	25

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des tableaux et figures

Introduction.....	01
--------------------------	-----------

Chapitre I : Revue bibliographique

I.1. Historique	02
I.2. Définitions	02
I.2.1. Épilepsie (la maladie)	02
I.2.2. Crise épileptique (CE)	03
I.2.3. État de mal épileptique (EME)	03
I.2.4. Syndrome épileptique	03
I.3. Physiopathologie de l'épilepsie	03
I.4. Épidémiologie.....	04
I.5. Classification de crises épileptiques	04
I.6. Étiologie.....	06
I.7. Diagnostic des crises épileptiques	07
I.8. Les antiépileptiques	09
I.8.1. Classification	09
I.8.1.1. Chronologie de mise sur le marché	09
I.8.1.2. La structure chimique	10
I.8.2. Mécanisme d'action des antiépileptiques	11
I.9. Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) et ses objectifs.....	12

Chapitre II : Matériels et méthodes

II.1. Contexte de l'étude.....	13
II.2. Description de l'étude	13
II.2.1. Type et lieu de l'étude	13
II.2.2. Population d'étude.....	14
II.3. Contribution personnelle à l'étude	15
II.4. Matériel utilisé.....	15
II.4.1. Petit matériel et consommables.....	15
II.4.2. Appareillage	15
II.4.3. Réactifs	16
II.4.3.1 Acide valproïque	16
II.4.3.2 Carbamazépine	16
II.4.3.3 Phénobarbital.....	17
II.5. Méthodologie	17
II.5.1. Phase pré-analytique	17
II.5.1.1. Recueil des informations et prélèvements sanguins.....	17
II.5.1.2. Prétraitement et conservation	18
II.5.2. Phase analytique	18

Sommaire

Chapitre III : Résultats et discussion

III.1. Caractère sociodémographique de la population d'étude	19
III.1.1. Répartition des patients selon le sexe	19
III.1.2. Répartition des patients épileptiques selon l'âge	19
III.2. Dosage sérique des antiépileptiques	20
III.2.1. Répartition des patients selon le motif de demande de dosage sérique	20
III.3. Résultats de dosage des antiépileptiques	21
III.3.1. Représentation graphique des résultats de dosage de chaque antiépileptique	23
III.3.1.1. Acide valproïque	23
III.3.1.2. Carbamazépine	23
III.3.1.3. Phénobarbital	24
III.3.2. Etude de corrélation entre les posologies et les concentrations obtenues de chaque antiépileptique	24
III.3.2.1. Acide valproïque	24
III.4. Discussions	25
III.4.1. Biais et limites de l'étude	25
III.4.2. Discussion des résultats	26
Conclusion	29

Références bibliographiques

Annexes

Résumé

Introduction

Les épilepsies représentent un groupe hétérogène de maladies cérébrales chroniques qui partagent une caractéristique commune des convulsions chroniques et récurrentes. Les termes épilepsie et crise épileptique ne sont pas synonymes ; la crise est la manifestation clinique d'une activité électrique anormale dans le cerveau (un événement précis dans le temps), par contre l'épilepsie désigne des crises multiples survenant sur une longue période de temps. Elles peuvent débuter de la période néonatale jusqu'au grand âge, sa prévalence est d'environ 0,5 à 1 pour cent et une incidence de 0,5 pour 1000 habitants par an, en Algérie, elle est d'environ 1%. Les causes et les formes cliniques ainsi que le pronostic sont variables, c'est pour cette raison dans les cinq dernières années la LICE a mis des efforts pour simplifier cette diversification par une nouvelle classification des crises épileptiques et des épilepsies comportant 3 niveaux d'approche pour améliorer la prévention et le traitement de cette pathologie [13] [14].

La multiplication des médicaments antiépileptiques depuis les années 1990 fait que le clinicien a maintenant le choix parmi plus de 20 substances, ce qui permet un nombre de combinaisons possibles pratiquement infini. Cette possibilité d'essayer de nouveaux traitements ou de nouvelles combinaisons ne doit pas, néanmoins, faire oublier que les chances d'une amélioration importante de l'épilepsie sont minces, d'où la nécessité de procéder à un dosage sanguin des médicaments antiépileptiques (AE) dans les liquides biologiques ou « Suivi Thérapeutique Pharmacologique ».

Le Suivi Thérapeutique Pharmacologique Appelé aussi TDM (Therapeutic Drug Monitoring), c'est une spécialité clinique pluridisciplinaire visant à améliorer la prise en charge du patient. Elle consiste, à partir de mesures de concentrations sanguines en médicament, à déterminer une dose thérapeutique optimale [28].

Ce travail a pour but de mettre en évidence l'intérêt d'un suivi thérapeutique pharmacologique des antiépileptiques pour une meilleure prise en charge des patients épileptiques. Et dans un second temps de créer une collaboration continue entre les différents acteurs (cliniciens, pharmaciens toxicologues et patients) dans la prise en charge du malade pour lui Permettre de vivre aussi normalement que possible, en évitant l'isolement scolaire, professionnel et social.

Revue bibliographique

I.1. Historique

L'épilepsie est une maladie vieille comme l'humanité, dont les premières traces écrites correspondent à l'apparition de l'écriture sur des tablettes d'argile en Mésopotamie ; une tablette Babylonienne datant d'au moins 2000 ans avant J.-C décrit les différentes crises épileptiques et associe chaque type de crise au nom d'un esprit ou d'un dieu malfaisant [1][2].

Plus tard, Hippocrate, vers 400ans avant J-C, dans son traité intitulé 'Maladie sacrée' (nom donnée à l'épilepsie à cette époque) où il écrit que cette maladie n'a rien de plus divin ou de plus sacré que les autres maladies et démontre que c'est un désordre cérébral [3].

Le point de vue d'Hippocrate n'a commencé à s'enraciner qu'autour des 18^{ème} et 19^{ème} siècles et sous l'impulsion des travaux de John Hughlings Jackson, dans la seconde moitié du 19^{ème} siècle, l'épilepsie passera définitivement, au niveau scientifique, du champ de la psychiatrie à celui de la neurologie [4].

L'épilepsie est une maladie universelle, au sens où elle ne fait aucune distinction entre les classes sociales ou les régions du monde. Le degré d'intelligence n'est pas en cause. L'histoire est riche d'épileptiques célèbres, parmi lesquels Jules César, Vincent Van Gogh, Alfred Nobel et encore Napoléon [3].

I.2.Définitions

L'épilepsie est définie de deux façons distinctes : la définition de l'épilepsie (la maladie) et la définition de la crise épileptique (le symptôme). Ces définitions ont varié suivant les années.

I.2.1. Épilepsie (la maladie)

Le mot « épilepsie » vient du grec « epilambanein » qui signifie « attaquer », « s'emparer de », « frapper » [4].

En 2014, la LICE a défini l'épilepsie par l'une des trois conditions suivantes :

1) survenue d'au moins deux crises non provoquées (ou réflexes) espacées de plus de 24 heures 2) Survenue d'une crise non provoquée (ou réflexe) et probabilité de survenue de crises ultérieures au cours des 10 années suivantes similaire au risque général de récurrence (au moins 60 %) observé

après deux crises non provoquées d'un syndrome épileptique [5].

3) Diagnostic

I.2.2. Crise épileptique (CE)

Une crise d'épilepsie est définie conceptuellement comme une manifestation transitoire de signes et/ou de symptômes due à une activité neuronale anormale excessive ou synchrone dans le cerveau. Cette définition a été actualisée par LICE en 2014 [5].

I.2.3. État de mal épileptique (EME)

L'EME se définit comme une « crise épileptique qui persiste suffisamment longtemps ou qui se répète à des intervalles suffisamment brefs pour créer une condition épileptique stable et durable » [8].

D'un point de vue opérationnel, il existe non pas un mais des états de mal épileptique qui se définissent comme des crises anormalement prolongées qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital ou fonctionnel du patient. La durée des crises étant variable selon le type de crise. En ce qui concerne les crises tonico-cloniques généralisées (CTCG), un diagnostic d'EME est posé si les phases toniques et cloniques réunies durant plus de 5 minutes [13].

Le pronostic dépend de la durée et de la cause de l'état de mal épileptique. Par contre, quel qu'en soit le type, cela reste toujours très grave et constitue une urgence médicale [3].

I.2.4. Syndrome épileptique

Un syndrome épileptique est une combinaison de caractéristiques spécifiques telles que la présentation clinique, en particulier l'âge d'apparition et le cours naturel, les types de crises, l'électroencéphalogramme (EEG) et les caractéristiques de neuroimagerie [9].

I.3. Physiopathologie de l'épilepsie

Une crise d'épilepsie est consécutive à une hyperexcitabilité cellulaire et synaptique au niveau neuronal. À l'état normal, les concentrations électrolytiques (Na^+ , K^+) de part et d'autre de la membrane neuronale, définissent un potentiel de repos. Les afférences excitatrices ou inhibitrices qui agissent sur chaque neurone se somment algébriquement pour réaliser un certain état

d'équilibre. Si les afférences excitatrices l'emportent, on obtient un potentiel d'action lorsqu'un seuil critique est atteint.

Certaines modifications au niveau de la membrane neuronale expliquent l'hyperexcitabilité. Nous avons :

- une altération de la membrane neuronale ou du système enzymatique qui régissent les répartitions ioniques intra et extracellulaires (Na- K ATPase membranaire) ;
- une hyperactivité des afférences excitatrices, le neuromédiateur est principalement le glutamate.
- une déficience des afférences inhibitrices qui dépendent surtout de l'acide gamma amino butyrique (GABA) ;
- le rôle modulateur joué par d'autres substances comme l'acétylcholine, la catécholamine, la sérotonine et les neuropeptides.

L'hyperexcitabilité peut être favorisée dans certaines conditions :

- le manque de sommeil ;
- une stimulation lumineuse intermittente ;
- l'hyperventilation ;
- l'action de certaines substances telles l'alcool, la caféine à forte dose et les psychotropes.

La sédation de la crise est probablement liée à la conjonction de plusieurs phénomènes comme l'épuisement des réserves énergétiques et action des systèmes inhibiteurs [6][7].

I.4. Épidémiologie

La prévalence de l'épilepsie est de 0,5% à 1%.

L'incidence de l'épilepsie est de 0,5 pour 1 000 habitants par an selon une distribution bimodale : plus élevée chez l'enfant et après l'âge de 60 ans. Environ la moitié des cas des épilepsies débutent avant l'âge de 10 ans. Et l'incidence cumulative (la probabilité de développer une épilepsie) est de 3,1 % pour une personne vivant jusqu'à 80 ans. [13]

I.5. Classification de crises épileptiques

L'ILAE a proposé plusieurs classifications des épilepsies dont la dernière en 2010, une nouvelle classification a été proposée sur l'avis de la commission en 2017, pourtant c'est principalement sur la classification établie en 1981 que reposent encore le diagnostic et la prise en charge de l'épilepsie, en s'appuyant sur une approche méthodique en 3 étapes abordant l'analyse du type de

crises, du type de l'épilepsie et si possible la détermination d'un syndrome épileptique (Figure 1). L'ILAE a publié en 2017, une nouvelle classification des crises épileptiques et des épilepsies comportant toujours ces 3 niveaux d'approche, elle apporte des dimensions étiologiques et de comorbidité en s'appuyant sur les avancés scientifiques majeurs de ces dernières années, notamment en imagerie et en génétique, en restant basée sur la clinique et l'électrophysiologie [9] [10].

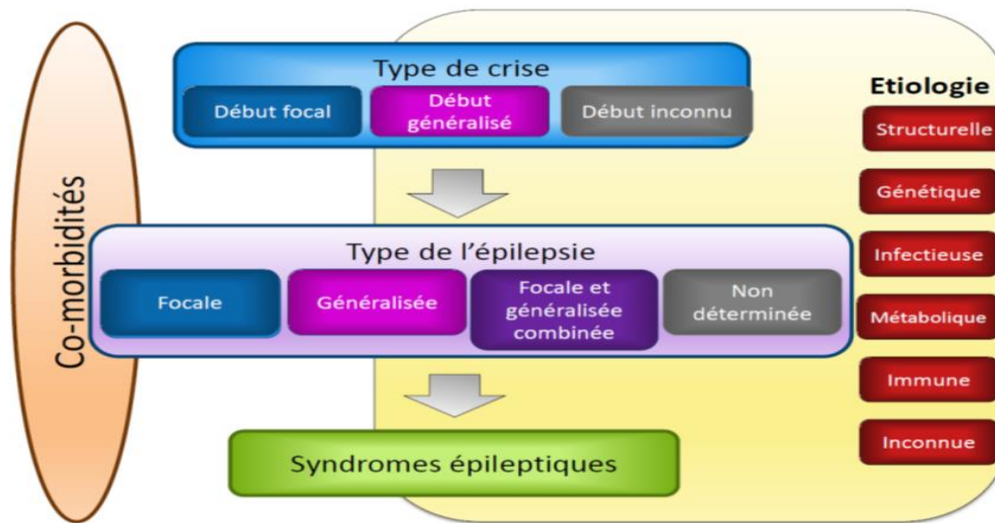


Figure 1 : Schéma de classification des crises et des épilepsies selon l'ILAE 2017 [9]

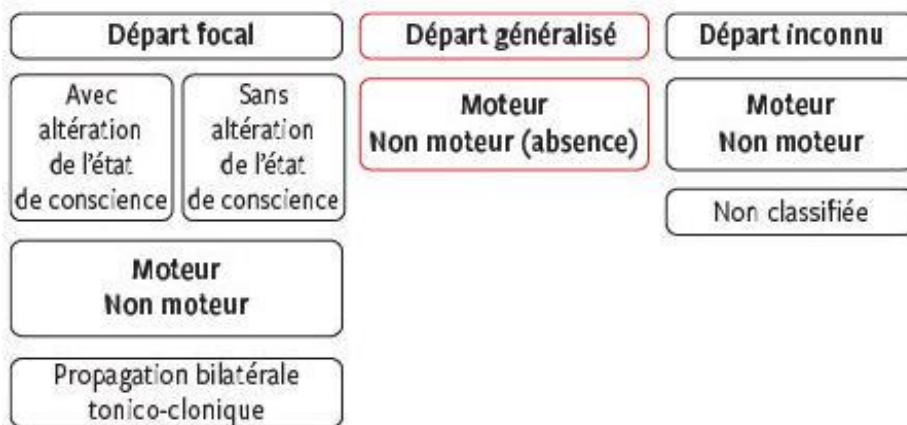


Figure 2 : Classification des types de crise version abrégée selon l'ILAE 2017 [10].

La Classification des types de crise version développée selon l'ILAE 2017 (voir annexe 1)

1) - **Crises généralisées** : touchent les deux côtés du cerveau. Elles ne sont pas caractérisées par un niveau de conscience donné, puisque la vaste majorité d'entre elles entraînent une altération de la conscience. Ces types de crises se divisent en sous-catégories, en fonction de leurs symptômes moteurs ou non moteurs (absences) [11].

2)- **Crises focales** : sont des crises qui trouvent leur origine dans une région précise, d'un côté du cerveau. Elles peuvent être localisées ou se propager à d'autres régions. Une crise focale peut survenir sans altération de la conscience (c'est-à-dire qu'une personne peut être consciente de sa situation et de son environnement) ou avec altération de la conscience. Elle peut être motrice (c'est-à-dire caractérisée par des changements de l'activité musculaire) ou non motrice (c'est-à-dire caractérisée par des changements en ce qui a trait aux sens, au comportement, aux émotions ou au processus cognitif) [11].

3)- **Inconnues** : peu de données pour pouvoir les classer dans une des catégories [11].

I.6. Étiologie

Tout comme celle des SE, la classification des épilepsies selon l'étiologie a évolué au fil du temps. En 1989, la classification selon l'étiologie établie par l'ILAE contenait trois grandes catégories ; épilepsies idiopathiques (base génétique), cryptogéniques (de cause inconnue mais non idiopathiques) et symptomatiques (cause retrouvée). En 2000, l'ILAE a proposé une nouvelle classification dont laquelle les termes génétique, structure-métabolique et de cause inconnue remplacent les termes idiopathique, symptomatique et cryptogénique respectivement [12]. En effet, la plus récente version proposée par l'ILAE inclut six catégories (figure 1) qui remplacent les trois catégories proposées dans les classifications de 2010, 1989 et 1985 :

a) Les causes structurelles (ou bien lésionnelles) : Elles peuvent être congénitales (malformations corticales comme les dysplasies corticales, les polymicrogyries) ou acquises (l'encéphalopathie anoxo-ischémique, traumatique, tumorale, l'infection et vasculaire comme les AVC).

b) Les causes génétiques (anciennement dites idiopathiques) : une étiologie génétique peut être

b.1) basée uniquement sur des antécédents familiaux d'une pathologie autosomique dominante (Par exemple, dans le syndrome d'épilepsie néonatale familiale bénigne).

b.2) suggérée par la recherche clinique dans les populations avec le même syndrome (comme pour l'épilepsie d'absence de l'enfant, l'épilepsie myoclonique juvénile).

b.3) suite à une mutation, le plus souvent survenant de novo, dans 30% à 50% des nourrissons atteints d'encéphalopathies développementales et épileptiques sévères (L'exemple le plus connu est le syndrome de Dravet dans lequel plus de 80% des patients ont une variante pathogène du gène SCN1A) [9].

c) L'étiologie infectieuse : Toutes les méningo encéphalites (bactériennes, virales, parasitaires, auto-immunes, carcinologiques) peuvent comporter des crises d'épilepsie. Dans cette catégorie, l'épilepsie est causée par une maladie infectieuse par exemple la tuberculose, virus de l'immunodéficience humaine (VIH), entérovirus, Zika, paludisme, neurocysticercose, encéphalite japonaise...etc. [12]

d) Les causes métaboliques : Les causes métaboliques se réfèrent à un défaut métabolique bien défini avec des altérations biochimiques (comme la porphyrie, l'urémie, les amino-acidopathies ou les crises pyridoxino-dépendantes) ou bien elles peuvent être secondaires à une cause génétique [9].

e) L'étiologie immune : Dans certains cas, la crise épileptique peut survenir suite à l'inflammation due à une réponse immunitaire excessive au niveau du cerveau (par exemples l'encéphalite à anticorps anti récepteur NMDA (*N-méthyl-D-aspartate*) et l'encéphalite à anticorps anti-LGI155)

f) L'étiologie inconnue : Inconnu signifie que la cause de l'épilepsie n'est pas encore connue. Il reste beaucoup de patients avec une épilepsie pour laquelle la cause n'est pas connue. Dans cette catégorie, il est impossible de faire un diagnostic spécifique en dehors de la sémiologie électro-clinique.

Certaines étiologies peuvent être classées dans plusieurs catégories. Prenant l'exemple de la sclérose tubéreuse de Bourneville qui est une malformation cérébrale génétique déterminée est classée à la fois dans la catégorie génétique et dans la catégorie structurelle [9].

I.7. Diagnostic des crises épileptiques

Le diagnostic de l'épilepsie est basé sur l'évaluation clinique des patients. Lors de celle-ci, l'historique médical auprès du patient (et de la famille), les conditions médicales existantes ainsi que la prise courante de médicaments sont considérés. De plus, les informations fournies par des témoins de la crise peuvent être très utiles au diagnostic (type, durée, éléments précédents la crise, etc.).

Par la suite, plusieurs tests sont effectués et chacun d’eux permet d’améliorer la prise en charge du patient (imagerie par résonance magnétique (IRM), tomographie par émission de positron (PET), électroencéphalogramme (EEG), tomodensitométrie (TDM)). Le test le plus important est l’EEG. Celui-ci mesure l’activité électrique du cerveau, et détecte la localisation ainsi que les signes caractéristiques des différents types de crises épileptiques. De manière complémentaire, les examens d’imageries permettent d’identifier des malformations cérébrales qui pourraient être à l’origine de la pathologie observée. À l’heure actuelle, l’ILAE recommande que pour chaque patient, le type de crise, le syndrome électro-clinique (SE) (voir annexe 2) et l’étiologie (**figure 3**) soient caractérisés [13].

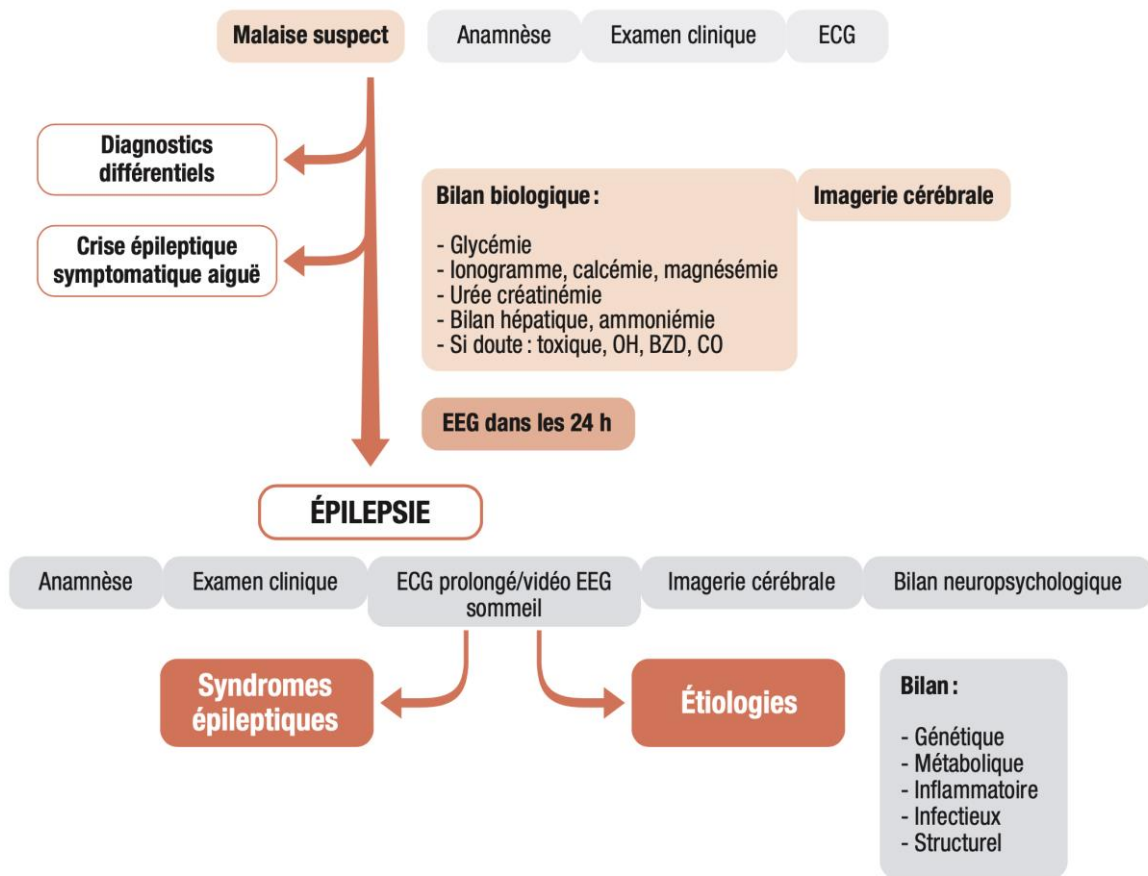


Figure 3 : Étapes nécessaires au diagnostic positif d’une épilepsie. [13]

(Source : CEN, 2019, illustration de Carole Fumat.)

I.8. Les antiépileptiques

Les médicaments antiépileptiques (ou anticonvulsivants) sont des molécules capables de supprimer ou de diminuer la fréquence ou la sévérité des crises d'épilepsies chez l'homme, ou seulement capables de modifier l'allure de la crise ou les composantes psychiques qui peuvent accompagner la maladie épileptique [15].

La classe des antiépileptiques regroupe plusieurs médicaments différents les uns des autres mais qui ont en commun de contrôler et de prévenir l'occurrence des crises chez 60 à 80 % des patients épileptiques. [16] [17]

I.8.1. Classification

Différentes classifications ont été attribuées aux médicaments antiépileptiques selon :

I.8.1.1. Chronologie de mise sur le marché

Les médicaments antiépileptiques sont classés selon une chronologie de mise sur le marché en médicaments de première génération ou classiques (avant les années 1990) et deuxième génération (après les années 1990) (Tableau I).

D'autres molécules de dernière génération sont actuellement commercialisées : stiripentol, zonisamide, prégabaline, rufinamide, eslicarbazépine, lacosamide, perampanel et brivaracetam ou sont en cours de développement (losigamone, rémacémide, ralitonine etc.). [16]

Tableau I : Classification des médicaments anti épileptiques, selon leurs dates de commercialisation. [16]

Première génération	Deuxième génération
- Phénobarbital (1912)	- Vigabatrin (1990)
- Phénytoïne (1938)	- Felbamate (1994)
- Primidone (1952)	- Gabapentine (1995)
- Éthosuximide (1960)	- Lamotrigine (1996)
- Carbamazépine (1964)	- Tiagabine (1997)
- Valproate de sodium (1967)	- Topiramate (1998)
	- Oxcarbazépine (2001)
	- Lévétiracétam (2003)

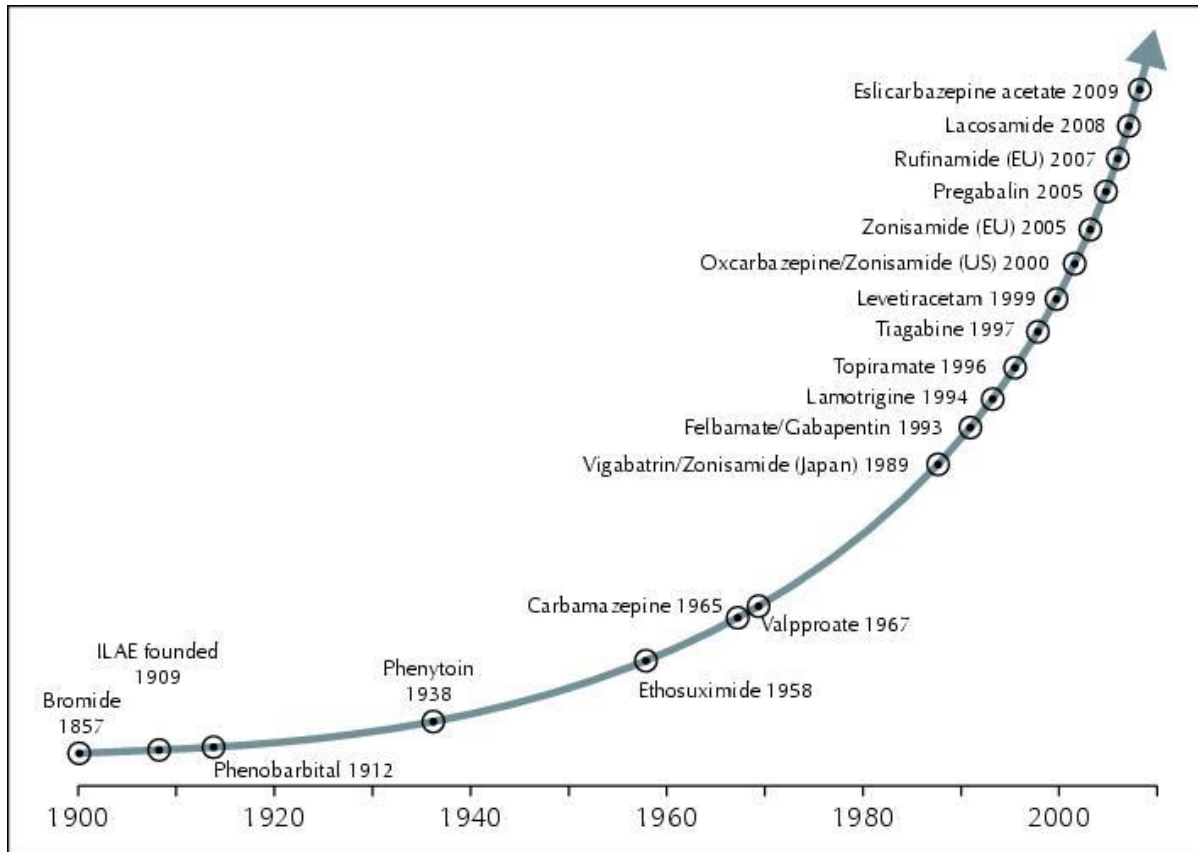


Figure 4 : Chronologie du développement des médicaments antiépileptiques [18]

I.8.1.2. La structure chimique

- Barbiturique : Phénobarbital et Primidone.
- Carbamazépine : Oxcarbazépine.
- Benzodiazépine : Clonazépan, Diazépan, Clobazam.
- Hydantoïne : Phénytoïne, Phosphophynétoïne.
- Succinimide : Ethosuximide.
- Acide carboxylique : Ac. Valproïque.
- Dérivés de GABA : Vigabatrin, Gabapentine.
- Monosaccharides : Topiramate.
- Dérivés pyrrolinides : Lévétiracétam.
- Autres : Felbamate, Zonisamide, Lamotrigine, Tiagabine, Prégabaline, Stiripentol. [15] [26]

I.8.2. Mécanisme d'action des antiépileptiques [27]

Les mécanismes d'action s'exercent sur trois processus électro-physiologiques à l'origine d'une crise épileptique : la stabilisation de la membrane du neurone, la diminution de la tendance aux décharges répétitives au niveau d'un foyer et la réduction de la propagation de la décharge aux structures avoisinantes. Les antiépileptiques maintiennent la stabilité de la membrane en régularisant l'ouverture et la fermeture des canaux ioniques ou en modifiant la structure des récepteurs spécifiques aux neurotransmetteurs. (Figure 5)

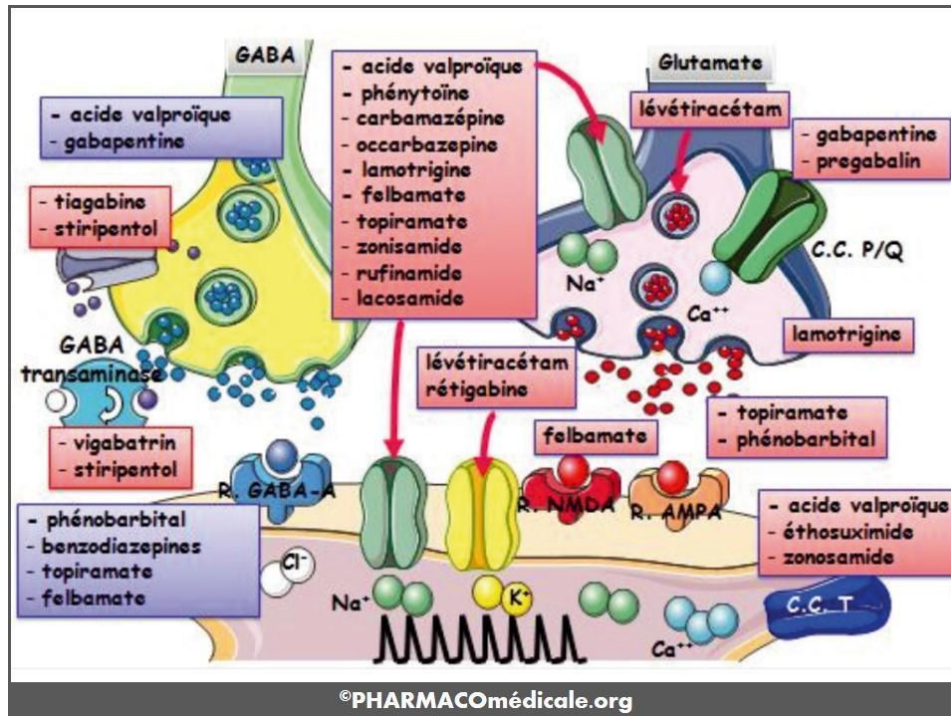


Figure 5 : Mécanismes d'action des médicaments antiépileptiques [16]

Les antiépileptiques agissent schématiquement par trois principaux mécanismes :

a) Atténuation de l'excitabilité neuronale, en bloquant certains canaux ioniques du neurone

□ bloqueurs du canal sodique voltage-dépendant, qui transmet le potentiel d'action le long des axones (phénytoïne, lamotrigine, carbamazépine et oxcarbazépine)

□ Bloqueurs de certains types de canaux calciques voltage-dépendant (gabapentine, Ethosuximide, prégabaline, acide valproïque [16]).

b) Renforcement de la transmission synaptique GABAergique inhibitrice :

- En activant le récepteur post-synaptique GABA de type A (benzodiazépines et barbituriques);
- En prolongeant la présence du GABA dans l'espace synaptique, soit par inhibition de sa recapture par les cellules (tiagabine), soit par inhibition de l'enzyme qui catabolise le GABA (vigabatrin). Il faut noter qu'un excès de stimulation de la voie GABAergique peut entraîner une somnolence et un ralentissement des processus cognitifs.

c) Atténuation de la transmission synaptique glutaminergique excitatrice

Le felbamate et le valproate agissent en bloquant certains récepteurs post-synaptiques du glutamate (de type NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate). La lamotrigine, elle, inhibe la libération du glutamate.

Pour d'autres molécules (topiramate, zonisamide), les mécanismes semblent multiples ce qui pourrait justifier leur plus large spectre d'efficacité.

1.9. Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) et ses objectifs

Appelé aussi TDM (Therapeutic Drug Monitoring), c'est une spécialité clinique pluridisciplinaire visant à améliorer la prise en charge du patient. Elle consiste, à partir de mesures de concentrations sanguines en médicament, à déterminer une dose thérapeutique optimale [28]. C'est une aide précieuse pour ajustement posologique dans les situations délicates. Il se base sur l'hypothèse qu'il existe une relation entre la concentration sanguine et la réponse d'un médicament qu'il s'agisse d'un effet thérapeutique ou des manifestations toxiques [29]. Selon les cas, le suivi thérapeutique pharmacologique a pour objectif de permettre une adaptation posologique adéquate conduisant à une efficacité pharmacologique optimale, prévenir les manifestations indésirables apparaissant au cours de certains traitements et permettre une réduction du coût des traitements [30] [31].

C'est dans ce cadre que s'inscrit notre étude ayant pour objectif le suivi thérapeutique et pharmacotoxicologie des antiépileptiques au laboratoire de toxicologie du CHU de Tizi-Ouzou.

Matériels et méthodes

II.1. Contexte de l'étude

Les médicaments AE sont nombreux et le plus souvent de marge thérapeutique étroite.

L'existence d'une relation non linéaire entre la posologie des AE et leurs concentrations plasmatiques ainsi que de certaines situations particulières, notamment, des patients à risque de toxicité (insuffisants rénaux, insuffisants hépatiques, etc.) ou sous polythérapie où la surveillance des interactions médicamenteuses ne peut être négligée, le dosage plasmatique des AE peut être un outil efficace dans la gestion de l'épilepsie chez les patients souffrant de cette maladie.

Le STP des AE consiste en une mesure de la concentration plasmatique des médicaments AE afin de déterminer si une adaptation individuelle de la posologie est nécessaire.

L'objectif de cette étude est de mettre en évidence l'intérêt du STP de trois AE (l'acide valproïque, la carbamazépine et le phénobarbital) dans la gestion de l'épilepsie chez une population de 21 patients épileptiques à différents critères d'inclusion.

Et dans un second temps de créer une collaboration continue entre les différents acteurs (cliniciens, pharmaciens toxicologues et patients) dans la prise en charge du malade pour lui Permettre de vivre aussi normalement que possible, en évitant l'isolement scolaire, professionnel et social.

II.2. Description de l'étude**II.2.1. Type et lieu de l'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée entre janvier 2021 et juin 2022, réalisée au service de toxicologie du centre de transfusion sanguine du CHU « Nedir Mohamed » à la wilaya de Tizi-Ouzou, portant sur le suivi thérapeutique pharmacotoxicologique des AE : Acide valproïque, carbamazépine et phénobarbital chez une population de 21 patients (21 prélèvements sanguins) diagnostiqués comme épileptiques.

L'étude a consisté en une sélection des fiches de demande de dosage, remplies par les médecins demandeurs. Cette fiche fournit des informations concernant le patient (l'âge, le sexe, le motif de demande du dosage et des renseignements cliniques), et des informations concernant le médicament à doser ; sa posologie, le moment de prélèvement, la voie d'administration, le rythme d'administration, la date du début du traitement, les médicaments associés.

La phase pré-analytique (prélèvements sanguins) a été réalisée au niveau de la polyclinique de la nouvelle ville de Tizi-Ouzou.

La phase analytique (dosage sérique des échantillons) s'est déroulée au niveau du service de Toxicologie du CHU Tizi-Ouzou.

La dernière étape a consisté en l'interprétation des résultats de dosage en fonction des normes et des états des patients afin de leur adapter la posologie si nécessaire.

II.2.2. Population d'étude

Notre population d'étude est composée de 21 patients épileptiques appartenant à différentes tranches d'âge, allant de 11 jours jusqu'à 55 ans. Ces patients sont tous traités par au moins un de ces trois AE : acide valproïque, carbamazépine et phénobarbital.

▪ Critères d'inclusion

Sont inclus dans cette étude :

- Tout patient épileptique traité par au moins un des trois AE : Acide valproïque, Carbamazépine, et phénobarbital, ayant atteint le temps d'équilibre et présentant un de ces motifs de dosage plasmatique d'AE :
- Effets indésirables fréquents.
- Récidive fréquente des crises avec une posologie efficace et adaptée au syndrome épileptique du patient.
- Patients cliniquement stable mais présentant une anomalie du bilan biologique (exemple : augmentation des YGT).
- Surveillance de l'observance du traitement.
- Patients appartenant à un groupe à risque de toxicité (insuffisants rénaux, nourrisson, sujets âgés, etc.)
- Pharmacorésistance.
- Patients sous polythérapie à risque important d'interactions médicamenteuses.
- Doute dans le diagnostic (suspicion de pseudo-crisés, le dosage servira à établir le diagnostic différentiel.

▪ Critères d'exclusion

Sont exclus de cette étude :

- Tout patient épileptique n'ayant pas atteint le temps d'équilibre de son traitement AE.
- Tout patient épileptique cliniquement et biologiquement stable.

- Tout patient incapable de se déplacer à la clinique pour réaliser les prélèvements (Soit à cause de son état de santé ou en raison d'un autre motif).

II.3. Contribution personnelle à l'étude :

Pour ce travail, j'ai eu l'occasion d'avoir un contact direct avec le médecin neurologue traitant les patients épileptiques.

Pour les prélèvements (réalisés au sein du service par un infirmier), j'avais la tâche de les transporter au laboratoire de toxicologie, et de préparer les sérums (au laboratoire), en vue de dosage par le personnel du laboratoire.

Pour les résultats du dosage, je me suis occupée de les rendre aux médecins traitants en vue de leurs exploitations.

Parallèlement à ce travail j'ai eu l'occasion de participer à des tables rondes, des journées scientifiques en relation avec la thématique.

II.4. Matériels utilisés

II.4.1. Petit matériel et consommables

- Aiguilles épicroâniennes de 0,8 à 19 mm de diamètre.
- Garrot en caoutchouc
- Tubes héparinés, tubes secs
- Gants purifiés.
- Portoirs de tubes.
- Pipettes de précision de 100 à 1000 µl.
- Embouts (bleu) à usage unique.

II.4.2. Appareillage

Centrifugeuse : « Thermo Scientific CL10 centrifuge series ».

Elle est caractérisée par :

- Une composition d'un seul godet circulaire à capacité de 24 tubes.
- Un affichage numérique de la vitesse et de la durée de centrifugation.
- Une simplicité d'utilisation.

COBAS INTEGRA 400 plus :

L'analyseur COBAS INTEGRA® 400 plus (Roche) est un dispositif médical de diagnostic *in vitro*, entièrement automatisé, adapté à la chimie clinique et à l'immunologie en phase homogène grâce à ses quatre technologies à bord (polarisation de fluorescence, turbidimétrie, photométrie et potentiométrie à ions sélectifs).

Son utilisation est prévue pour la détermination qualitative et quantitative d'une vaste gamme d'analytes dans différents liquides corporels (voir les principales spécifications techniques du COBAS INTEGRA 400 plus en **Annexe 3**).

II.4.3. Réactifs :**II.4.3.1 Acide valproïque****Domaine d'utilisation**

Les cassettes COBAS INTEGRA : Acide valproïque (VALP), Carbamazépine (CARB) et Phénobarbital (PHNO) contiennent des réactifs de diagnostic *in vitro* destinés à la détermination quantitative des médicaments : Acide valproïque, Carbamazépine et phénobarbital dans le sérum et le plasma hépariné sur les analyseurs COBAS INTEGRA.

Ce système de cassette COBAS INTEGRA évite l'évaporation et l'oxydation des réactifs.

Chacune de ces cassettes possède 200 tests.

Composition et concentration des réactifs

R1 : Réactif Anticorps (liquide) : Anticorps (monoclonaux de souris) anti-acide valproïque dans un tampon de $\text{pH}=7,5$; stabilisateur et conservateur.

R2=SR : Réactif traceur (liquide) : Dérivé d'acide valproïque marqué à la fluorescéine dans un tampon de $\text{pH}=7,5$, stabilisateur et conservateur.

Le numéro du lot utilisé pour cette cassette est : 268943-01.

II.4.3.2 Carbamazépine**Composition**

R1 : Réactif anticorps (liquide) : Sérum de mouton anti-carbamazépine dans un tampon de $\text{pH}=7,5$; stabilisateur et conservateur.

R2=SR : Réactif traceur (liquide) : Dérivé de la Carbamazépine marqué à la fluorescéine dans un tampon de $\text{pH}=7,5$; stabilisateur et conservateur.

Le numéro du lot utilisé pour cette cassette est : 160970-01.

II.4.3.3 Phénobarbital

Composition

R1 : Réactif Anticorps (liquide) : Anticorps (monoclonal de souris) anti-phénobarbital dans un tampon de $\text{pH}=7,5$; stabilisateur et conservateur.

R2 =SR : Traceur (liquide) : Dérivé de phénobarbital marqué à la fluorescéine dans un tampon de $\text{pH}=6,5$; stabilisateur et conservateur.

Le numéro du lot utilisé pour cette cassette est : 164417-01.

Préparation des réactifs

Les réactifs sont fournis prêts à l'emploi.

II.5. Méthodologie

II.5.1. Phase pré-analytique

II.5.1.1. Recueil des informations et prélèvements sanguins

Les données de notre étude ont été collectées sur la base des fiches de suivi, établies pour chacun des patients à base des informations recueillies à partir de leurs dossiers disponibles au niveau du service de Neurologie du CHU « Nedir Mohamed ». Les résultats du dosage plasmatique des AE concernés (Acide valproïque, carbamazépine, Phénobarbital) sont joints à leurs fiches de suivi.

Les prélèvements sont effectués le matin, entre 8h30 et 10h, au niveau de la salle de prélèvement de la polyclinique de la nouvelle ville de Tizi-Ouzou par des infirmières qualifiées, sur les patients épileptiques non à jeun (un petit déjeuner pauvre en matière grasse est autorisé), juste avant la prise du médicament AE (pour prélever le taux résiduel) et lorsque le patient est à l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques de son traitement qui correspond à 5 fois la demi vie d'élimination de la molécule (ex : Le temps d'équilibre de la carbamazépine est d'environ 2 à 4 semaines en cas d'initiation au traitement et de 4 à 5 jours en cas de modification de posologie).

Les prélèvements sont de nature « sang veineux prélevé au pli du coude », en position assise du patient, en utilisant un garrot et des aiguilles épicroâniennes dont le diamètre est compris entre 0,8 à 1,9mm. La quantité prélevée est d'environ 2ml ou plus, recueillie sur tube hépariné contenant un anticoagulant (héparine de lithium). Les tubes sont ensuite soigneusement agités par retournement afin d'homogénéiser le sang avec l'anticoagulant.

Une fois les prélèvements réalisés, il faut mettre des étiquettes sur les tubes, chacun au nom du patient correspondant et de ses paramètres à analyser (carbamazépinémie et/ ou phénobarbitalémie et/ou valproatémie), centrifugés puis conservés pour une analyse ultérieure.

II.5.1.2. Prétraitement et conservation

La centrifugation du sang prélevé est une opération indispensable à l'analyse permettant la séparation des différents éléments figurés du sang et l'obtention du sérum qui constituera l'échantillon à analyser, elle se réalise directement après le prélèvement sanguin.

La conservation des tubes est effectuée dans un congélateur à une température de -20 C° pour une analyse différée, ou de 2 à 8 pour les analyses programmées dans les 24h.

II.5.2. Phase analytique

Cette phase consiste en un dosage des échantillons de sérum de patients épileptiques traités par les AE suivants : Acide valproïque, carbamazépine et phénobarbital sur l'analyseur COBAS INTEGRA plus. Le principe de dosage des médicaments AE sur l'analyseur COBAS INTEGRA plus est basé sur une méthode d'analyse immunochimique en phase homogène par compétition par polarisation de fluorescence.

Résultats et discussion

Suite à des difficultés rencontrées au cours de la réalisation de cette présente étude, nous avons procédé seulement à :

- L'analyse des paramètres sociodémographiques de notre échantillon (âge et sexe).
- La caractérisation des différents paramètres du STP (résultats des dosages plasmatiques des AE, motifs de dosages, etc.).
- L'étude de la corrélation entre certains paramètres.

III.1. Caractère sociodémographique de la population d'étude

III.1.1. Répartition des patients selon le sexe

La population étudiée est composée de 21 patients dont 11 sont du sexe masculin (52,38%) contre 10 de sexe féminin (36%) avec un sexe ratio (H/F) de 1.1.

La répartition des patients épileptiques selon le sexe est représentée dans la figure (6) ci-dessous :

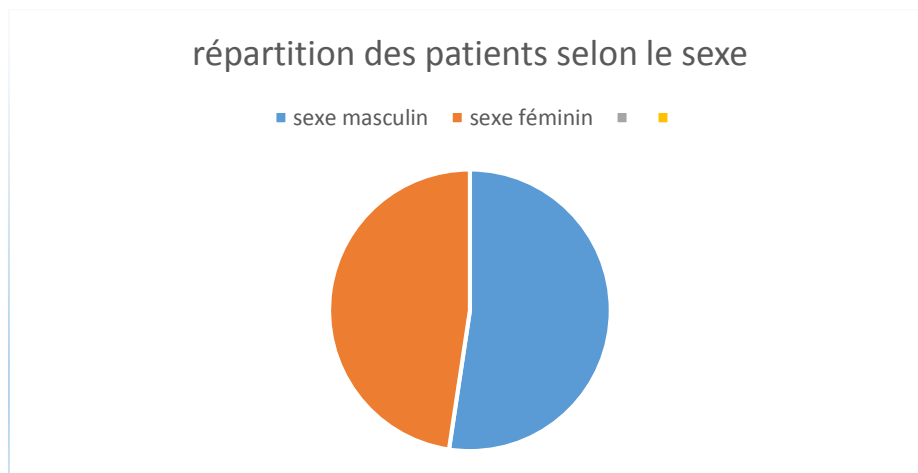


Figure 6 : Répartition des patients épileptiques selon le sexe.

III.1.2. Répartition des patients épileptiques selon l'âge

Nous avons réparti les patients épileptiques selon leurs âges en les classant dans les différentes tranches d'âge de la vie proposées par l'OMS en 2015 [22] :

- Enfant [0-10 ans].
- Adolescent] 10-19].
- adulte moyen] 19-65].
- Sujet âgé > à 65 ans.

Cette population paraît être constituée plus d'enfants et d'adolescents que d'adultes (un taux de 47,62% a été enregistré pour la tranche d'âge de moins de 10 ans et 28,57% chez les adolescents contre 23,81% pour la catégorie adulte).

La répartition des patients en tranches d'âge est représentée dans la figure (7) suivante :

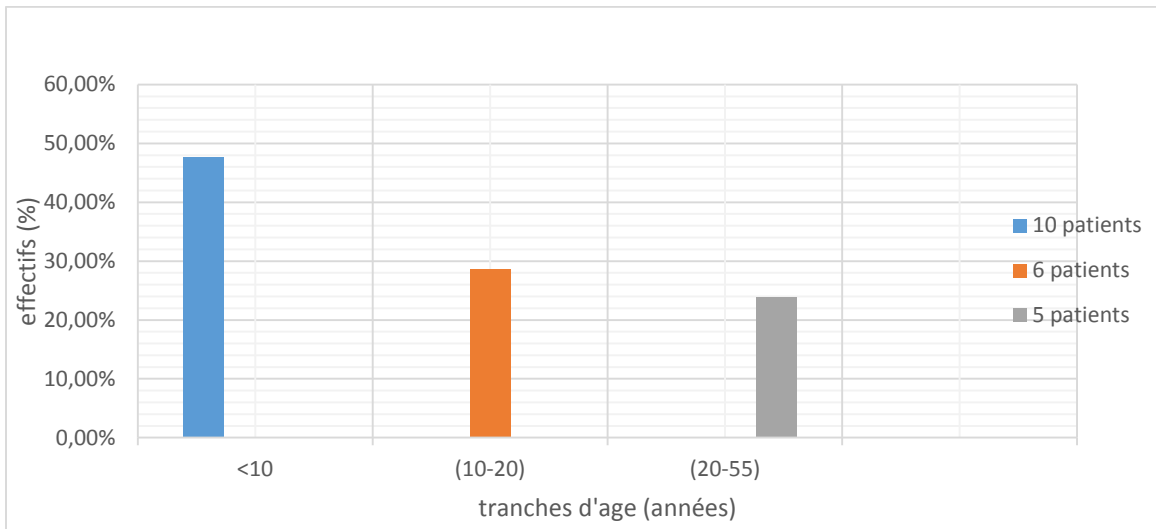


Figure 7 : Répartition des patients selon les différentes tranches d'âge

III.2. Dosage sérique des antiépileptiques

III.2.1. Répartition des patients selon le motif de demande de dosage sérique

Les patients pour lesquels le dosage sérique des AE a été effectué ont présenté différents motifs de STP. La vérification de l'observance thérapeutique a constitué le motif le plus fréquent avec un taux de 57.14% (presque la moitié des patients sélectionnés). La surveillance de la toxicité des AE et la vérification des interactions médicamenteuses ont été la deuxième indication du STP pour 14.28% des patients pour chacun.

La surveillance des effets secondaires et le diagnostic différentiel a succédé respectivement aux taux suivants : 9.52% et 4.76%.

La répartition des patients selon le motif de demande du suivi thérapeutique est représentée dans la figure (8) :

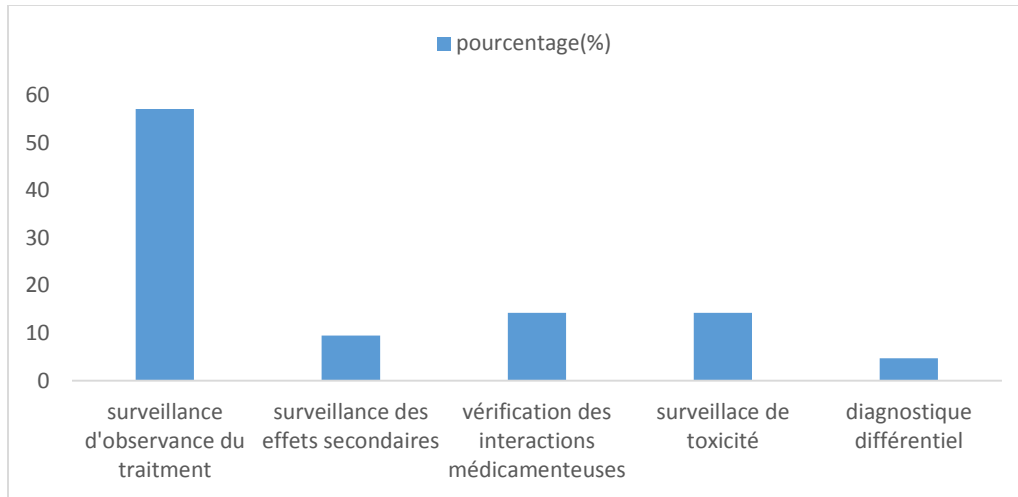


Figure 8 : Répartition des patients selon le motif du STP.

III.3. Résultats de dosage des antiépileptiques

Selon les normes du laboratoire de toxicologie du CHU Tizi-Ouzou, les intervalles thérapeutiques des concentrations sériques des trois médicaments concernés (Acide valproïque, Carbamazépine et Phénobarbital) ainsi que les valeurs de sous-dosage, surdosage et toxicité correspondantes sont comme suit :

Acide valproïque :

-Intervalle thérapeutique : [50-100µg/ml].

-Sous-dosage : <50µg/ml

-Surdosage : [100-150µg/ml]

-Toxicité : >150µg/ml

Carbamazépine :

-Intervalle thérapeutique : [6-12µg/ml], prise seule et [4-8µg/ml] en association.

-Sous-dosages : < 6µg/ml, prise seule et < 4µg/ml en association.

-Surdosage : 12µg/ml>, prise seule et 6µg/ml >, en association.

Phénobarbital :

-Intervalle thérapeutique : [15-40µg/ml]

-Sous-dosage : < 15µg/ml

-Surdosage : [40-50µg/ml]

-Toxicité : > 50µg/ml.

-Les taux sériques de l'acide valproïque chez nos patients ont enregistré 6 sous-dosages pour les patients : 1, 3, 11, 12, 15 et 21 dont deux valeur étaient légèrement basses, il s'agit des patients 15 et 21 avec 47,8 et 47,35µg/ml.

-Un seul surdosage a été noté (100,62µg/ml) chez le patient 7.

-Les taux sériques de la carbamazépine ont enregistré 2 sous-dosages pour les patients 14 et 20 dont les valeurs sont 4,43 µg/ml et 3,37 µg/ml respectivement. Deux surdosage ont été noté chez le patient 19 et 21 dont les valeurs 9,04 et 9,67 µg/ml.

Les résultats de dosage des antiépileptiques sont représentés dans le tableau II ci-dessous :

Tableau II : Résultats du dosage sérique des antiépileptiques : Acide valproïque, Carbamazépine et Phénobarbital.

Patient	Acide valproïque		Carbamazépine		Phénobarbital	
	Posologie (mg /kg/j)	Résultat (µg/ml)	Posologie (mg/kg/j)	Résultat (µg/ml)	Posologie (mg/kg/j)	Résultat (µg/ml)
1	26	40,45	/	/	/	/
2	20	66,53	/	/	/	/
3	ind	42,6	/	/	/	/
4	28	78,66	/	/	/	/
5	ind	87,98	/	/	/	/
6	/	/	ind	11,37	/	/
7	ind	100,62	/	/	/	/
8	/	/	/	/	5	47,1
9	30	73,48	/	/	/	/
10	53	61,02	/	/	/	/
11	ind	30,94	/	/	/	/
12	18	17,78	/	/	/	/
13	ind	51,07	/	/	/	/
14	/	/	ind	4,43	/	/
15	15	47,8	/	/	/	/
16	19	50,13	/	/	/	/
17	/	/	ind	6,81	/	/
18	/	/	ind	7,13	/	/
19	/	/	ind	9,04	ind	41,46
20	/	/	ind	3,37	/	/
21	ind	47,35	/	9,67	ind	9,71

/ : médicament non pris ind : posologie non renseignée

-Les taux sériques du phénobarbital ont enregistré deux surdosages avec les patients 8 et 19 dont les valeurs de 47,1 et 41,46 µg/ml. Un seul sous-dosage a été noté (9,71 µg/ml) chez le patient 21.

III.3.1. Représentation graphique des résultats de dosage de chaque antiépileptique

III.3.1.1. Acide valproïque

Un sous dosage a été enregistré chez 6 sujets soit (42,85%) parmi les patients prenant l'acide valproïque ; seulement 1 (soit 7,14%) patient a présenté un surdosage ; le reste (7 patients)

(Soit 50%) ont enregistré des valeurs dans les normes.

Les résultats de dosage d'acide valproïque sont représentés dans la figure (9) Suivante :

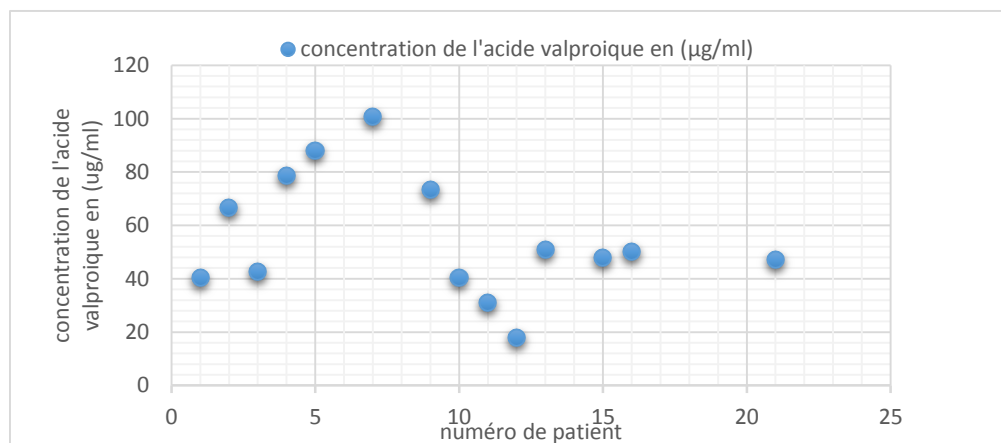


Figure 9 : Représentation des résultats de dosage d'acide valproïque

III.3.1.2. Carbamazépine :

Parmi les 5 patients qui prennent la Carbamazépine seule, un sous dosage a été enregistré Chez 02 patients (40%), tandis les 3 autres valeurs ont été dans les normes (soit 60%).

On a enregistré deux personnes qui prennent la carbamazépine en association avec un résultat de surdosage.

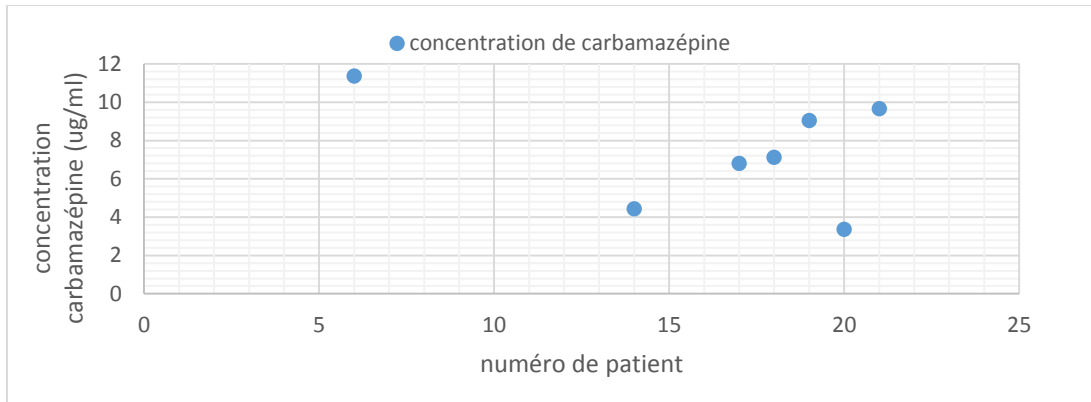


Figure 10 : Représentation des résultats de dosage de Carbamazépine.

III.3.1.3. Phénobarbital

Parmi les trois patients qui prennent le phénobarbital (Figure 11), un surdosage a été enregistré chez 2 patients, et un sous dosage chez le dernier patient.

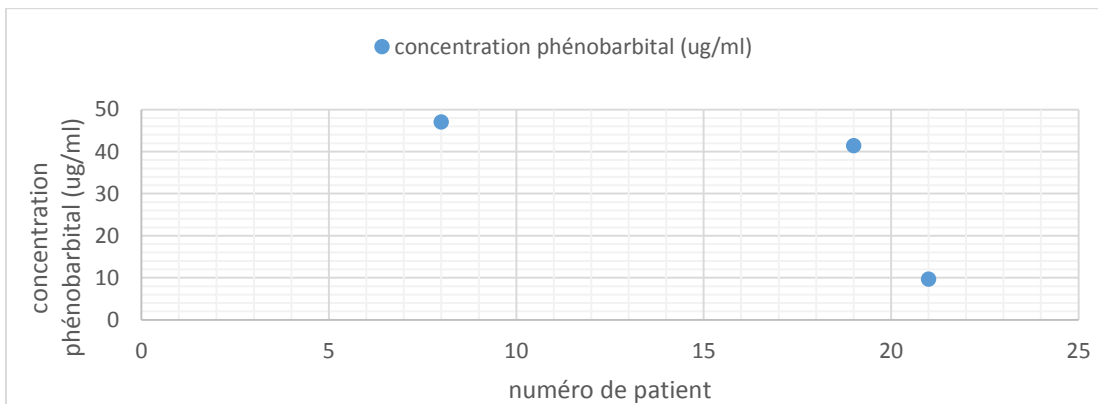


Figure 11 : Représentation des résultats de dosage de Phénobarbital.

III.3.2. Etude de corrélation entre les posologies et les concentrations obtenues de chaque antiépileptique

III.3.2.1. Acide valproïque

L'étude de corrélation entre les posologies administrés d'acide valproïque et les concentrations sériques obtenues a donné un coefficient de corrélation ($R_2 = 0,13 < 1$) donc il existe une très faible corrélation entre les posologies et les concentrations d'acide valproïque obtenues.

L'étude de corrélation entre les posologies administrées d'acide valproïque chez l'adulte et les concentrations sériques obtenues est représentée dans la figure (12) :

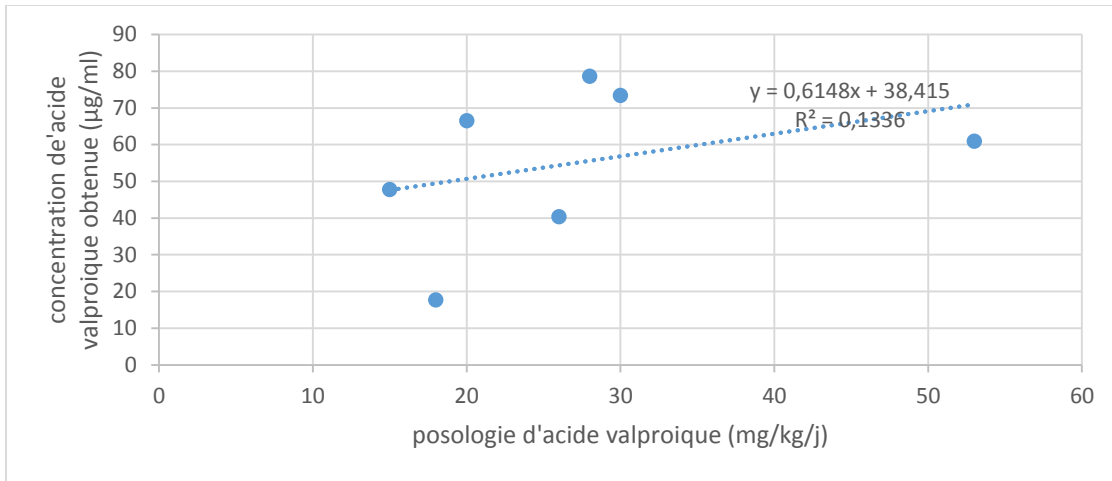


Figure 12 : Etude de corrélation entre les posologies et les concentrations d'acide valproïque obtenues.

III.4. Discussions

III.4.1. Biais et limites de l'étude

Notre étude a été confrontée à certaines limites ressenties sur le terrain et rendant ce travail laborieux. Les contraintes étaient revenues en premier lieu à la difficulté d'obtention de l'information complète et fiable par les patients qui hésitent parfois de tout dire ou souvent oublient ou donnent des informations non précises (la date de début de la maladie et du traitement, la fréquence des crises, la nature de l'effet indésirable ...), et en second lieu à l'impossibilité d'effectuer des prélèvements pour STP chez certains patients surtout les enfants aussi bien que pour les patients venant d'autres villes loin de Tizi-Ouzou et ne pouvant pas revenir pour faire le prélèvement.

Plusieurs réserves doivent être formulées concernant les résultats de cette étude :

- > Les patients sur lesquels l'étude a été menée ne représentent pas la population d'épileptiques sur une unité géographique définie (inclusion de malades venant d'autres wilayas, suivi d'autres malades épileptiques par d'autres centres).
- > La sélection des dossiers des patients a eu pour objectif principal le thème abordé sans tenir compte de certains paramètres cliniques et épidémiologiques.
- > Le dosage des AE ne prend pas en compte l'ancienneté de l'épilepsie choisie.

- > Des difficultés ont été rencontrées lors de recueil des informations qui concerne le malade telles que les horaires de prises des MAE, et de la nécessité de réaliser les prélèvements avant la prise médicamenteuse matinale.
- > La période d'étude a été limitée dans le temps (avril 2022- juin 2022).

III.4.2. Discussion des résultats

Notre étude a été de type rétrospective et s'est portée sur une population de 21 patients diagnostiqués comme épileptiques et non épileptiques (CNEP), à la consultation spécialisée de l'épileptologie au niveau du service de Neurologie, CHU de Tizi-Ouzou. L'objectif principal de notre étude est de mettre en évidence l'intérêt du suivi thérapeutique pharmacotoxicologique dans la gestion de l'épilepsie chez des patients épileptiques. Et dans un second temps de créer une collaboration continue entre les différents acteurs (cliniciens, pharmaciens toxicologues et patients) dans la prise en charge du malade pour lui Permettre de vivre aussi normalement que possible, en évitant l'isolement scolaire, professionnel et social.

En ce qui concerne les données sociodémographiques de notre population d'étude, l'épilepsie touche les deux sexes avec une légère prédominance masculine (52,38% d'hommes et 47,62% de femmes), dont la majorité des patients appartiennent à la tranche d'âge de moins de 20 ans avec 47,62% (enfants) et 28,57% (adolescents). Ce paramètre d'âge, il est en concordance avec les résultats d'une étude faite au CHU AL HAYAT de Tlemcen en 2013 [23] qui ont montré une nette prédominance de l'épilepsie avec un taux de 37,5% chez les enfants (âge < 15 ans). Ce qui paraît conforme à la pyramide des âges de la population algérienne caractérisée par sa base large. Chez cette tranche d'âge, la haute prévalence de cette maladie et de ses formes variées et caractéristiques est liée, d'une part, à la maturation cérébrale incomplète, avec une augmentation des points de contact entre les cellules nerveuses, particulièrement, les synapses inhibitrices et l'isolation inachevée des filaments conducteurs par les gaines de myéline, et d'autre part, aux nombreuses erreurs diagnostiques dues à la fréquence élevée des convulsions fébriles et des épisodes de chute et de perte de connaissance d'origine non épileptique chez les enfants.

Trois autres études, Mekaouche [19], Attouche [20] et Moussaoui [24], réalisées respectivement sur 150, 30 et 53 patients consultant au même service du CHU Tizi-Ouzou durant les trois années (2016, 2017 et 2018) et pour lesquelles les résultats trouvés étaient dans l'ordre : 60% d'hommes contre 40% de femmes et 63% d'hommes contre 37% de femmes et 64% d'hommes contre 36% de femmes.

La répartition des patients selon le motif de demande de leur STP montre que pour plus de la moitié des patients (57,14%), l'observance thérapeutique a constitué le motif le plus fréquent, suivi par la surveillance de toxicité des AE et la vérification des interactions médicamenteuses à des taux égaux soit 14,28%. La surveillance des effets indésirables ainsi que le diagnostic différentiel ont été observés successivement aux taux : 9,52% et 4,76%.

Les résultats du dosage sérique des trois AE : Acide valproïque, carbamazépine et Phénobarbital, a montré que 11 cas parmi 21, ont eu des valeurs en dehors de la fourchette thérapeutique. Il s'agit d'un cas de surdosage avec chaque AE. Les 8 autres constituent des cas de sous-dosages aux différents AE concernés.

À partir du tableau de résultat de dosage sérique des AE, on constate que l'acide valproïque été le plus prescrit chez nos patients

L'utilisation préférentielle de l'acide valproïque par les cliniciens a été justifiée par son large spectre d'action, son efficacité remarquable dans les épilepsies généralisées idiopathiques et partielles, probablement comparable à celle des produits de référence dans ce domaine (PHT, CBZ) et sa disponibilité régulière sur le marché ainsi que par l'absence des dossiers médicaux et des moyens de diagnostic précis de la nature des crises. Certaines études ont démontré une tolérance souvent excellente des patients à l'acide valproïque et une préservation des fonctions cognitives lors d'une administration chronique [25].

La représentation graphique en nuage de points des concentrations plasmatiques de nos patients appartenant à la catégorie d'âge adulte en fonction des mêmes posologies en AE concernés, administrées cherchant la corrélation entre ces deux paramètres, montre qu'il n'y a pas de linéarité entre eux (le $R^2= 0,13\%$, ce chiffre étant inférieur à 1, il n'est pas significatif), ce qui signifie que les concentrations en ces médicaments n'augmentent pas

systématiquement avec l'augmentation de la posologie ; on obtiendra donc pas l'effet voulu en augmentant ou en diminuant simplement les doses pour les patients. Cette variabilité interindividuelle importante serait due à plusieurs facteurs [21] :

-Pharmacogénétique : conséquences des variations cinétiques et dynamiques héréditaires en termes d'efficacité et toxicité.

- Sexe : la physiologie de l'homme est différente de celle de la femme.

- Poids

- Métabolisation

- Age : avec l'âge il y a défaillance des organes.

Ce point pourrait donc attester de l'authenticité de la relation non linéaire des AE sus citée et argumenter en addition de l'intérêt important du STP pour surveiller les taux plasmatiques des AE, notamment, dans des situations estimées si nécessaires par le clinicien pour une éventuelle adaptation de posologie aux sujets épileptiques.

Les épilepsies sont parmi les plus fréquentes des affections neurologiques invalidantes. L'OMS estime à 50 millions, le nombre de personnes qui en sont atteintes. L'approche thérapeutique pour cette maladie reste principalement pharmacologique, basée surtout sur les données électro cliniques et le dosage plasmatique. Il ne s'agit pas simplement de décider de mettre en place ou non un traitement, mais d'intégrer dans ce choix toutes les problématiques de la personne, pour arriver à diagnostiquer l'étiologie de la crise et avant tout sa tolérance vis-à-vis du traitement choisi.

Un traitement symptomatique par les médicaments antiépileptiques vise à éliminer ou à réduire la fréquence des crises tout en minimisant les effets indésirables. Cependant, ceux-ci, étant souvent de marge thérapeutique étroite et de variabilité pharmacocinétique inter et intraindividuelle importante, rendent difficile la gestion de l'épilepsie chez les patients qui en souffrent. Pour ce, un suivi thérapeutique pharmacologique des antiépileptiques est recommandé pour le contrôle de leurs fourchettes thérapeutiques.

Dans notre étude, l'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique de trois antiépileptiques été mis en évidence et converti en une sensibilisation des médecins traitants les malades épileptiques de fournir encore plus d'efforts pour promouvoir l'intérêt du STP des MAE dans la prise en charge de l'épilepsie.

Références Bibliographiques

- [1]. Beaumanoir A, Roger J. Une histoire de l'épileptologie francophone. John Libbey Eurotext **2007**,153 pages
- [2]. **Organisation Mondiale de la Santé**. Historique de l'épilepsie. Aide-mémoire **2001** ;168 :4p. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
L'Organisation mondiale de la santé. Épilepsie. L'Organisation mondiale de la santé. [En ligne] 08 février **2022**. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>.
- [3]. Vincent A, Marc B, Helder B, Ludovic T. L'épilepsie. [Thèse de doctorat]. Pages (5-6). **2004**. PDF.
- [4]. Le Jeune K. « L'épilepsie larvée » dans le dernier tiers du XIX^e siècle : un enjeu de légitimité pour les aliénistes ? Bulletin d'histoire et d'épistémologie des sciences de la vie, (**2013**) 20, 25-46. <https://doi.org/10.3917/bhesv.201.0025>
- [5]. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glyn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M and Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* **2014**; 55(4):475–482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
- [6]. Genton P, Rémy C. L'épilepsie. Paris: Ellipses, **1996** :128p.
- [7]. Handi TI, Al-Husaini AA, Al-Hadithi F. The epilepsy: clinical and epidemiological aspect availability and desirability of services. Epilepsy, the 8th International symposium. New-York: Raven press, **1977**:393-9.
- [8]. Gastaut H, Poire R, Roger J, Lob H. « Les états de mal généralisés tonico-cloniques et les états de mal épileptiques », in H. Gastaut, J. Roger, H. Lob (éds), Les états de mal épileptiques, Paris, Masson, **1967**, p.11-43.
- [9]. Scheffer IE, Berkovic IS, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH and Zuberi SM. ILAE. Classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* **2017**; 58(4):512–521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
- [10]. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE and Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* **2017**; 58: 522–530. <https://doi.org/10.1111/epi.13670>
- [11]. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Schulze-Bonhage A,

Somerville E, Sperling M, Yakubian EM and Zuberi SM. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* **2017**; 58: 531–542.
<https://doi.org/10.1111/epi.13671>

[12]. Dupont S. *Épilepsies de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte*. Pologne : Elsevier Masson SAS. **2020** :175

[13]. *Epilepsie de l'enfant et de l'adulte*. Disponible sur : <https://www.cen-neurologie.fr/deuxiemecycle/epilepsies-lenfant-ladulte> (Consulté le 04 septembre **2022**).

[14]. Behamed W. Journée mondiale de l'épilepsie : 400.000 cas en Algérie. *El Moudjahid. Dz.* [En ligne]. Publié le 08-02-**2016**. Disponible sur : <https://www.elmoudjahid.com/fr/actualites/90338>

[15]. Talbert-Willoquet-Gervais. Préface de Jean Calop. *Guide de Pharmacologie Clinique (GPC) Pages (1277-1317)*. Edition Wolters Kluwer, France **2013**.

[16]. Collège National de Pharmacologie Médical. *Antiépileptiques, les points essentiels*. [Site]. 25 aout 2022. Consulté le 07/09/**2022**.
Disponible sur : www.pharmacomedical.org.
<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-epileptiques-les-points-essentiels>

[17]. Novy J, Seeck M. Suivi du traitement médicamenteux de l'épilepsie : à quoi penser ? *Rev Med Suisse* **2019**;15:862-5

[18]. Arzimanoglou A, Ben-Menachem E, Cramer J, Glauser T, Seeruthun R, Harrison M. The evolution of antiepileptic drug development and regulation. *Epileptic Disorders*. **2010** ;12 (1) : 3-15. <http://doi.org/10.1684/epd.2010.0303>

[19]. Mekaouche. L. *Éducation thérapeutique d'un épileptique*. Mémoire de fin d'études. Encadré par M. Saad **2016**.

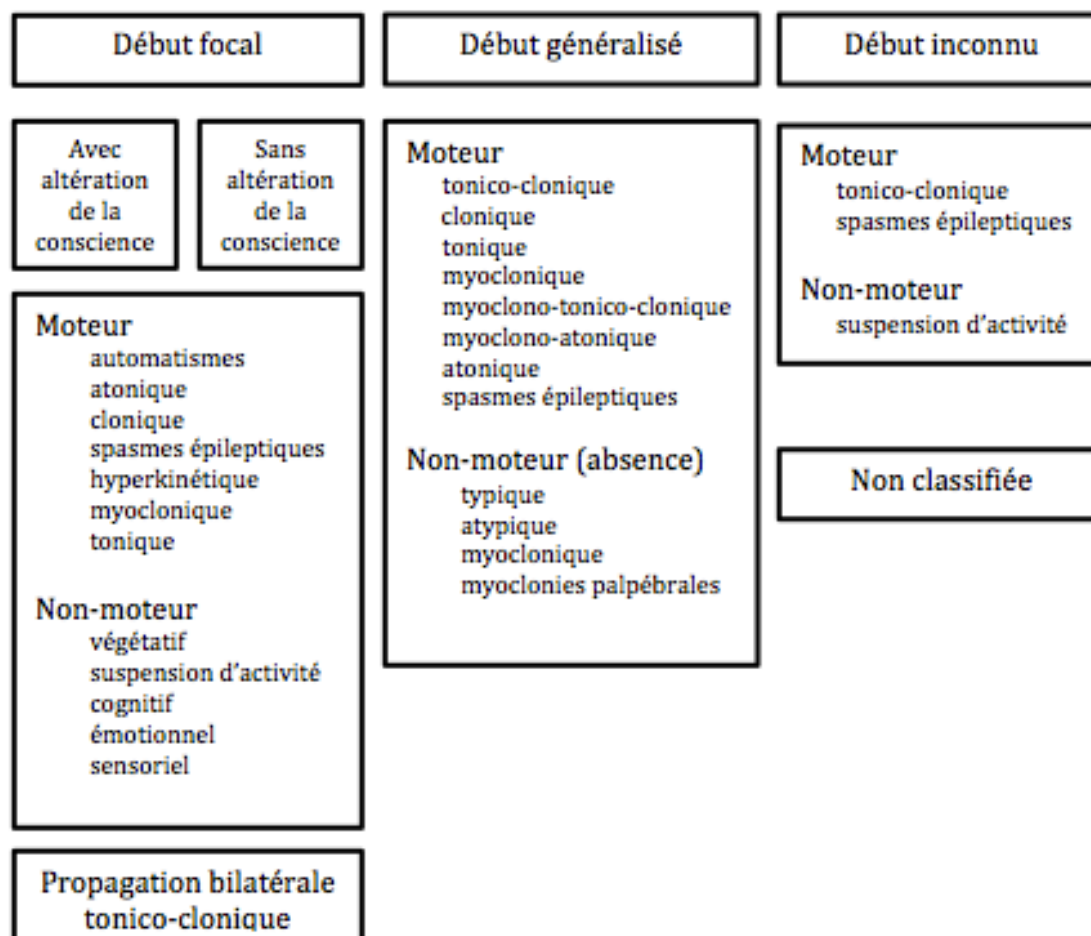
[20]. Attouche A, Kaci K. *Etude rétrospective sur l'épilepsie chez l'adulte et l'enfant*. [Rapport de stage au service de Neurologie de l'unité Baloua du CHU Tizi-Ouzou]. Encadré par Dr Si Ahmed. H, maitre-assistant en Neurologie au CHU Tizi-Ouzou. **2016**.

[21]. Carpentier N, Jonas J, Gambier N, Vignal JP, Maillard L and Vespignani H. Adherence to Medication and Epilepsy: a Current Issue. *Therapies* **2013** ; 68(5),297-301.
<https://doi.org/10.2515/therapie/2013051>

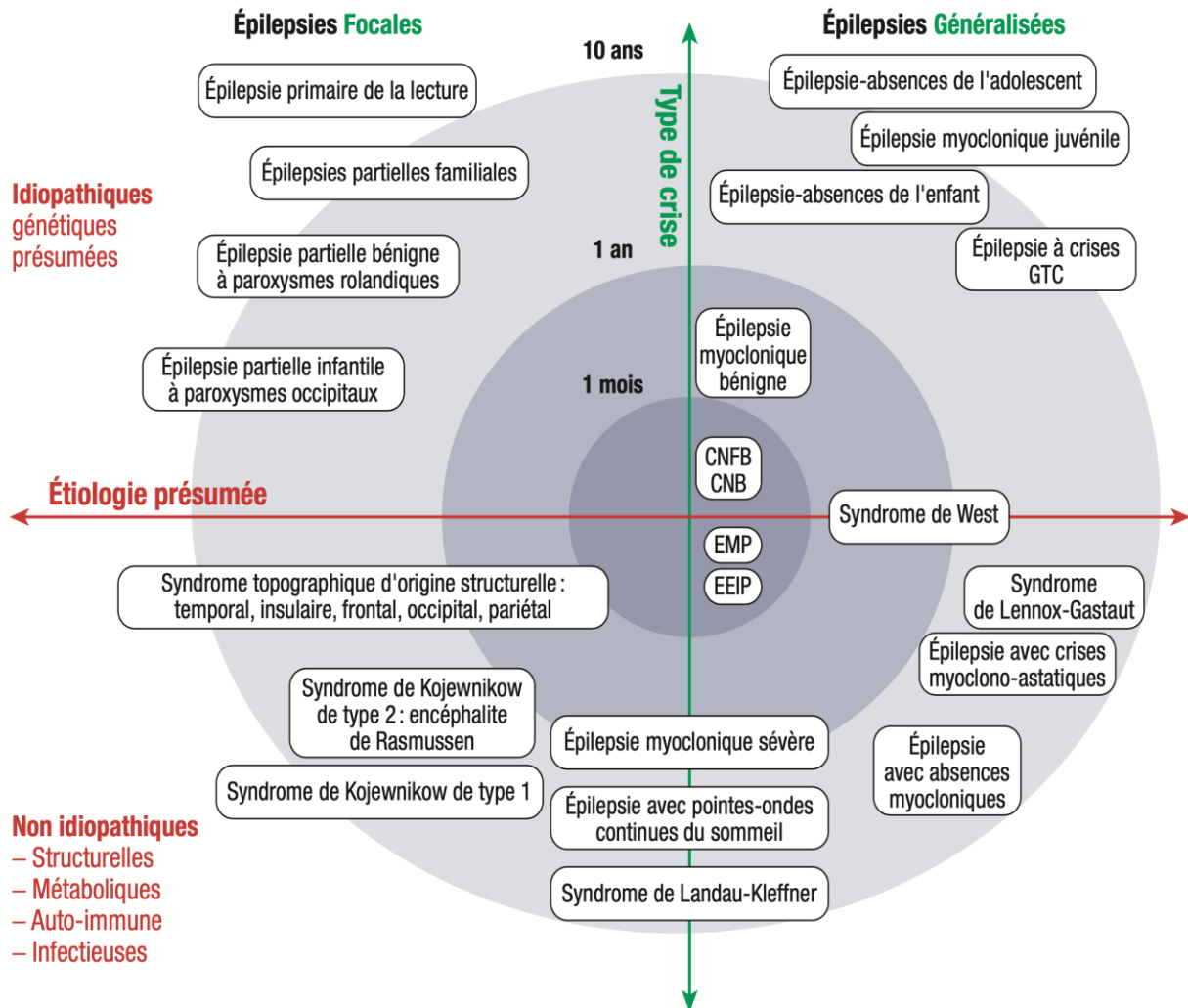
[22]. Adoukonou T, Djagoun E, Tognon-Tcheignonsi F, Sego-Sounon D, Kouona-Ndouongo P and Houinato D. Prevalence of epilepsy in adults at Tourou, in northern Benin. *Médecine et santé tropicale* **2013**, 23 : 83-88. <https://doi.org/10.1684/mst.2013.0158>

- [23]. Benhazil I, Benkheda S. Suivi thérapeutique pharmacologique des antiépileptiques. Tlemcen : université Abou bekr Blkaid ; juin **2013**.
- [24]. Moussaoui Z, Tahraoui S. Suivi Thérapeutique Pharmacologique Des Antiépileptiques : Acide valproïque, carbamazépine phénobarbital au service de neurologie. CHU Tizi-Ouzou. Université Mouloud Mammeri ; **2018**
- [25]. Thomas P. Medical treatment of epilepsies. EMC-Neurology **2004**;1(4):390-414.
<https://doi.org/10.1016/j.emcn.2004.06.001>
- [26]. Bianchi V, El anbassi S. Neurologie, antiépileptiques In V. Bianchi. El anbassi S. Médicament. 2éme édition. Deboeck superieur. Page (15-21).**2018**
- [27]. Durand L, Le moniteur de pharmacies, Les antiépileptiques, 26 décembre **2009**, N° 2810.
- [28]. Couderc S, Picard N. Le suivi thérapeutique pharmacologique. Actualités Pharmaceutiques **2017** ;56(570) :47-50
<https://doi.org/10.1016/j.actpha.2017.09.010>
- [29]. Marquet P, Rousseau A. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of anticancer agents. Bulletin du cancer **2008** ;95(10),903-909
- [30]. Denooz R, Biologiste P. Intérêt clinique et économique du suivi thérapeutique pharmacologique pour des médicaments habituellement non contrôlés. **2010**.
- [31]. Dasgupta A. Chapter 1 - Introduction to Therapeutic Drug Monitoring: Frequently and Less Frequently Monitored Drugs. In: Dasgupta A, editor. Therapeutic Drug Monitoring. Boston: Academic Press; **2012**. p. 1-29.

Annexe 1 : La classification des types de crise version développée, selon l'ILAE 2017 [10].



Annexe 2 : Classification des syndromes épileptiques selon l'étiologie, le type de crise et l'âge de début [13].



CNB(F), convulsions néonatales bénigne (familiales) ; EMP, épilepsies myocloniques progressives ; EEIP, encéphalopathie épileptique infantile précoce.

(Source : CEN, 2019, illustration de Carole Fumat, d'après S. Nguyen.)

Annexe 3 : Principales spécifications techniques du COBAS INTEGRA 400 plus

Principe du système	<ul style="list-style-type: none"> • Analyseur sélectif patient par patient, à accès aléatoire et continu. . Intégration de 4 principes de mesure, avec une capacité de 36 paramètres en ligne. 1-Absorbance : Enzymes, substrats. 2-Turbidimétrie : Protéines spécifiques 3-Polarisation de fluorescence : dosage de médicaments et toxiques sériques 4-Electrodes sélectives (ISE) : Na⁺, K⁺, Cl⁻, Li⁺ 5- Technique KIMS : Dépistage de drogues urinaires
Cadence analytique	Jusqu'à 400 tests / h avec les ISE (les échantillons urgents sont prioritaires et analysés immédiatement).
Type d'échantillons	Sérum, plasma, urine, LCR, hémolysat et sang total
Chargement échantillons	<ul style="list-style-type: none"> - Capacité de chargement de 90 tubes primaires ou secondaires : 6 racks de 15 positions. - Une position rack réfrigéré pour les calibrants et les contrôles - Pré-dilution automatique. - Post dilution ou concentration - Lecture code-barres par scanner laser. - Gestion immédiate des urgences
Tubes	<ul style="list-style-type: none"> - Tubes primaires : 5 à 10 ml - Godets : 1,5 ml - Cupules sur tube
Volume échantillons	<ul style="list-style-type: none"> - 2 à 10 µL par test en général - 97 µL pour ISE direct - 20 µL pour ISE indirect - 20 µL pour ISE sur urine
Gestions de réactifs à bord	<ul style="list-style-type: none"> - 32 cassettes. - Capacité de 50 à 800 tests par cassette (le concept de cassette évite l'évaporation et l'oxydation des réactifs) - Réfrigération à 10 et 15° C permettant une stabilité à bord jusqu'à 6 mois, réduisant le nombre de calibration (une calibration par lot).

Résumé

L'objectif de notre travail est de mettre en évidence l'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) des médicaments antiépileptiques : Acide valproïque, carbamazépine et phénobarbital dans la gestion de l'épilepsie chez une population de 21 patients épileptiques consultant au service de neurologie du CHU Tizi-Ouzou.

Notre étude, qui a été de type rétrospective, s'est étalée sur une période de trois mois (Mars 2022/Juin 2022) et s'est répartie en trois phases : Recueil des informations, dosage plasmatique des antiépileptiques et enfin, discussion et interprétation des résultats.

Les résultats de notre étude ont montré que pour cette population dont l'âge varie de 11 jours jusqu'à 55 ans, avec un sexe ratio de 1.1, le STP des antiépileptiques dosés a montré un intérêt particulier, dans la surveillance de l'observance thérapeutique, de toxicité, des interactions médicamenteuses et des effets indésirables.

Mots clés : Epilepsie, STP, Acide Valproïque, Carbamazépine, Phénobarbital

Summary

The objective of our work is to highlight the interest of pharmacological therapeutic monitoring (STP) of antiepileptic drugs: valproic acid, carbamazepine and phenobarbital in the management of epilepsy in a population of 21 epileptic patients consulting in the neurology department of Tizi-Ouzou University Hospital.

Our study, which was of retrospective type, was spread over a period of three months (March 2022 /June 2022) and was divided into three phases: Collection of information, plasma level of antiepileptic drugs and finally, discussion and interpretation of the results.

The results of our study showed that for this population ranging in age from 11 days to 55 years old, with a sex ratio of 1.1, the PTS of antiepileptic drugs dosed showed a particular interest, in monitoring adherence therapeutic, toxicity, drug interactions and adverse effects.

Keywords: Epilepsy, PTDM, Valproic acid, Carbamazepine, Phenobarbital.