



e

## 120. Les bases neurophysiologiques et les mécanismes d'action des antiépileptiques

### Bases neurophysiologiques

#### Activité neuronale normale

Elle est le fruit d'un équilibre entre les neurotransmetteurs inhibiteurs (GABA ou acide gamma-aminobutyrique) et les neurotransmetteurs excitateurs, principalement le glutamate mais aussi l'aspartate.

Lors d'un stimulus physiologique, il se produit une ouverture des canaux sodiques voltage-dépendants suivie d'une dépolarisation rapide. Cette dépolarisation rapide des canaux sodiques est caractéristique de l'activité neuronale normale.

#### Crise épileptique

La crise épileptique résulte d'une dépolarisation prolongée et extensive d'un groupe de neurones.

L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) est le neurotransmetteur inhibiteur le mieux connu ; son effet inhibiteur s'établit par augmentation de la perméabilité aux ions chlorure (Cl<sup>-</sup>) : le GABA provoque une hyperpolarisation.

Le glutamate semble être le neurotransmetteur exciteur le plus puissant et le plus directement impliqué dans l'épileptogenèse. La libération synaptique de glutamate est induite par l'ouverture des canaux sodiques voltage-dépendants.

Le glutamate agit par l'intermédiaire de récepteurs dont deux sont bien individualisés : les récepteurs NMDA (N-méthyl D-aspartate) et les récepteurs AMPA, et par les récepteurs kaïniques.

## Mécanismes d'action des antiépileptiques

- Renforcement sélectif de l'inhibition physiologique en agissant sur les différentes étapes du métabolisme GABAergique:
  - phénobarbital;
  - benzodiazépines;
  - carbamazépine;
  - valproate de sodium;
  - gabapentine (structure voisine de celle du GABA);
  - stiripentol et vigabatrine (inhibent sélectivement l'activité de la GABA-transaminase);
  - progabide (agoniste du GABA).
- Inhibition de l'excitation excessive (effet stabilisateur des membranes cellulaires); ces médicaments bloquent les canaux ioniques voltage-dépendants, d'où une diminution des phénomènes de dépolarisation neuronale:
  - carbamazépine et oxcarbazépine;
  - phénytoïne et fosphénytoïne;
  - lamotrigine (agit par blocage spécifique des canaux sodiques voltage-dépendants: il en résulte une régulation de la libération synaptique excessive de glutamate);
  - felbamate (bloque les canaux sodiques voltage-dépendants et agit sur les récepteurs glutamatergiques).
- Réduction de l'hyperexcitabilité neuronale par antagonisme sélectif des récepteurs au glutamate présents sur les neurones postsynaptiques:
  - pérampanel.