

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN: Acide désoxyribonucléique

CD : Cluster of Differentiation

CDIM : Centre de Diagnostic et d'Imagerie Médicale

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNTS: Centre National de Transfusion Sanguine

CRP : Protéine c réactive

CRP-us : Protéine c réactive-ultra sensible

EDTA : Ethylène Diamine Tétra-Acétique

EEG: Electroencéphalogramme

GABA : Acide Gamma Amino-Butyrique

Hb: Hémoglobine

HDL: High Density Lipoprotein (Lipoprotéine de haute densité)

Hp: Haptoglobine

Hp-Hb: Complexe Haptoglobine-Hémoglobine

Hp1S, Hp1F, Hp2: Allèles 1S, 1F, 2 du gène de l'haptoglobine

IL: Interleukine

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

LDL : Low Density Lipoprotein (lipoprotéine de faible densité)

LICE : Ligue International contre l'Epilepsie

NFS : Numération Formule Sanguine

NO : Monoxyde d'azote

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

TBARS: Thiobarbituric acid reactive substances (Substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique)

TEMED: N, N, N,N'-Tetra Methyl Ethylène Diamine

TG : Triglycérides

UCAD: Université Cheikh Anta Diop

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire)

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure de l'haptoglobine.	27
Figure 2 : Polypeptides codés par les allèles de l'haptoglobine.....	30
Figure 3: Profils électrophorétiques des phénotypes majeurs de l'haptoglobine humaine.....	47
Figure 4 : Répartition des patients et des témoins en fonction du sexe.....	49
Figure 5 : Répartition des patients selon l'âge	50
Figure 6 : Répartition des témoins selon l'âge.....	51
Figure 7: Fréquence des crises en fonction des phénotypes d'haptoglobine...	52
Figure 8 : Diagramme des médicaments prescrits.....	53
Figure 9 : Fréquence des phénotypes d'haptoglobine chez les patients et témoins.....	54
Figure 10 : Variations des paramètres lipidiques chez les patients et les témoins.....	55
Figure 11 : Concentration de la CRP-us chez les patients et témoins.....	56
Figure 12 : Résultats du dosage de la créatininémie chez les malades et les témoins.....	57
Figure 13 : Résultats du dosage de l'urée chez les malades et les témoins.....	57
Figure 14 : Résultats du dosage des TBARS chez les patients et témoins.....	58

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Prévalence de l'épilepsie dans le continent africain.....	6
Tableau II : Prévalence dans certains pays africains.....	7
Tableau III : Répartition des patients en fonction du type de crise.....	51
Tableau IV : Type de traitement.....	53
Tableau V : Résultats de la glycémie.....	58

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : GENERALITES	3
CHAPITRE I : GENERALITES SUR L’EPILEPSIE	4
I. DEFINITION	4
II. HISTORIQUE	4
III. FACTEURS DECLANCHANTS	5
III.1.Stimulations sensorielles.....	5
III.2.Facteurs psychoaffectifs	5
III.3.Facteur hormonaux.....	6
III.4.Rôle du sommeil.....	6
III-5.Autres facteurs	6
IV. PREVALENCE DE L’EPILEPSIE	6
IV-1.En Afrique.....	6
IV-2.Au Sénégal.....	7
V.CLASSIFICATION INTERNATIONALE DE L’EPILEPSIE	8
V-1. Epilepsie avec signes moteurs.....	8
V-1-1. Moteur élémentaire.....	8
V-1-2. Automatisme.....	10
V-2. Epilepsie avec signes non moteurs.....	11
V-2-1.Aura.....	11
V-2-2. Sensoriel.....	12
V-2-3. Dyscognitif.....	13

V-3.Evènement automatique.....	13
V-3-1. Aura automatique.....	13
V-3-2. Crise automatique.....	13
V-4. Modificateurs somatotopiques.....	13
V-4-1.Latéralité.....	13
V-4-2.Partie du corps.....	14
V-4-3.Centralité	14
VI. TRAITEMENT MEDICAL.....	14
VI-1.Principe du traitement.....	14
VI-2.Antiépileptiques classiques.....	15
VI-2-1. Le Phénobarbital.....	15
VI-2-2. Le Valproate de sodium.....	16
VI-2-3. La Carbamazépine.....	18
VI-2-4. La Phénytoïne.....	19
VI-3.Nouvelles molécules antiépileptiques	20
VI-3-1. Le Vigabatrin.....	21
VI-3-2. La Gabapentine.....	21
VI-3-3. La Lamotrigine.....	21
VI-3-4. Autres médicaments.....	22
VI-4.Antiépileptiques d'appoints.....	22
VI-5. Conduite du traitement.....	22
VI-5-1. Quant débiter le traitement ?.....	22
VI-5-2. Quel médicament prescrire ?.....	23
VI-5-3. Surveillance du traitement.....	24

VI-5-4. Diminution et arrêt du traitement.....	24
VII. TRAITEMENT CHIRURGICAL.....	25
CHAPITRE II : GENERALITES SUR L'HAPTOGLOBINE	26
I. STRUCTURE DE LA PROTEINE DE L'HAPTOGLOBINE	26
II. STRUCTURE DU GENE	28
III. SYNTHÈSE DE L'HAPTOGLOBINE	31
IV. FONCTIONS DE L'HAPTOGLOBINE	31
IV-1. Activité antioxydante.....	31
IV-2. Prévention des lésions rénales.....	32
IV-3. Activité antibactérienne	32
IV-4. Inhibition de l'activité vasoconstrictrice de l'hémoglobine	33
IV-5. Inhibition des prostaglandines	33
IV-6. L'angiogénèse.....	34
IV-7. Régulation du système immunitaire	34
V. POLYMORPHISMES DE L'HATOGLOBINE ET EPILEPSIE.....	35
DEUXIÈME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL.....	37
CHAPITRE I : METHODOLOGIE.....	38
I-1. Type d'étude.....	38
I-2. Cadre d'étude.....	38
I-3. Les sujets.....	38
I-3-1. Malades.....	38
I-3-2. Témoins.....	39
I-4. Prélèvement:.....	39
I.5. Les paramètres étudiés	39

I-5-1. Dosage de la glycémie.....	40
I-5-2. Dosage l'urée.....	41
I-5-3. Dosage de la créatinine.....	42
I-5-4. Dosage du cholestérol Total.....	42
I-5-5. Dosage du cholestérol HDL.....	43
I-5-6. Dosage des triglycérides.....	43
I-5-7 .Dosage du cholestérol LDL.....	43
I-5-8. Détermination de la CRP.....	44
I-5-9.Détermination de la CRP-us.....	44
I-5-10. Phénotypage de l'haptoglobine.....	45
I-5-11. Identification des phénotypes d'haptoglobine.....	46
I-5-12. Dosage Des TBARS.....	48
I-6. Statistiques.....	48
CHAPITRE II : RESULTATS.....	49
II-1. Aspects épidémiologiques de l'échantillon.....	49
II-1-1. Répartition des patients et témoins selon le sexe.....	49
II-1-2. Répartition des patients selon l'âge.....	50
II-1-3. Répartition des témoins selon l'âge.....	51
II-1-4. Répartition des patients en fonction du type de crise.....	51
II-1-5. Fréquence des crises en fonction des phénotypes d'haptoglobine.....	52
II-2. Traitement médicamenteux chez les patients.....	53
II-3. Aspects biologiques	54

II-3-1. Fréquence des phénotypes d’haptoglobine chez les patients et témoins.....	54
II-3-2. Bilan lipidique.....	55
II-3-3. CRP chez les patients et témoins.....	55
II-3-4. Concentration de la CRP-us chez les patients et témoins.....	55
II-3-5. Evaluation de la fonction rénale.....	56
II-3-6. Glycémie chez les patients et témoins.....	58
II-3-7. Evaluation du stress oxydant.....	58
CHAPITRE III : DISCUSSION	59
CONCLUSION.....	63
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	67
ANNEXES	

INTRODUCTION

Du point de vue neurophysiologique la crise d'épilepsie est la traduction clinique d'une décharge excessive, paroxystique et hypersynchrone d'une population neuronale cérébrale plus ou moins étendue.

Elle se caractérise par une tendance à des crises récurrentes qui peuvent mener à une perte de la conscience.

C'est une pathologie dont la prise en charge nécessite un traitement médicamenteux de longue durée et ce traitement est associé à un dysfonctionnement endothélial avec l'apparition de réactions adverses pouvant accélérer la survenue d'athérosclérose (40 ; 87).

Le stress oxydant est reconnu comme jouant un rôle important dans la survenue de l'athérosclérose (84). La sévérité du stress oxydant et la capacité de l'organisme à réduire ce dernier pourraient expliquer les différences de susceptibilité à la survenue d'athérosclérose (40 ;87).

Le polymorphisme de certains gènes codant pour certaines protéines joue un rôle important dans l'explication des différences de susceptibilité chez les patients atteints d'épilepsie de phénotypes différents.

L'haptoglobine est une protéine plasmatique codée par deux allèles notés 1 et 2 et elle présente un pouvoir antioxydant qui est phénotype dépendant.

En outre l'impact du polymorphisme de l'haptoglobine sur la progression des maladies cardiovasculaires a été rapporté par plusieurs auteurs (34 ; 37).

L'objectif de ce travail est d'étudier la fréquence des phénotypes majeurs d'haptoglobine humaine chez des patients épileptiques suivant un traitement au CHU de Fann, d'évaluer le stress oxydant chez cette population cible, et un certain nombre de facteurs de risques cardiovasculaires : Bilan lipidique,

CRP-us, TBARS.

PREMIERE PARTIE : GENERALITES

CHAPITRE I : GENERALITES SUR L'EPILEPSIE

I. DEFINITION :

La définition moderne de l'épilepsie, nous l'empruntons de Jallon P. (44) : ce dernier la définit comme une maladie dont l'unité pathologique est représentée par la survenue de crises qui vont se répéter plus ou moins fréquemment pendant plus ou moins longtemps dans la vie d'un individu. Une crise d'épilepsie est l'expression clinique d'un dysfonctionnement d'une population de cellules cérébrales (neurones), elle est en générale brève et dure de quelques secondes à quelques minutes. C'est une affection neurologique chronique.

Les facteurs déclenchant des crises sont nombreux : Ingestion d'alcool, oubli du traitement, manque de sommeil, etc....

Les symptômes sont multiples : perte de connaissance, contraction des muscles, convulsions qui affectent d'abord les membres puis s'étendent au tronc et à la tête, hallucinations sensitives, gustatives, auditives et visuelles.

II. HISTORIQUE :

L'épilepsie a été inscrite à travers les siècles, dans la mémoire collective des populations à travers des représentations qui, selon les cultures et sociétés, sont différentes. Le terme épilepsie trouve son origine du mot grec « Epilepsia » qui vient de la racine du verbe « Epilambenein » qui signifie « saisir » ou « prendre par surprise » (2 ; 3 ; 5).

L'épileptique fut de tout temps persécuté et déshérité. Vingt siècles avant Jésus Christ, le code d'Hammourabi interdisait la vente d'esclaves épileptiques sur la place Babylone (59).

C'est à Hippocrate et à son école que l'on doit la première tentative de démystification de cette maladie : Le mal divin «morbus divinus» ne paraît avoir rien de plus divin que les autres maladies.

Mais on continue à invoquer à l'origine de l'épilepsie les forces surnaturelles et pendant tout le moyen-âge, l'origine satanique des accès épileptiques sera l'idée maîtresse. Pour les prévenir, on a recours aux incantations, aux pèlerinages.

Les médecins arabes ont largement contribué à l'étude de l'épilepsie en lui consacrant plusieurs ouvrages: Ibn Jazzar la traite dans son ouvrage «provision du voyageur».

Ce n'est qu'à la fin du XVIII^e siècle et surtout à la fin du XIX^e siècle que les épileptiques commencent à être considérés comme des malades autant que les autres. C'est en cette fin de XIX^e siècle qu'eurent lieu les premiers essais sur les bromures pour le traitement.

III. FACTEURS DECLENCHANTS (21)

La grande majorité des crises est d'apparition fortuite c'est-à-dire survenant sans aucune raison apparente.

Un certain nombre de facteurs paraît cependant conditionner leur apparition et il semble qu'on puisse les reconnaître dans 20% des cas.

III-1 Stimulations sensorielles (visuelle, auditive)

- Lumière clignotante sur une route en pleine nuit ;
- Miroitement du soleil sur un plan de l'eau ;
- Télévision ;
- Bruits inopinés ;

III-2 Facteurs psychoaffectifs :

Emotions fortes heureuses ou malheureuses.

III-3 Facteurs hormonaux

- Puberté ;
- Approche des règles ;
- Ovulation.

III-4 Le rôle du sommeil

La privation du sommeil est un facteur favorisant. Les épileptiques doivent donc être particulièrement vigilants quant à leurs horaires de coucher et doivent de préférence éviter les dettes de sommeil.

III-5 Autres facteurs

L'alcool et d'une manière générale l'ingestion de tout excitant (coca, café...), fièvre, hypoglycémie, fatigue par surmenage, sont aussi des facteurs favorisants.

IV. PREVALENCE DE L'EPILEPSIE :

IV-1. En Afrique

Le tableau I représente la prévalence dans le continent africain.

Tableau I : Prévalence de l'épilepsie dans le continent (4).

AIRE GEOGRAPHIQUE	PREVALENCE ‰
NORD	1-5
ZONE INTER-TROPICALE	4-49
SUD	7-12

Toutefois il faut noter des disparités dans la même zone. Aussi, il existe des zones de fortes prévalences et des zones de faibles prévalences.

Tableau II : Prévalence dans certains pays africains (4).

Pays	Prévalence ‰
SENEGAL	8-12
COTE D'IVOIRE	8
TOGO	20
MADAGASCAR	10-12

IV-2. Au Sénégal

L'épilepsie pose un problème de santé publique lié aux interprétations socioculturelles et à l'insuffisance des ressources humaines et matérielles.

Selon deux enquêtes effectuées en 1986 par Ndiaye et Coll. (68) et en 1989 par Thiam , la prévalence est de 8 à 12‰ avec des disparités entre les zones urbaines et rurales

L'épilepsie y touche principalement les âges extrêmes : La petite enfance et le troisième âge ; ainsi on trouve

- Chez les enfants de 0 à 10 ans, une prévalence de 23% en consultation neurologiques (55) ;
- Une prévalence de 31,02‰ chez les enfants du district sanitaire de Pikine(21) ;
- Chez les personnes de plus de 50 ans une prévalence de 32‰ en consultation externe (21).

En milieu scolaire, la prévalence est variable selon les localités, ainsi, elle est estimée à 21‰ des enfants scolarisés de 3 à 10 ans dans les régions de Dakar et Thiès (4) alors qu'elle est plus faible à Saint Louis avec 2,64‰ dans une population scolaire de 6 à 10 ans (69). Ceci pourrait s'expliquer par le

recrutement et les particularités locales ; l'éviction scolaire étant de règle en cas de survenue et de répétition à l'école.

La constatation générale est qu'il existe des disparités continentales, Inter-pays et inter-zone. La LICE, afin d'harmoniser les méthodes d'enquêtes et de rendre plus comparables voire plus crédibles les résultats, a jugé nécessaire de proposer en 1993 des "guidelines", dans la lignée de classification de plus en plus exhaustives.

V. CLASSIFICATION DES EPILEPSIES : (29)

Les épilepsies ont été classées pour la première fois en 1970, puis en 1980 et en 1989 ; Notre classification remonte en 2001.

V-1.Epilepsie avec signes moteurs

Cela concerne la Musculaire sur toutes ses formes.

V-1-1 .Moteur élémentaire :

C'est un type unique de contraction d'un muscle ou d'un groupe de muscles qui est d'habitude stéréotypée et non décomposable en phases.

V-1-1-1. Tonique

C'est une augmentation soutenue dans la contraction musculaire qui dure quelques secondes voire quelques minutes.

- a) Spasme épileptique (jadis spasme infantile)
- b) Postural .
- c) Versif.
- d) Dystonique.

V-1-1-2. Myoclonique

C'est une contraction de muscles ou d'un groupe de muscles d'une topographie variable (axial ; membre proximal, distal) soudaine brève,(100ms) involontairement, unique ou multiple.

- a) Myoclonique.
- b) Clonique.
- c) Marche jacksonienne.

V-1-1-3. Tonico-clonique

C'est une séquence consistant en une phase tonique suivie d'une phase clonique. Des variantes telles que clonique- tonique peuvent être observées.

V-1-1-3-1. Crise Clonico-tonique généralisée :

Jadis appelé crise «grand mal» : Il s'agit d'une contraction clonique bilatérale des muscles somatiques, d'habitude associés aux phénomènes automatiques.

V-1-1-4. Atonique

C'est une perte soudaine ou diminution du tonus musculaire précédente, apparente, ou un événement tonique durant plus d'une à deux secondes, impliquant la tête, le tronc, la mâchoire ou un membre de la musculature.

V-1-1-5. Statique

C'est une perte de posture érectile qui résulte d'un mécanisme tonique myoclonique, atonique.

V-1-1-6. Synchrones (Asynchrones)

Ce sont des événements moteurs ayant lieu ou pas en même temps ou au même taux dans les ensembles corporels.

V-1-2. Automatisation :

C'est une activité motrice plus ou moins coordonnée répétitive, qui a souvent lieu lorsque la cognition est altérée et pour laquelle le sujet est d'habitude amnésique après. Cela ressemble parfois à un mouvement volontaire et peut consister en une continuation appropriée de l'activité motrice pré-ictus courante. Les adjectifs suivants sont d'habitude employés pour modifier l'automatisation

V-1-2-1. Oro- alimentaire

C'est un léchage des lèvres, pincement des lèvres, grincement des dents ou avalement.

V-1-2-2. Mimétique :

C'est une expression faciale suggérant un état émotionnel, parfois de frayeur.

V-1-2-3. Manuel ou pédestre

Il indique principalement des composantes distales, bilatérales ou unilatérales : Tâtonnement, perçage, mouvement de manipulation.

V-1-2-4. Gestuel :

Parfois unilatéral :

Tâtonnement, ou mouvement exploratoires avec les mains dirigées soit vers soi, soit vers son entourage ou environnement.

V-1-2-5. Hypercinétique

Elle concerne principalement les membres proximaux ou les muscles axiaux qui produisent des mouvements balistiques, séquentiels et irréguliers avec augmentation du taux de mouvement en exécution ou une exécution rapide et inappropriée d'un mouvement.

V-1-2-6.Hypocinétique

C'est une baisse d'amplitude ou l'arrêt de l'activité motrice en cours.

V-1-2-7.Dysphasique

C'est une communication langagière altérée sans dysfonctionnement du moteur primaire concerné ou des voies sensorielles, qui se manifeste par des troubles de la compréhension, l'anomie, des erreurs paraphrastiques ou une combinaison de ces phénomènes.

V-1-2-8. Dyspraxique

C'est une incapacité à exécuter spontanément les mouvements appris ou commandés ou limités malgré, l'absence d'altération des systèmes sensoriels et moteurs concernés, une coopération et une compréhension adéquate.

V-1-2-9.Gelastique

C'est un éclat de rire ou fou –rire, d'habitude sous un ton affectif approprié.

V-1-2-10.Dacrystique

C'est un éclat de cris

- a) Vocal
- b) Verbal
- c) Spontané.

V-2. Epilepsies avec signes non moteurs

V-2-1. Aura

C'est un phénomène de l'ictus subjectif, qui, pour un patient donné peut précéder une crise observable ; lorsque c'est isolé, elle constitue une crise sensorielle.

V-2-2. Sensoriel :

Une expérience perceptuelle qui n'est pas causée par un stimulus approprié de l'environnement et modifie la crise de l'aura.

V-2-2-1. Élémentaire :

Un phénomène informe et unique impliquant une modalité sensorielle primaire (par exemple somatosensorielle, visuelle, auditive, olfactive, gustative, épigastrique ou céphalique).

- a) Somatosensorielle ;
- b) Visuelle
- c) Auditive
- d) Olfactive
- e) Gustative
- f) Epigastrique
- g) Céphalique
- h) Autonomique

V-2-2-2. Expérimental

C'est un phénomène perpétuel, mnémonique ou affectif incluant des événements hallucinatoires composites ou illusoire. Ces phénomènes peuvent être isolés ou combinés. En outre, il ya le sentiment d'être étranger à soi-même. Ces phénomènes ont des qualités subjectives similaires à celles expérimentées dans la vie, mais sont reconnues par le sujet comme se passant dans un contexte hors de la réalité.

- a) Affectif
- b) Mnémonique

c) Hallucination

d) Illusive.

V-2-3.Dyscognitif

Ce terme décrit des évènements dans lesquels le dérangement de la cognition est la caractéristique qui domine ou est celle qui est la plus visible.

V-3. Evènement automatique

V-3-1. Aura automatique

C'est une sensation compatible avec l'implication du système nerveux automatique, incluant les fonctions cardiovasculaires, gastro-intestinales, sudomotrices, vasomotrices et thermorégulatrices.

V-3-2. Crise automatique

C'est une altération distincte et objectivement documentée de la fonction du système nerveux automatique incluant les fonctions vasculaires, pupillaires, gastro-intestinales, respiratoires et thermorégulatrices.

V-4. Modificateurs somatotopiques

V-4-1. Latéralité

V-4-1-1. Unilatéral

C'est une implication exclusive ou virtuellement exclusive d'un seul côté en tant que phénomène moteur, sensoriel ou autonome.

V-4-1-1-1.Hémi

C'est un côté donné, droite ou gauche.

V-4-1-2.Généralisé

a) Asymétrique

b) Symétrique

V-4-2.Parties du corps

Cette partie fait référence aux parties concernées (par exemple bras, jambes, visage, tronc et autres).

V-4-3.Centralité

C'est un modificateur décrit en proximité à l'axe du corps.

V-4-3-1 Axial :

Il Concerne le tronc y compris le cou.

V-4-3-2.Membre proximal :

Signifie l'implication des épaules aux poignets, des hanches aux chevilles.

V-4-3-3. Membre distal

Il indique l'implication des doigts, des mains, des orteils et/ ou des pieds.

VI.TRAITEMENT MEDICAL :

Les moyens thérapeutiques sont avant tout médicaux et feront appel aux antiépileptiques. Les données amènent à penser que la majorité des antiépileptiques sont des anticonvulsivants c'est-à-dire qu'ils agissent sur des mécanismes intimes à l'origine de l'excitabilité neuronale. L'avenir est sûrement dans la mise au point des molécules antiépileptiques.

VI-1. PRINCIPE DU TRAITEMENT :

Le traitement médical, comporte des molécules dont certaines sont anciennes et toute une série beaucoup plus récente. Le traitement n'est débuté que si on a la certitude du diagnostic d'épilepsie, ce qui s'explique qu'habituellement, on ne traite pas une première crise.

Le patient doit être informé de l'importance de la régularité de ce traitement et de sa bonne observance.

La monothérapie est de règle : en effet, l'utilisation d'un seul médicament est beaucoup plus facile à gérer, pour le patient comme pour le médecin.

Près des 2/3 des patients peuvent être parfaitement équilibrés en monothérapie ; chez d'autres, il faudra cependant recourir à des associations de médicaments antiépileptiques et la surveillance de ces polythérapies est plus complexe (98).

S'il devient possible d'arrêter le traitement, la diminution devra être très progressive, jamais brutalement, pour éviter un risque de crise et d'aggravation.

Le nombre de médicaments dont on peut disposer a considérablement augmenté depuis plusieurs années et de nouvelles molécules sont en cours de validation.

VI-2. Antiépileptiques classiques :

VI-2-1. Le Phénobarbital : GARDENAL®

VI-2-1-1. Présentation

Le Phénobarbital se présente sous forme de comprimés de 10, 50, 100 mg et sous forme injectable.

VI-2-1-2. Mécanisme d'action

Il diminue au niveau cortical l'activité du foyer épileptique, réduit fortement la propagation des décharges issues de ce foyer et retarde l'installation des foyers secondaires (59).

Il exercerait une activité inhibitrice sur la transmission excitatrice glutaminergique. Il augmente la réponse GABA post-synaptique et antagonise la réponse post-synaptique au glutamate (44).

VI-2-1-3. Indications

Le Phénobarbital est actif dans toutes les formes d'épilepsies et myoclonies à l'exception des absences typiques (44).

VI-2-1-4.Interactions

Avec les anticoagulants qui deviennent inefficaces.

Avec la Carbamazépine et le Valproate de sodium dont les taux sanguins sont diminués.

Avec les corticoïdes, certains antalgiques tels que l'acétomiphène, les antivitamines K dont les taux sanguins sont également abaissés.

VI-2-1-5-Effets secondaires

La somnolence : L'action sédatrice est rencontrée chez 70% des patients **(44)**.

Il peut être mal toléré et donner lieu à une excitabilité psychomotrice et à des troubles caractériels **(12)**.

Il peut survenir des vertiges, des céphalées, une éruption maculeuse qui imposent l'arrêt du traitement en raison du risque de survenue du syndrome de Lyell, du ralentissement intellectuel dont les patients ne prennent parfois conscience qu'à l'occasion d'un changement de traitement **(12)**.

Le rhumatisme gardénalique touchant les épaules est un ennui fréquent à partir d'un certain âge **(33)**.

VI-2-2. Le Valproate de sodium : RIVOTRIL®

VI-2-2-1.Présentation

Au Sénégal, il existe sous forme de comprimés et sirop. En comprimés, on y retrouve des dosages de 200mg, 500mg (simple et chrono) ; le sirop est dosé à 200mg.

VI-2-2-2. Indication

Le Valproate de sodium est utilisé dans l'épilepsie partielle ou généralisée, dans les crises tonico-cloniques primaires ou secondaires, les absences typiques ou atypiques, les crises myocloniques **(98)**.

VI-2-2-3. Mécanisme d'action

Kurind K. et Deguchit T. affirment que son action principale est d'augmenter le taux de l'acide cérébral (51).

Plus tard on a découvert qu'il agit en fait sur de multiples systèmes d'excitation : Les mono-amines, les catécholamines, et les nucléotides (44).

VI-2-2-4. Interactions médicamenteuses (44)

Le Valproate de sodium est un inhibiteur enzymatique et augmente les taux sanguins des antiépileptiques associés : Lamotrigine, Phénytoïne, Carbamazépine (métabolite époxy).

Il ya un risque d'élévation du taux sanguin du salicylate et du phényle butazone lors de l'administration conjointe.

L'association à l'alcool peut provoquer une sédation excessive et déclencher des convulsions.

Le Valproate de sodium peut interagir avec les barbituriques, les antidépresseurs, et certains autres antiépileptiques.

Ne pas associer à la Méfloquine, à la Lamotrigine, à la Zidovudine.

L'association avec la Méfloquine, peut déclencher des crises d'épilepsies (nécessite d'augmenter les doses de Valproate de sodium).

VI-2-2-5.Effets secondaires (59)

Les troubles digestifs sont relativement fréquents mais le plus souvent transitoires : Anorexie, nausées, gastralgies, vomissements, parfois hyperoxie et prise de poids.

Une chute de cheveux et une somnolence est notée.

Les effets sévères sont rares mais on peut noter : une thrombopénie, altération de la fonction plaquettaire, pancréatite aigue, hépatite médicamenteuse, pancytopenie.

VI-2-3. Carbamazépine :Tégrétol®

VI-2-3-1.Présentation

Il est présenté sous forme de comprimés dosés à 200mg et à 400mg. Il existe en comprimés de 400mg, à libération prolongée, le sirop est dosé à 100mg

VI-2-3-2.Indications

La Carbamazépine est active dans diverses variétés de crises à l'exception des absences du petit mal. Son efficacité est supérieure à celle du Phénobarbital sur les crises partielles et égale à celle de la Phénytoïne. Elle aggrave les absences et les myoclonies (12).

VI-2-3-3.Interaction médicamenteuse

Au niveau cortical elle réduit la propagation des post-décharges et surtout la propagation verticale des décharges critiques (59).

VI-2-3-4.Effet secondaires

Des vertiges, des éruptions cutanées allergiques, une agranulocytose et une anémie mégaloblastique ont été rapportées (35).

Cependant la liste était loin d'être exhaustive. On peut également observer en début de traitement des céphalées (maux de tête), une somnolence, de la confusion (surtout chez le sujet âgé).

Il peut également apparaître : une sécheresse de la bouche, des troubles oculaires ou digestifs (59).

VI-2-3-5-Interactions médicamenteuse (97)

Les interactions médicamenteuses sont :

- Un effet inducteur enzymatique cliniquement significatif, avec une accélération du métabolisme et une baisse du taux plasmatique des médicaments co-prescrits en particulier avec:

- ✓ Les autres antiépileptiques (Valproate, Lamotrigine, Felbamate, Tiagabine, Topiramate).
- ✓ Les Contraceptifs oraux.

L'auto-induction de son métabolisme avec un taux plasmatique élevé en début de traitement puis une baisse des taux sanguins après deux à quatre semaines d'utilisation, d'où la nécessité d'augmenter la posologie à ce moment.

– Le risque d'élévation des taux sanguins et d'intoxication lors de l'administration conjointe de :

- ✓ Valproate de sodium (augmentation du métabolite époxycarbamazépine) ;
- ✓ Antibiotique de la famille des macrolides ;
- ✓ Inhibiteurs calciques : Verapamil, Diltiazem ;
- ✓ Autre médicaments : Nicotinamides, Propoxyphène.

VI-2-4.La Phénytoïne

VI-2-4-1.Présentation

Le nom commercial est DI-HYDAN® .Il existe en comprimés dosés à 100mg.

VI-2-4-2.Mécanisme d'action

Elle agit essentiellement en stabilisant la membrane mais ce mécanisme est très discuté (44).

VI-2-4-3.Effet secondaires

Certains patients la tolèrent pendant plusieurs années mais ses inconvénients sont très nombreux : gingivite, acné, épaissement des traits du visage, plus rarement lymphome et lupus, cérébelleux, sédation, désordres cognitifs insidieux (33).

L'hypertrophie gingivale se rencontre chez 30 à 60% des malades sous Phénytoïne.

Le surdosage produit une ataxie, un nystagmus, une diplopie, une somnolence et des vomissements (48).

VI-2-4-4.Interactions médicamenteuses (59)

C'est un inducteur enzymatique prononcé avec accélération du métabolisme des médicaments co-prescrits et une baisse de leur taux plasmatique en particulier avec:

- Les autres antiépileptiques (Carbamazépine, Valproate de sodium, Lamotrigine, Tiagabine, et Topiramate) ;
- Les antibiotiques ;
- La théophylline et dérivés ;
- Les diurétiques, les antihypertenseurs et les antiarythmiques ;
- Les contraceptifs oraux.

VI-2-4-5.Indications

La Phénytoïne présente un très large spectre d'action avec une efficacité comparable au Phénobarbital. C'est le plus prescrit aux Etats-Unis, et au Royaume-Uni (33).

Son activité s'étend des crises partielles aux crises secondairement généralisées, elle est inefficace dans les absences typiques et myoclonies qu'elle semble même pouvoir aggraver (59).

VI-3.Les nouvelles molécules antiépileptiques

Leurs indications reconnues sont représentées par les épilepsies mal contrôlées par les antiépileptiques classiques ou par les patients qui présentent une intolérance à ces médicaments. Ces nouvelles molécules bénéficient en règle générale d'une meilleure tolérance globale et des interactions

médicamenteuses nulles ou moins marquées que celles caractérisant les molécules plus anciennes.

Leur coût est cependant plus élevé.

VI-3-1. Le Vigabatrin

Le Vigabatrin ou gamma-vinyl-GABA (Sabril®) est un inhibiteur irréversible de la GABA-transaminase et élève ainsi les taux intercérébraux de GABA, principal neuromédiateur inhibiteur du système nerveux central (56).

Le Vigabatrin est indiqué en thérapeutique additive dans les épilepsies partielles de l'adulte. Une indication privilégiée est représentée par les spasmes du syndrome de West où le Vigabatrin peut être contre-indiqué dans les épilepsies idiopathiques comportant des absences typiques et des myoclonies qu'il semble pouvoir aggraver (88).

VI-3-2. La Gabapentine

La Gabapentine (Neurontin®) avait initialement été conçue pour exercer des propriétés GABAergiques, mais s'est ultérieurement avérée exercer des propriétés antiépileptiques (56).

En raison de son profil de tolérance favorable, la Gabapentine est indiquée en monothérapie de première intention ou en thérapeutique additive dans les épilepsies de l'adulte. Son efficacité semble être dose-dépendante. En revanche, la Gabapentine n'est pas indiquée dans les épilepsies généralisées idiopathiques car elle semble pouvoir aggraver les absences (88).

VI-3-3-La Lamotrigine

La Lamotrigine (Lamictal®) est un phényltriazine initialement développée pour ses propriétés antifoliques (56).

Elle baisse la libération des neurotransmetteurs excitateurs, le glutamate essentiellement, mais aussi agit sur les canaux sodiques voltage-dépendants. La

Lamotrigine est indiquée dans les crises généralisées réfractaires, chez l'adulte et l'enfant de moins de 12 ans, en complément d'un autre antiépileptique ou en association dans les formes sévères d'épilepsie généralisée.

La Lamotrigine est bien tolérée, elle bénéficie même d'un effet psychotique favorable (88).

VI-3-4. Autres médicaments

Les autres nouveaux médicaments utilisés dans le traitement sont :

Le Felbamate (Taloxa®), la Tiagabine (Gabitril®), le Topiramate (Epitomax®) et la Phosphénytoïne (Prodilantin®)

VI-4. Antiépileptiques d'appoint

– Benzodiazépines

Les Benzodiazépines ont un effet antiépileptique majeur et immédiat sur tous les types de crises (56).

Des phénomènes de tolérance (épuisement de l'effet antiépileptique) apparaissent après quelques semaines dans près de la moitié des cas. De plus une dépendance (recrudescence des crises lors du sevrage) est fréquente, rendant difficile l'arrêt du traitement. Pour ces raisons, l'emploi des benzodiazépines reste limité dans le traitement chronique des épilepsies (88).

VI-5. Conduite du traitement

VI-5-1. Quant débiter le traitement ?

Crise d'épilepsie ne signifie pas forcément épilepsie, faut-il traiter une première crise chez un individu ?

Cette décision doit être difficile à prendre lorsqu'on sait qu'une première crise peut rester isolée tout comme elle peut aussi être la première d'une succession de crises.

Dumas M. et Giordano C. dans leur ouvrage (21) recommandent l'identification de la cause de la crise avant de mettre en route le traitement. Dans cette démarche diagnostique, il faut s'appuyer sur l'E.E.G (Electroencéphalogramme) et d'éventuelles explorations neuroradiologiques par scanner et I.R.M (Imagerie par Résonance Magnétique).

Lorsque ces examens sont normaux, ce qui permet d'éliminer une affection évolutive, la mise en route d'un traitement peut être reculée.

Ils sont confirmés par Thomas P. (88) qui dit que le traitement ne doit être débuté que lorsque les crises sont suffisamment documentées sur le plan clinique, neurophysiologique et neuroradiologique.

Devant une première crise d'épilepsie, la mise en route d'un traitement antiépileptique n'est jamais systématique.

Il peut s'agir en effet, d'une crise isolée, situationnelle d'un contexte épileptogène transitoire qu'il faut s'efforcer d'identifier et de prévenir.

A l'inverse, lorsque la crise inaugurale s'intègre dans un syndrome épileptique bien défini ou traduit une lésion structurelle hautement épileptogène du système nerveux central, la récurrence est quasi certaine et il semble inutile d'attendre la seconde crise pour traiter (88).

VI-5-2. Quel médicament prescrire ?

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

Le choix doit être porté sur le médicament qui paraîtra le plus approprié au type de crises du patient en tenant compte de la toxicité, de l'environnement psychosocial, de la profession et de l'âge du patient (21) et ici en Afrique des moyens financiers du patient.

VI-5-3. Surveillance du traitement (19)

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

En cas de persistance des crises, les consultations doivent être plus fréquentes. Cette persistance peut avoir des causes diverses. La prescription médicale peut être irrégulièrement suivie. (étourderie, refus de la maladie, traitement mal expliqué,...)

Il peut également s'agir d'une posologie inadéquate entraînant un taux sanguin insuffisant.

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

VI-5-4. Diminution et arrêt du traitement

L'épilepsie n'est pas une maladie incurable, un délai de deux ans sans crises est habituellement nécessaire avant d'envisager une diminution, puis un arrêt de traitement. Il n'est pas déraisonnable de penser que près de 50% des patients peuvent stopper un jour leur traitement **(98)**.

Loiseau P. et Duche B. eux parlent d'un délai de 2 à 5 ans sans crises avant d'envisager une réduction voire un arrêt de traitement **(58)**.

Selon Thomas P. un traitement épileptique doit être périodiquement réévalué.

Lorsque l'épilepsie est équilibrée depuis longtemps il est souvent indiqué de réduire le nombre de médicaments associés à une polythérapie.

VII. TRAITEMENT CHIRURGICAL

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

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

CHAPITRE II : GENERALITES SUR LA PROTEINE HAPTOGLOBINE

I. STRUCTURE DE LA PROTEINE DE L'HAPTOGLOBINE :

L' haptoglobine est une protéine tétramère dont la structure ressemble à certaines immunoglobines parce qu'elle a deux chaînes légères α et deux chaînes lourdes β liées les unes aux autres par un pont disulfure. (**figure1**)

Bien que présente chez tous les vertèbrés, chez les humains l'haptoglobine est caractérisée par son hétérogénéité moléculaire causée par le polymorphisme génétique.

Jayle et Judas ont été les premiers à soupçonner des différences dans la structure des molécules de l'haptoglobine et Smithies (1955), à l'aide de l'électrophorèse sur gel d'amidon, a identifié trois phénotypes majeurs: Hp 1-1, Hp 2-1 et Hp 2-2.

Par la suite Smithies et Walker (1956) ont montré que ces phénotypes étaient contrôlés par deux allèles autosomiques codominants identifiés comme Hp1 et Hp2.

La chaîne α a une masse moléculaire de 40 Kda (245 acides aminés). Le polymorphisme de l'haptoglobine reflète des variations héréditaires de la chaîne α de l'haptoglobine qui résultent sur des différences entre les chaînes α_1 (avec 83 acides aminés) et α_2 (avec 142 acides aminés).

La chaîne α_1 peut être classée en α_1S (s=slow : lent) et α_1F

(F= fast : rapide), dépendant de la mobilité électrophorétique.

La différence entre ces deux chaînes réside dans les acides aminés en position 52 et 53 qui sont respectivement l'asparagine et l'acide glutamique dans α_1S et acide aspartique et lysine dans α_1F .

Ce polymorphisme a abouti à une haptoglobine avec différentes masses moléculaires pour Hp1-1 (86 Kda) ; pour Hp2-1 (86 -300 Kda) et pour Hp 2-2.170-900 Kda

La composition de polymère de l'haptoglobine est également type dépendant du produit de la protéine de l'allèle Hp1 qui est monovalent et de l'allèle Hp2 qui est bivalent.

Par conséquent l'haptoglobine se présente comme un dimère avec l'haptoglobine homozygote Hp1-1, comme un polymère linéaire avec l'haptoglobine hétérozygote Hp2-1 et un polymère cyclique avec l'haptoglobine homozygote Hp2-2. Cette structure est représentée par la **figure 1**.

Ces variations dans la forme et la taille forment la base de la méthode la plus utilisée pour le phénotypage des sous types de l'haptoglobine.

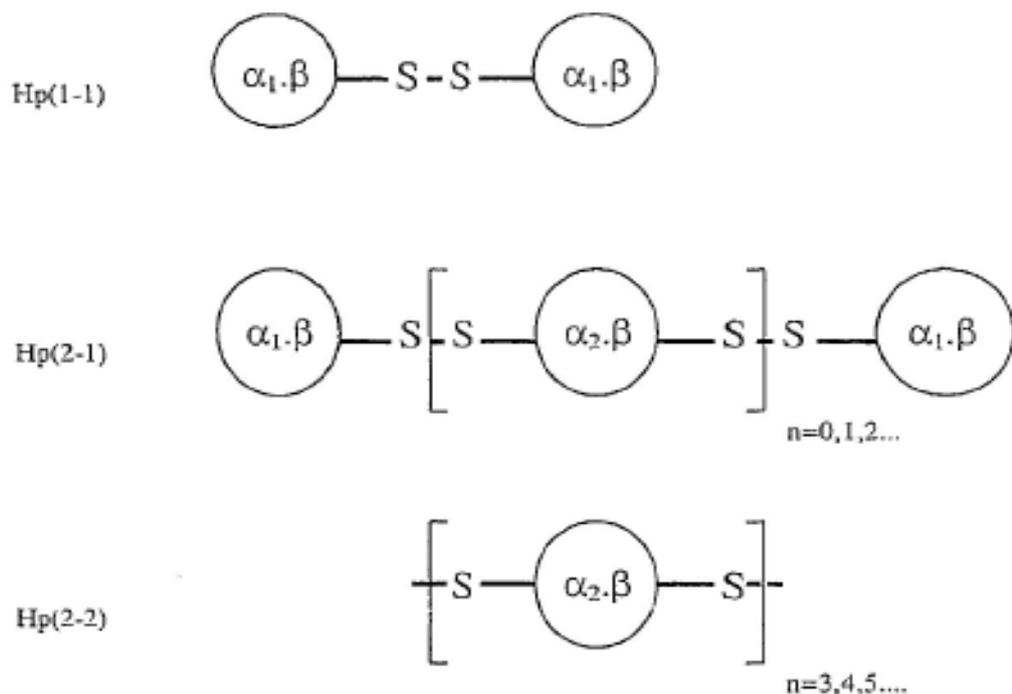


Figure 1 : Structure de l'haptoglobine. (94)

II -STRUCTURE DU GENE :

Les différences structurales des phénotypes d'Hp ont été suspectées pour la première fois par Jayle et Judas en 1946.

Grâce à l'utilisation d'une électrophorèse sur gel d'amidon, Smithies a pu identifier 3 phénotypes majeurs de l'haptoglobine notés Hp 1-1, Hp 2-1, et Hp 2-2 **(82)**.

La protéine d'Hp consiste en 2 chaînes polypeptidiques (α et β) codées par des gènes localisés au niveau du chromosome 16q22 **(11)**.

Ces phénotypes sont contrôlés par l'existence de 2 allèles (Hp1 et Hp2).

L'allèle Hp1 est très conservé suivant les espèces, alors que l'allèle Hp2 n'a été retrouvé que chez l'homme **(11 ; 98)**.

Le gène de l'Hp est organisé en cinq exons. Les 4 premiers exons codent pour la sous-unité α alors que le dernier code pour la sous unité β .

L'allèle Hp2 est un produit de duplication interne d'un fragment de l'ADN du gène de l'Hp1 d'une longueur de 1,7 kb incluant les exons 3 et 4 du gène, ce qui fait que l'allèle Hp2 possède 7 exons. Un troisième génotype, Hp Johnson, a été décrit **(83)**.

Il est de fréquence rare et diffère du prototype Hp1 au niveau de la sous-unité α par l'existence d'une tri-réplication interne, toujours sur le même fragment de l'ADN du gène de l'Hp1.

De ce fait, l'allèle l'Hp Johnson contient 9 exons au lieu de 5.

Ainsi, la chaîne α résultant de l'expression de l'allèle Hp Johnson, dénommée α_3 , a une masse molaire 3 fois plus importante que celle de la chaîne α_1 .

Les deux allèles majeurs de l'Hp peuvent être subdivisés en sous-types Hp1S, Hp1F, Hp2FF, Hp2FS, Hp2SF et Hp2SS.

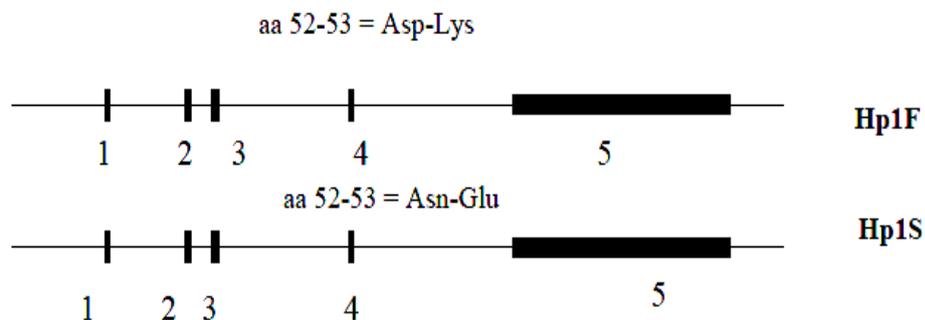
Hp1F et Hp1S, codant pour des polypeptides qui diffèrent par 2 acides aminés en position 52 et 53 de l'exon 4 (**Figure 2**).

Hp1F possède un acide aspartique et une lysine en positions 52 et 53 et est doté d'une rapide mobilité électrophorétique.

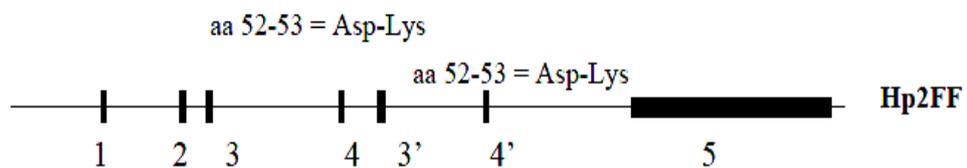
Hp1S a au niveau de ces mêmes positions une asparagine et un acide glutamique, respectivement (**61**).

Hp2 étant le produit d'une duplication interne des exons 3 et 4, les possibles permutations sont Hp2FF, Hp2FS, Hp2SF et Hp2SS (**63**).

allèle Hp1



allèle Hp2



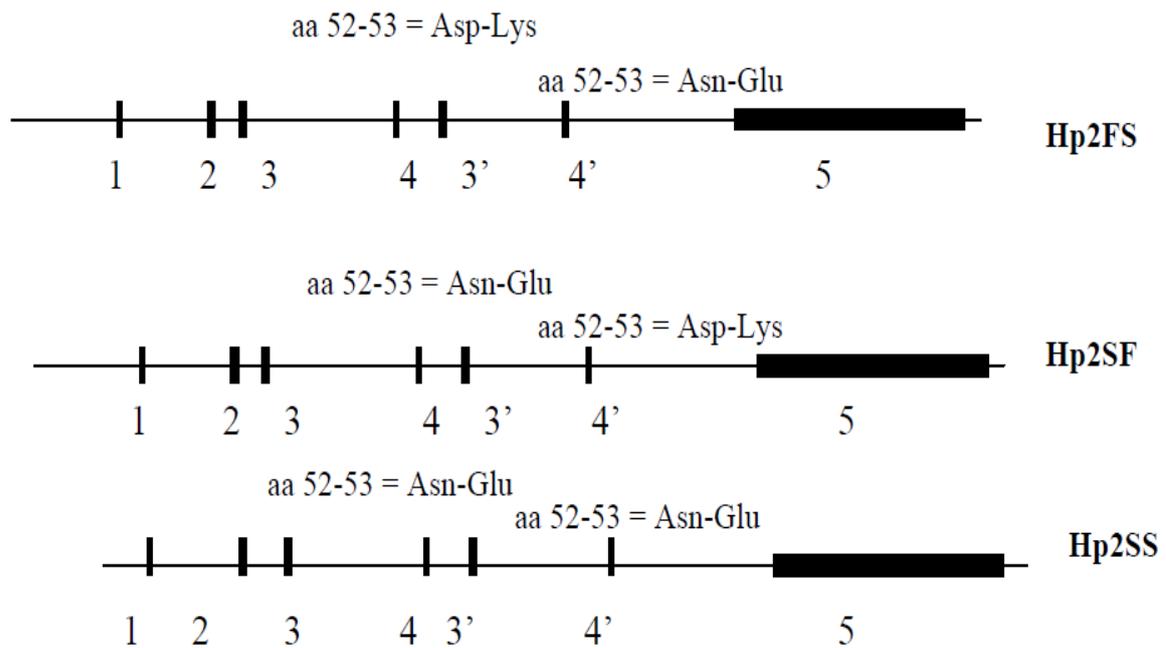


Figure 2 : Polypeptides codés par les allèles de l'haptoglobine (57). Chaque allèle a 5 exons représentés par des traits. Les exons 3 et 4 sont dupliqués au niveau de Hp2 .

III. SYNTHÈSE DE L'HAPTOGLOBINE :

Le foie est l'organe principal responsable de la synthèse de l'haptoglobine. En plus du foie, le gène de l'haptoglobine est exprimé dans d'autres tissus tels que les poumons, la peau, la rate, les reins et les tissus adipeux chez la souris. (16 ; 31).

La synthèse de l'haptoglobine est augmentée par l'hormone de croissance, l'insuline, l'endotoxine bactérienne, les prostaglandines et les cytokines telles qu'IL6 (10 ; 74).

Les taux plasmatiques d'haptoglobine varient selon l'âge. Les taux d'haptoglobine chez les nourrissons sont inférieurs à ceux des adultes.

Chez les adultes la concentration se situe entre 38 et 208 mg /dl (0,38 et 2,08g /l) (53).

Les personnes avec l'haptoglobine 1-1 ont les plus fortes concentrations plasmatiques, ceux avec haptoglobine 2-2 ont les concentrations plasmatiques les plus faibles et ceux avec haptoglobine 2-1 ont les concentrations intermédiaires.

IV. FONCTIONS DE L'HAPTOGLOBINE :

IV-1. Activité antioxydante

L'haptoglobine lie l'hémoglobine avec une affinité extrêmement élevée (64).

L'hémoglobine est la source la plus riche en fer dans l'organisme (30). Le risque majeur causé par le fer et des éléments contenant du fer est la formation d'espèces oxygénées réactives (49-50). L'hémoglobine libre augmente également la peroxydation d'acide arachidonique purifié et d'autres acides gras polyinsaturés au niveau des membranes neuronales (86).

Le fer libéré des hémoprotéines peut catalyser les dommages oxydatifs aux membranes des cellules neuronales (92).

Aussi l'oxydation de faibles lipoprotéines de basses densités est catalysée par l'hème et conduit aux dommages vasculaires des cellules endothéliales et l'athérosclérose (92).

L'haptoglobine en liant l'hémoglobine empêche la formation de radicaux d'oxygène et joue un rôle important comme antioxydant (37).

La capacité antioxydante de Hp 2-2 est plus faible en circulation que celle de Hp 1-1 car Hp 2-2 lie l'haptoglobine avec une force de liaison plus faible que celle de Hp 1-1 (48).

IV-2. Prévention des lésions rénales

L'hémoglobine libre peut causer des dommages oxydatifs aux tissus après une hémolyse intravasculaire.

En présence d'haptoglobine, l'hémoglobine libre se fixe sur ce dernier pour former un complexe trop important pour passer à travers les glomérules du rein et sera éliminé par le système réticuloendothélial.

Ainsi l'haptoglobine empêche les lésions du parenchyme rénal induite par le l'hémoglobine

IV-3. Activité antibactérienne

Le fer est l'un des éléments essentiels pour la croissance bactérienne. La combinaison des blessures hémorragiques et des infections peut avoir une issue fatale en raison de la présence de sang dans les tissus blessés qui peuvent fournir le fer nécessaire à l'invasion des microorganismes (23).

Dans les poumons, l'haptoglobine est synthétisée localement et est une source majeure d'activités antimicrobiennes dans la couche de mucus et le liquide alvéolaire et a également un rôle important dans la protection contre l'infection (98).

IV-4. Inhibition de l'activité vasoconstrictrice de l'hémoglobine

Le monoxyde d'azote(NO) est une molécule vasodilatatrice puissante qui est produite par les cellules endothéliales vasculaires (61).

En outre une grande quantité de NO est produite par les macrophages actifs lors des réactions immunologiques (64).

Le NO non seulement est un vasodilatateur puissant mais il a aussi un rôle important dans le contrôle de l'agrégation des plaquettes et la contractilité cardiaque (64).

L'haptoglobine, en se liant à l'hémoglobine et en limitant l'interaction de l'hémoglobine avec NO, inhibe la relaxation de l'endothélium. Cet effet n'est pas observé avec l'hémoglobine non liée (24).

IV-5. Inhibition des prostaglandines

Les prostaglandines sont produites à partir de l'acide arachidonique par l'action des enzymes : la lipooxygénase et la cyclooxygénase (39).

Elles jouent un rôle important dans la modulation de l'agrégation des plaquettes (les deux à la fois : proagrégant et anti agrégant).

De plus, les prostaglandines ont un rôle pro inflammatoire dans l'organisme (32). L'haptoglobine, en se liant à l'hémoglobine et en limitant son accès aux enzymes telle que la prostaglandine synthase, a une importante fonction anti-inflammatoire (46 ; 49).

IV- 6. L'angiogénèse

L'angiogénèse est la prolifération des vaisseaux sanguins qui survient dans une variété de conditions pathologiques et physiologiques telles que la cicatrisation des plaies et des tumeurs.

L'haptoglobine est un important facteur angiogénique dans le sérum qui favorise la croissance des cellules endothéliales et la différenciation de nouveaux vaisseaux (6 ; 15).

L'augmentation des concentrations sériques d'Hp lors de maladies inflammatoires chroniques ou ischémiques joue un rôle important dans la réparation des tissus et la formation de vaisseaux collatéraux. Parmi les phénotypes d'haptoglobines, Hp 2-2 a plus de capacité angiogénique que les autres (15).

IV-7. Régulation du système immunitaire

L'haptoglobine est un modulateur du système immunitaire. Les cellules T helper de types 1 et 2 sont deux groupes de lymphocytes qui régulent la réponse cellulaire et humorale.

Le déséquilibre TH1-TH2 est responsable du développement de diverses conditions pathologiques et physiologiques telles les infections virales, les allergies et les maladies auto immunes.

En améliorant la réponse cellulaire TH1, l'haptoglobine établit l'équilibre in vitro entre TH1 - TH2 (6).

L'haptoglobine inhibe également les cellules de langhérens épidermiques sur la peau et pourrait avoir un rôle dans la prévention des cellules T dépendantes de la peau (97).

En outre l'haptoglobine inhibe les cathepsines B et L et diminue le métabolisme des neutrophiles et la production d'anticorps en réponse à l'inflammation (47 ; 72), elle inhibe également les fonctions des macrophages (9 ; 71).

L'haptoglobine se lie aux différentes cellules immunitaires par des récepteurs spécifiques. Elle se lie à des monocytes, des granulocytes, des cellules tueuses naturelles et à des lymphocytes à travers le CD11 /CD18 (MAC) des récepteurs et pourrait réguler la fonction cellulaire de MAC-1 dépendante (26). Elle se lie aussi aux lymphocytes B humains via les récepteurs de surface CD22 et est impliquée dans les réponses immunitaires et inflammatoires.

En outre, l'haptoglobine se lie à la lignée des mastocytes humains HMC1 et inhibe sa prolifération spontanée (27). Chez les populations avec Hp 2-2, les cellules B et les lymphocytes T CD4+, comptés dans le sang périphérique sont plus élevés que chez les populations à Hp 1-1.

Les personnes qui ont Hp 2-2 ont plus de CD4+ dans la moelle osseuse que les personnes avec Hp 1-1 (54).

V.POLMORPHISME DE L'HAPTOGLOBINE ET EPILEPSIE :

Récemment, Bazormehr (78) et coll. trouvent une importante association de Hp2-2 et la présence de convulsions chez les patients atteints d'épilepsie

idiopathiques familiales : 67% des patients ayant une récurrence saisie (une ou plusieurs épisodes de la saisie des attaques par mois) avaient Hp2-2.

En revanche, la fréquence du phénotype Hp 2-2 dans le groupe témoin apparié ethniquement était de 35%. L'haptoglobine et / ou le phénotype de l'haptoglobine pourrait jouer un rôle durant la crise épileptique chez les patients épileptiques étudiés.

Toutefois, les événements micro- hémorragiques dans le cerveau, s'ils ne sont pas éliminés par l'haptoglobine, peuvent conduire à une accumulation de fer. Suite à une hémorragie les globules rouges sont lysés et l'hémoglobine est libérée.

Si l'hémoglobine libre n'est pas éliminée par l'haptoglobine Hp 1-1, il peut libérer son fer qui s'accumule dans le cerveau au cours du temps **(78)**.

Le fer libéré de l'hémoglobine peut causer la peroxydation des lipides membranaires dans le cerveau **(78)**.

Par conséquent, le fer qui s'accumule dans le cerveau et le stress oxydatif associé pourraient entraîner l'activité épileptique.

En effet les injections intracrâniennes de fer et de composés de fer ont été réalisées pour causer des crises chez les animaux. Ainsi, un faible taux de l'haptoglobine ou la présence des phénotypes d'haptoglobine inactives (par exemple Hp 2-2) pourrait être considéré comme un facteur de risque de convulsions en développement dans les traumatismes des patients.

Les phénotypes d'haptoglobine ont également été associés à d'autres troubles neurologiques. Par exemple, il a été démontré que Hp 2-2 est surreprésentée dans la schizophrénie, les psychoses affectives, l'alcoolisme et la toxicomanie **(52)**.

Par ailleurs la fréquence du gène Hp1 a été signalée non significative chez les patients atteints de démence de type Alzheimer par rapport à une population normale âgée.

DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL

CHAPITRE I : METHODOLOGIE

I-1.Type d'étude

Il s'agit d'une étude cas /témoins. Les patients (n= 38) sont recrutés au service de neurologie du CHU de Fann. Les témoins sont recrutés au CNTS (Centre national de transfusion sanguine) et sont constitués par les donneurs de sang.

I-2. Cadre d'étude

Le recrutement s'est déroulé entre octobre 2011 et décembre 2012 à la clinique neurologique du centre hospitalo-universitaire de FANN de Dakar. Il s'agit du seul service de Neurologique au Sénégal, qui a en plus une vocation sous-régionale, car accueillant des malades en provenance des pays limitrophes (Mauritanie, Mali, Guinée, Guinée Bissau). Il polarise la prise en charge de toutes les maladies neurologiques. La consultation et l'électroencéphalogramme sont assurés par une même équipe appartenant au dit service.

La détermination des différents paramètres a été effectuée au laboratoire de Biochimie du centre de diagnostic et d'imagerie médicale (CDIM) de Fann et au laboratoire de Biochimie pharmaceutique de la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontologie de l'UCAD.

I-3. Les sujets

I-3-1 .Malades

Ce travail a porté sur trente huit (38) patients épileptiques âgés de 18 ans et plus et qui sont suivis depuis au moins deux ans avec un traitement adapté à leur crise à dose efficace avec une bonne observance thérapeutique sans préjuger ni de la nature ni du type de l'épilepsie Les patients présentant une autre pathologie ont été exclus de l'étude.

Au recrutement, sous l'autorité du médecin traitant, les patients sont informés des objectifs de l'étude et ont donné leur accord et bénéficié d'un bilan gratuit.

I-3-2 .Témoins

Les témoins sont recrutés au CNTS parmi les donneurs. Pour chaque patient, un témoin de même sexe et de même âge ± 2 ans a été recruté.

I-4. Prélèvement

Les patients sont prélevés le matin à jeûne. Le prélèvement s'effectue sur :

- ✓ Un tube sans anticoagulant pour le dosage de la créatinémie, de l'urée, la détermination du bilan lipidique, le dosage des TBARS, la recherche de la CRP et de la CRP-us ;
- ✓ Un tube avec anticoagulant (EDTA) pour le phénotypage de l'haptoglobine et l'hémogramme.
- ✓ Un tube fluoré (fluore de sodium) pour le dosage de la glycémie.

Les trois tubes sont centrifugés, puis le sérum et le plasma sont séparés du Culot globulaire et sont conservés à -20°C .

I.5. Les paramètres étudiés

Pour l'ensemble de notre échantillonnage (patients et témoins), nous avons étudié deux types de variables :

- Variables épidémiologiques

Pour ce qui est des variables épidémiologiques, nous nous sommes intéressés à l'âge et au sexe.

- Variables biologiques ;

L'étude des paramètres biologiques a porté sur les déterminations suivantes :

- Le cholestérol total
- Le cholestérol-HDL
- Le Cholestérol-LDL
- Les triglycérides
- La CRP
- La CRP-us
- La créatinine
- L'urée
- La glycémie
- Les TBARS
- Les phénotypes d'haptoglobine.

La détermination de la glycémie, de l'urée, de la créatinine et du bilan lipidique a été effectué l'aide d'un spectrophotomètre de type Biosystèmes BTS 350

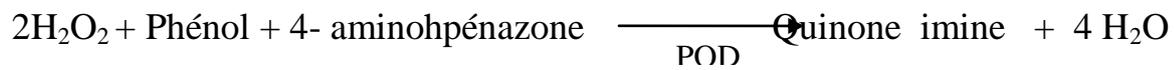
I-5-1. Dosage de la glycémie

La méthode enzymatique au glucose oxydase a été utilisée. Le dosage enzymatique du glucose est basé sur l'oxydation du glucose par l'oxygène en présence de glucose oxydase.

– Principe

Le glucose est mesuré après oxydation en présence de glucose oxydase. Le peroxyde d'hydrogène formée réagit sous l'action d'une peroxydase (POD) avec du phénol et de la 4-aminophénazone pour former un composé rouge violet de quinone imine dont l'intensité de la coloration est proportionnelle à la quantité de glucose présente dans l'échantillon.

Equation de réaction



NB: GOD = Glucose Oxydase

POD=Péroxydase

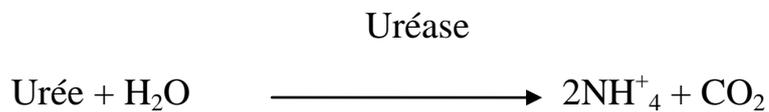
Quinone imine est colorée en rose

I-5-2. Dosage de l'urée

Le dosage est effectué par la méthode enzymatique à l'uréase.

Principe

cette méthode repose sur le fait que l'urée présente dans l'échantillon donne selon les réactions décrites ci-dessous, un indophénol quantifiable au spectrophotomètre à 600nm.



I-5-3. Détermination de la créatinine

Elle a été déterminée par la méthode cinétique de Jaffé.

– Principe

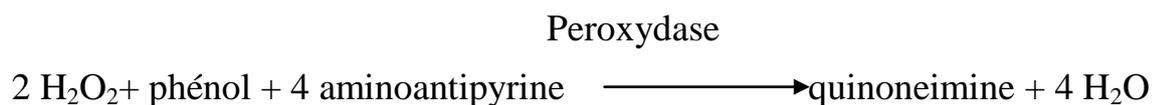
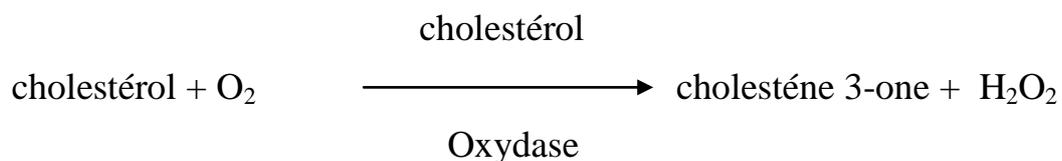
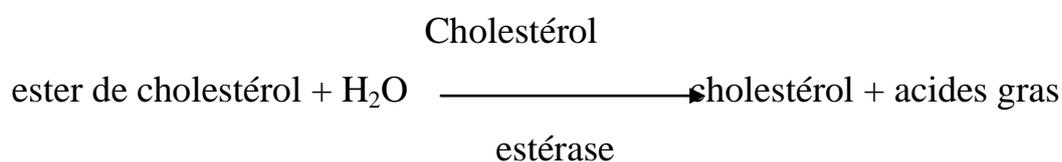
La créatinine au contact d'un picrate alcalin donne une coloration. La vitesse d'apparition du composé coloré en jaune orangé dont l'intensité est proportionnelle à la quantité de créatinine présente dans l'échantillon. La lecture se fait à 510nm au spectrophotomètre.

I-5-4. Dosage du cholestérol Total

–

Principe

Sous l'action de la cholestérol-estérase, le cholestérol estérifié est hydrolysé en cholestérol libre puis ce dernier est oxydé en cholesténone avec production par le cholestérol oxydase. L'eau oxygénée en présence d'une peroxydase donne un complexe coloré en rose quantifiable par spectrophotométrie.

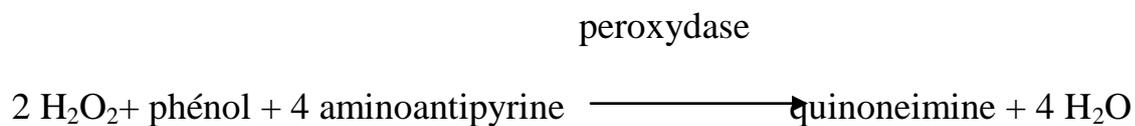
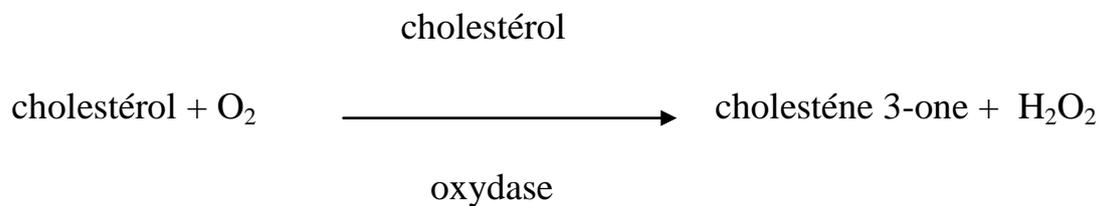
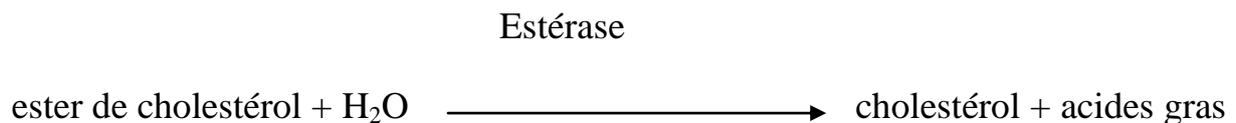


Les valeurs usuelles sont comprises entre 1,64 g/l et 2,18g/l

I-5-5. Dosage du cholestérol HDL

Le cholestérol HDL est déterminé après hydrolyse enzymatique et oxydation. Après précipitation du LDL par l'acide phosphotungstique et le phosphate de magnésium, l'indicateur coloré qu'est la quinone imine est formé à partir du peroxyde d'hydrogène et du

4-aminoantipyrine en présence de phénol et de peroxydase :



I-5-6. Dosage des triglycérides

Les triglycérides sont déterminées par la technique enzymatique utilisant le système lipase/glycérol phosphate oxydase/ peroxydase.

– Principe

Il repose sur le dosage du glycérol libéré après action de la lipase qui, sous l'effet de la glycérol-kinase et du glycérol déshydrogénase conduit à la formation d'un complexe coloré dont l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration.

I-5-7. Détermination du cholestérol LDL

Le taux de cholestérol LDL a été déterminé suivant la formule de Friedwald

Elle permet de calculer le taux de LDL à partir du cholestérol total, du HDL et des triglycérides. Elle n'est applicable que si les TG < 4 g/l

Pour des concentrations exprimées en mmol/l :

Cholesterol LDL = cholesterol total - (chol-HDL+TG/2,2) Pour des concentrations exprimées en g/l:

Cholesterol LDL = cholesterol total - (chol-HDL+TG/5)

- Valeurs usuelles : 0,83- 1,50 g/l

Si la valeur du cholestérol LDL est supérieure ou égale aux valeurs usuelles, il y a risque de développer une maladie coronarienne.

I-5-8. Détermination de la CRP

La protéine c- réactive (CRP) synthétisée dans le foie est une des composantes de la phase aigue de l'inflammation.

– Principe

La CRP sérique à 6mg /l ou à des concentrations supérieures, provoque une agglutination des particules de latex recouvertes de l'anti – CRP.

I-5-9. Détermination de la CRP-us

La CRP-us a été déterminée par l'automate A15

– Principe :

La protéine c-réactive (PCR) sérique provoque une agglutination des particules de latex couvertes avec les anticorps anti-protéine c-réactive humaine.

L'agglutination des particules de latex est proportionnelle à la concentration en PCR et peut être quantifiée par turbidimétrie.

I-5-10. Phénotypage de l'haptoglobine

Le phénotypage de l'haptoglobine a été réalisé selon la méthode de Raymond (73) par électrophorèse en gel de polyacrylamide à 5 %.

Pour la préparation, 30 ml de gel, 5 % d'acrylamide/bisacrylamide (Bio-Rad laboratoires, CA, USA) ont été polymérisés avec 0,1 ml de N, N, N, N'-tétraméthylènediamine (TEMED) et 20 mg de persulfate d'ammonium.

I-5-10-1. Tampon

L'électrophorèse en milieu alcalin a été réalisée en tampon contenant 0,1 mol/L de Tris et 0,09 mol/L d'acide borique, de pH= 8,6.

I-5-10-2. Plaques de gel de polyacrylamide

Pour couler le gel, des plaques de verre (Glass plates, Bio-Rad laboratories, CA, USA) ont été utilisées sur le système Mini-Protean-II (Bio-Rad laboratories, CA, USA), ce qui permettait d'effectuer simultanément une électrophorèse sur deux gels, soit 16 échantillons en même temps.

I-5-10-3. Préparation des plasmas

A 75 µL de chaque échantillon de plasma, ont été ajoutés 75 µL d'une solution d'hémoglobine humaine (1,6 µmol/L) et 50 µL de saccharose (10 g/L). L'ensemble a été incubé pendant 10 min à température ambiante, puis 10 µL de solution de bleu de bromophénol (0,001 %) ont été ajoutés juste avant la migration.

I-5-10-4. Migration

Les plaques de gels ont été placées dans le dispositif de migration (Miniprotean II, Bio-Rad laboratories, CA, USA) rempli de tampon dans les conditions permettant une migration correcte. Le mélange plasma-solution d'hémoglobine a été introduit dans les puits situés au niveau de la partie supérieure du gel avant d'appliquer un courant de 200 V pendant 2 heures.

I-5-10-5. Révélation

Après migration, les gels ont été enlevés avec précaution des plaques de verre et placés dans la solution de révélation des complexes Hp-Hb, contenant 0,2 g de diméthylbenzidine dans 100 ml d'une solution d'acide acétique 0,9 mol/L. Après 2 h d'incubation à l'abri de la lumière, 5 ml d'une solution de peroxyde d'hydrogène à 3 % (w/v) fraîchement préparée ont été ajoutés à la solution de révélation. Les bandes caractéristiques du complexe Hp-Hb et l'hémoglobine résiduelle sont apparues colorées en vert-brun.

I-5-11. Identification des phénotypes d'haptoglobines :

L'hémoglobine a été ajoutée en excès avant électrophorèse afin de complexer toute l'haptoglobine présente dans l'échantillon à étudier. Ainsi, il restait dans le plasma, après formation des complexes Hp-Hb, une certaine quantité d'hémoglobine libre qui a migré à sa vitesse propre pour se retrouver très proche de l'anode. Différents profils électrophorétiques ont été obtenus après électrophorèse des plasmas, en fonction des phénotypes d'haptoglobine. Ils sont représentés par la **figure 3**.

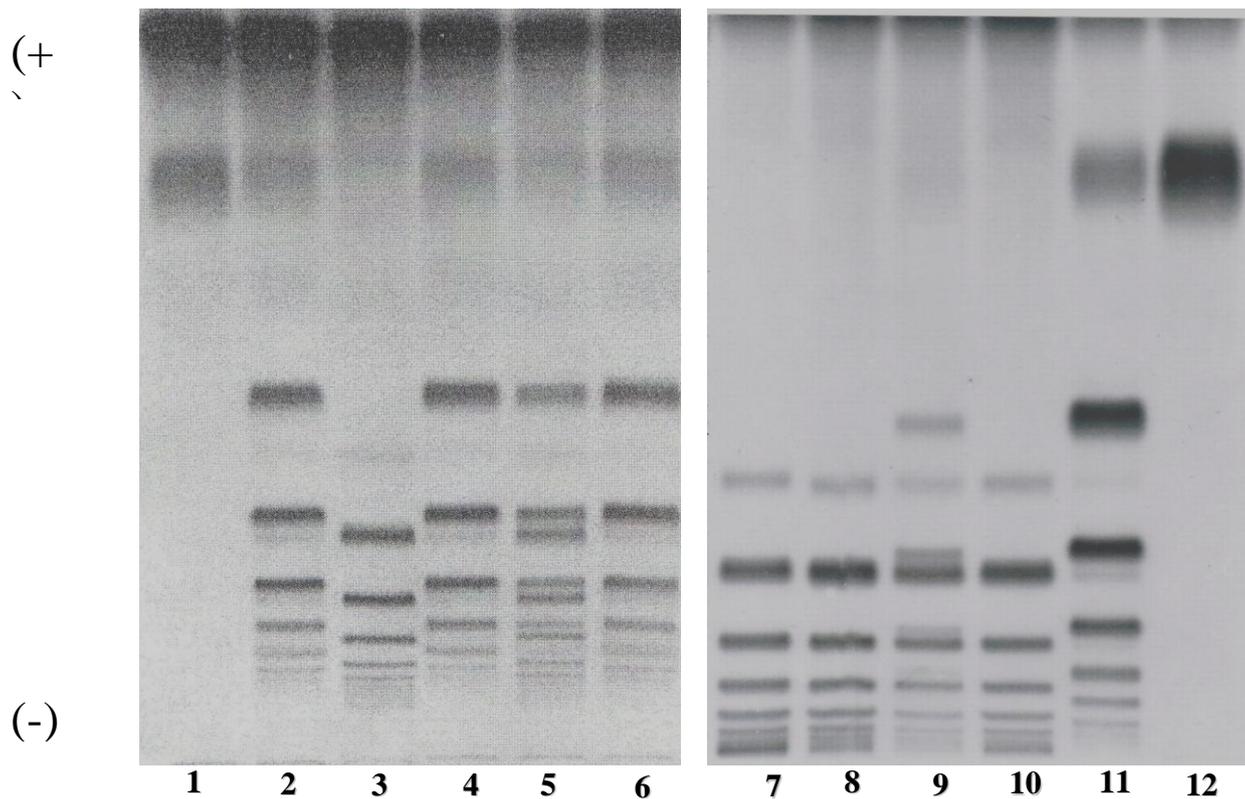


Figure 3 : Profils électrophorétiques des phénotypes majeurs de l'haptoglobine humaine. (1) : Hp 1-1, (2) : Hp 2-1, (3) : Hp 2-2, (4) : Hp 2-1, (5) : Hp 2-1, (6) : (Hp 2-1). (7) : Hp 2-2, (8) : Hp 2-2, (9) : Hp 2-2, (10) : Hp 2-2, (11) : Hp 2-1, (12) : (Hp 1-1).

II-5-11-1. Identification de l'Hp 1-1

Le phénotype Hp 1-1 a donné, après électrophorèse en milieu alcalin, une bande unique qui a migré à proximité de l'hémoglobine résiduelle. Après révélation de l'activité peroxydasique, la bande la plus rapide correspondait à l'hémoglobine et la moins rapide au complexe Hp-Hb. Elles ont présenté entre elles une certaine distance de migration qui a permis de les identifier aisément. Ainsi, la présence d'une bande colorée migrant à une bonne distance de l'origine vers l'anode, et distincte de celle de l'hémoglobine résiduelle a permis de classer le plasma dans le phénotype Hp 1-1.

II-5-11-2. Identification de l' Hp 2-2

Ce groupe est caractérisé à l'électrophorèse par l'absence de bande de migration rapide par rapport aux deux autres phénotypes. On note, comme avec le phénotype Hp 2-1, la présence de bandes polymérisées dont la migration et la densité augmentent progressivement de la cathode vers l'anode.

II-5-11-3. Identification de l' Hp 2-1

Le phénotype Hp 2-1 a donné après électrophorèse en milieu alcalin une bande de migration rapide, et une série de bandes polymérisées dont la migration et la densité augmentaient progressivement de la cathode vers l'anode.

I-5-12. Dosage des TBARS

Le dosage des TBARS est effectué selon la méthode de YAGI (13) modifiée (conti M, 1991). Il mesure les substances issues de la lipopéroxydation réagissant avec l'acide thiobarbiturique.

Nous avons dosé les TBARS au niveau des plasmas des patients et des témoins à l'aide du coffret Sobioda (Montbonnot, France).

Pour cela, 100 μ L de plasma sont mélangés avec 750 μ L d'acide thiobarbiturique puis placés au bain-marie à 95 °C pendant une heure. Le complexe formé est extrait par 3 mL de butylacétate, la mesure est réalisée sur la phase organique au spectrofluorimètre à une longueur d'onde d'excitation de 515 nm et une longueur d'onde d'émission de 553 nm.

I-6. Statistiques

Les résultats ont été analysés grâce au logiciel Statview en utilisant le test de Mann Whitney pour comparer les variables entre patients et témoins, et le test de Kruskal Wallis pour localiser les différences significatives des variables chez les différents types de phénotypes d'haptoglobine. Une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme significative.

CHAPITRE II : RESULTATS

II-1.Aspects épidémiologiques de l'échantillon

La population d'étude était constituée de 38 patients atteints d'épilepsie et suivis au CHU de FANN et de 38 témoins recrutés au CNTS de Dakar.

II-1-1.Répartition des patients et témoins selon le sexe

La figure 4 montre la répartition des patients et des témoins en fonction du sexe.

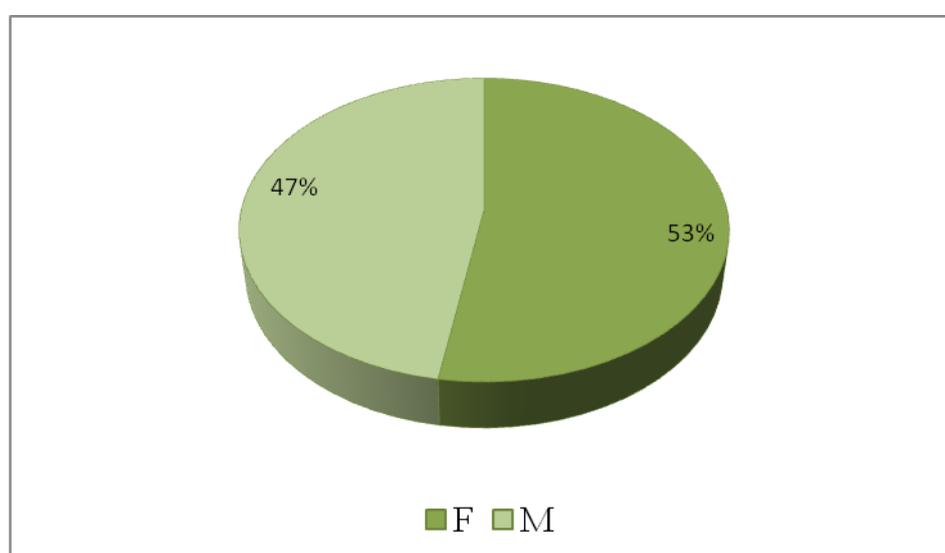


Figure 4: Répartition des patients et des témoins en fonction du sexe.

Au plan épidémiologique, les résultats révèlent que :

- Neuf seizième des patients (53 %) étaient de sexe féminin
- Cinq huitième des patients (47%) étaient de sexe masculin

Le sex-ratio est : F/M=1,3.

II-1-2.Répartition des patients selon l'âge

La répartition en fonction de l'âge des patients est illustrée par la figure 5.

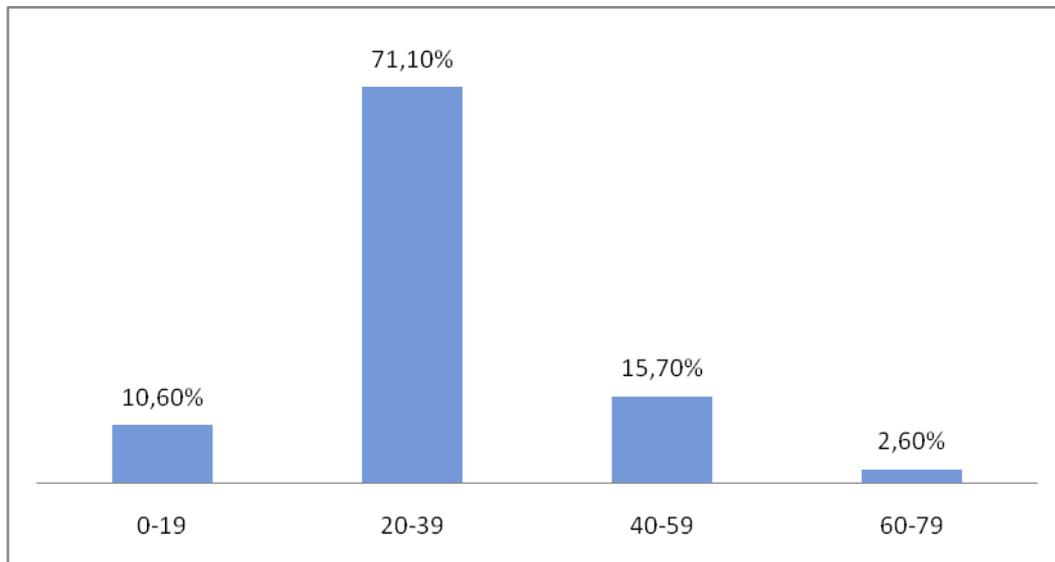


Figure 5: Répartition des patients selon l'âge

L'âge des patients varie entre 18 et 68 ans avec un âge moyen de 30,1 ans.

Le pic de fréquence se situe dans la tranche d'âge de 20 à 39 ans avec un taux de 71,10 %, suivi de la tranche d'âge de 40 à 59 ans (15,70%).

II-1-3.Répartition des témoins selon l'âge

La répartition en fonction de l'âge des témoins est illustrée par la figure 6

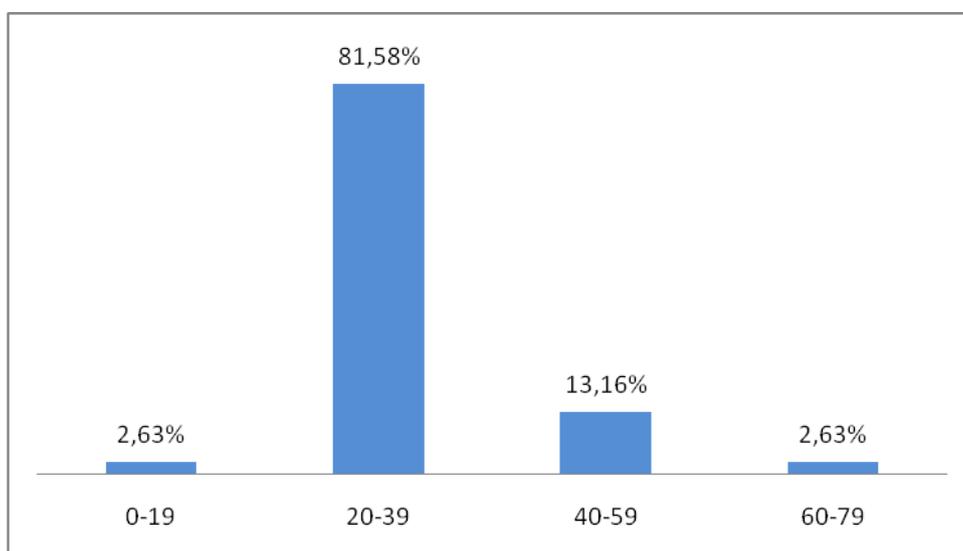


Figure 6 : Répartition des témoins selon l'âge

L'âge moyen des témoins est de 29,6 ans. Le pic de fréquence se situe dans la tranche même que celui des patients avec un taux de 81,58 %, suivi de la tranche d'âge de 40 à 59 ans avec un taux de 13,16%. On constate une fréquence très faible dans les tranches d'âge de 0 à 19 ans et de 60 à 79 ans.

II-1-4.Répartition des patients en fonction du type de crise

La répartition des patients en fonction des types d'épilepsie est représentée par le tableau III

Tableau III: Répartition des patients en fonction du Type de crises

Généralisée	24	63
Partielle	14	37

Vingt quatre des patients (soit 63%) étaient suivis pour des crises généralisées, et les quatorze restants (37%) pour des crises partielles. Ces

résultats font ressortir une prédominance des formes généralisées sur les formes partielles.

II-1-5. Fréquence des crises en fonction des phénotypes d'haptoglobine

Les résultats de l'étude de la fréquence des crises en fonction du phénotype d'Hp sont illustrés par la figure 7

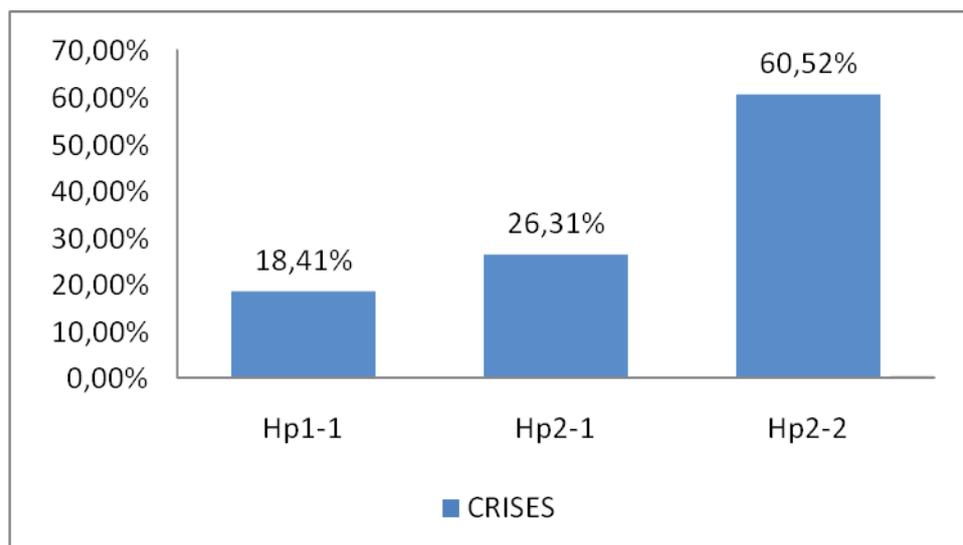


Figure 7: Fréquence des crises en fonction des phénotypes d'haptoglobine

L'analyse des résultats fait ressortir des différences statistiquement significatives entre les phénotypes Hp1-1 et Hp2-1 d'une part et le phénotype Hp2-2 d'autre part. Ce qui laisserait suggérer que les patients de phénotype Hp2-2 prédisposeraient plus à faire des crises comparés aux 2 autres phénotypes.

II-2. Traitement médicamenteux chez les patients

Tous les patients suivaient un traitement médicamenteux et 20 d'entre eux soit 53,63 % étaient traités en monothérapie.

Tableau IV: Type de Traitement

Monothérapie	20	53,63
Bithérapie	18	46,37

Les médicaments antiépileptiques prescrits chez nos patients étaient le Phénobarbital (Gardéнал), La Carbamazépine (Tégréтол), le Clonazéпам (Dépakine) et le Valproate de Sodium (Rivotril). Ils sont représentés par la **figure 8**

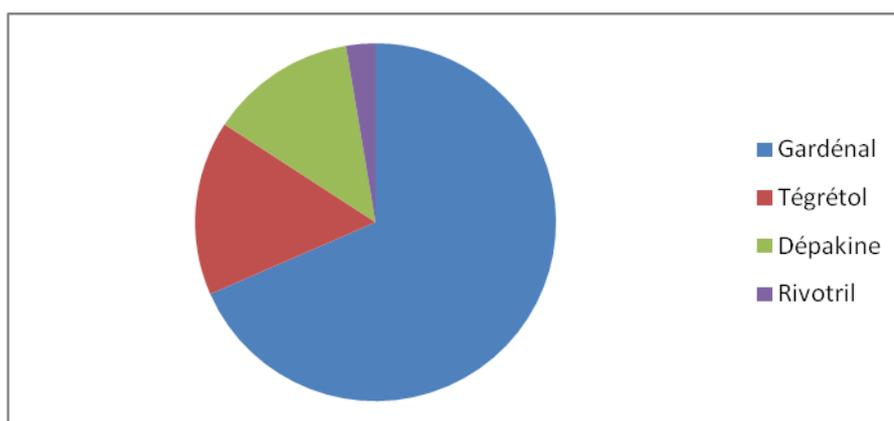


Figure 8: Diagramme des médicaments prescrits

L'analyse des résultats montre que le phénobarbital représentait 68,42 % des prescriptions.

II-3. Aspects biologiques :

II-3-1. Fréquence des phénotypes d'haptoglobine chez les patients et témoins

Les résultats de l'étude du polymorphisme de l'Hp chez les patients et les témoins sont répertoriés sur la figure 9.

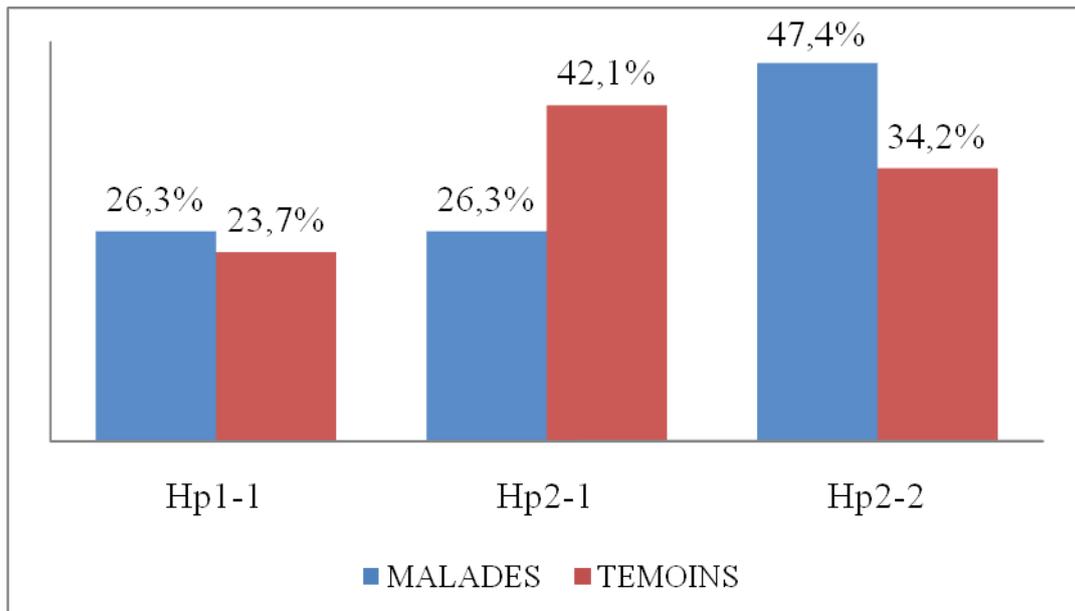


Figure 9 : Fréquence des phénotypes d’haptoglobine chez les patients et témoins

Chez les patients, nos résultats ont montré des fréquences de l’ordre de 47,4% pour les phénotypes de type Hp2-2 et pour les phénotypes de type Hp1-1 et Hp2-1 on a la même fréquence qui est de 26,3%.

Pour les témoins, nous avons des fréquences de l’ordre de 23,70 ; 42.10 ; et 34.20 % respectivement pour les phénotypes Hp 1-1 ; Hp 2-1 et Hp2-2.

Les résultats n’ont pas montré de différences significatives ($p=0,20$)

II-3-2. Bilan lipidique

Les résultats des paramètres du bilan lipidique sont représentés sur la figure 10

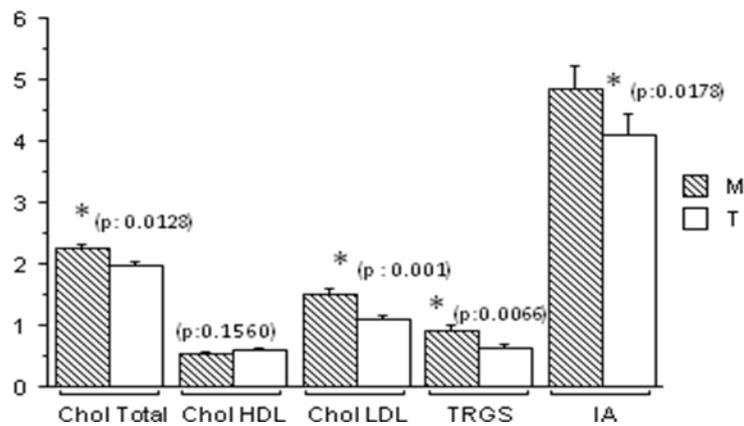


FIGURE 10: Variations des paramètres lipidiques chez les patients et les témoins

Les résultats représentés sur cette figure 10 font ressortir que les moyennes des paramètres lipidiques sont significativement différentes chez les patients comparées à celles des témoins ; cholestérol Total ($p=0,0128$), LDL cholestérol ($p=0,001$), Triglycérides ($p=0,0066$) et pour l'indice d'athérogénicité ($p=0,0178$) à l'exception du HDL cholestérol ($p = 0,1560$).

II-3-3. CRP chez les patients et témoins :

Pour ce qui de la détermination de la CRP, nous avons retrouvé aussi bien chez les témoins que chez les patients des valeurs inférieures à 6 mg/l (CRP négative).

II-3-4. Concentration de la CRP-us chez les patients et témoins

Les résultats de la CRP-us sont représentés sur la figure 11.

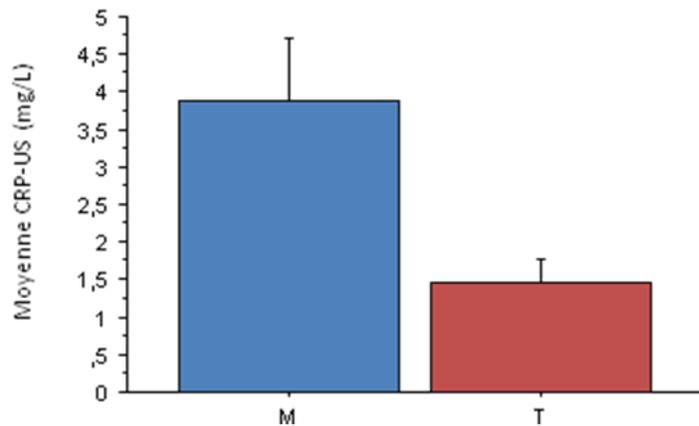


Figure11 : Concentration de la CRP-us chez les patients et témoins

Les résultats obtenus n'ont pas montré des différences statistiquement significatives lorsque les valeurs retrouvées chez les patients ont été comparées avec celles retrouvées chez les témoins. Par contre, lorsque nous avons considéré les valeurs de CRP-us supérieures à 3 mg (correspondant à un facteur de risque élevé de maladies cardiovasculaires), une différence statistiquement significative a été retrouvée ($p = 0,0077$). L'étude de l'influence du polymorphisme de l'Hp dans ces mêmes conditions a révélé une différence significative entre les 2 groupes pour les phénotypes Hp1-1 et Hp2-1 d'une part et Hp2-2 d'autre part.

II-3-5. Evaluation de la fonction rénale

Les Figures 12 et 13 représentent respectivement les résultats des dosages de la créatininémie et de l'urée chez les malades et les témoins.

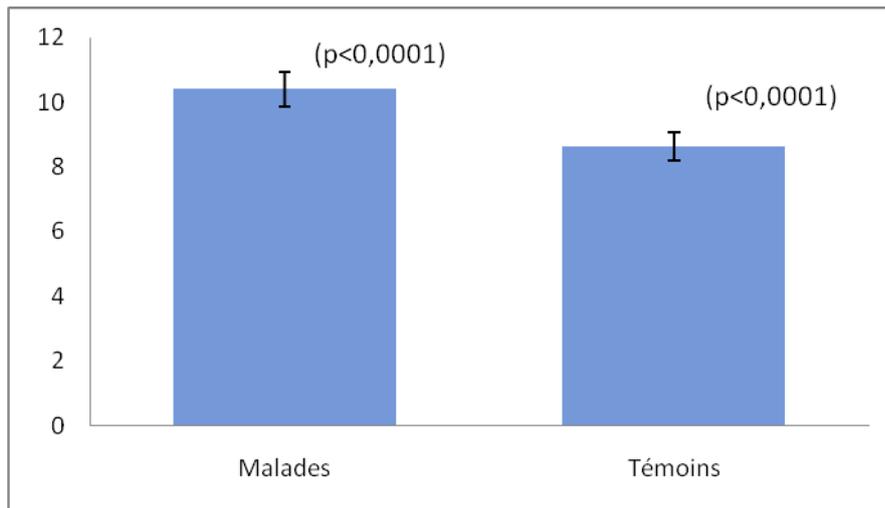


Figure 12 : Résultats du dosage de la créatininémie chez les malades et les témoins.

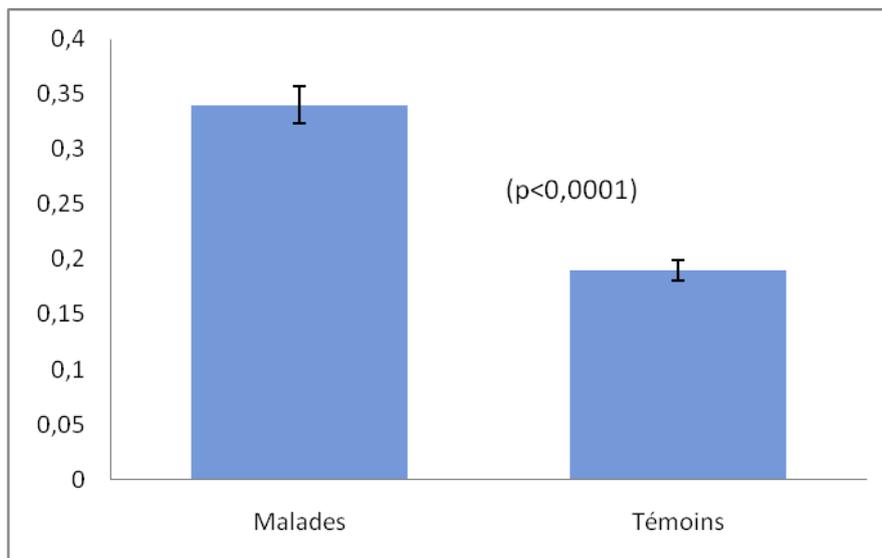


Figure 13: Résultats du dosage de l'urée chez les malades et les témoins.

II-3-6. Glycémie chez les patients et témoins :

Les résultats des déterminations de la glycémie chez les patients et chez les témoins sont répertoriés dans le tableau V.

Tableau V : Résultats de la glycémie.

Glycémie	41,30 ± 0,11	35,69 ± 0,10	0,267
-----------------	--------------	--------------	-------

II-3-7. Evaluation du stress oxydant :

Nous avons évalué le stress oxydant dans notre population d'étude et chez les témoins à travers le dosage des substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique (TBARS). Les résultats sont représentés sur la figure 14

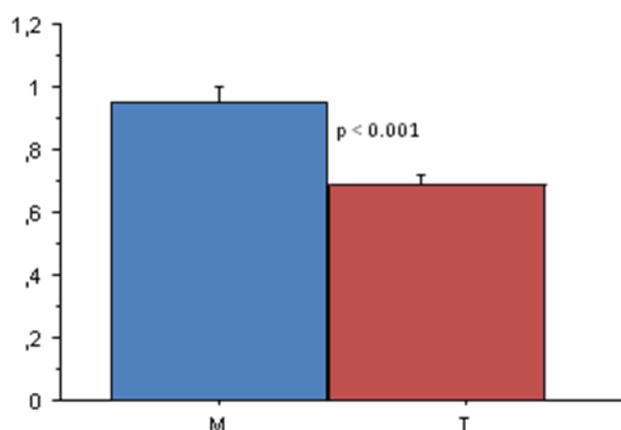


Figure 14 : Résultats du dosage des TBARS chez les patients et témoins.

Les résultats obtenus ont révélé une différence significative des taux de TBARS entre les patients et les témoins ($p < 0,0001$) traduisant un stress oxydant chez les patients inclus.

CHAPITRE III : DISCUSSION

Les principaux objectifs de cette étude étaient d'évaluer les facteurs de risques de maladies cardiovasculaires, le stress oxydant ainsi que l'influence du polymorphisme de l'haptoglobine chez les patients épileptiques suivis au CHNU de Fann.

Notre étude s'est déroulée du mois d'octobre 2011 au mois de décembre 2012. Elle a porté sur 38 patients appariés avec 38 témoins. Dans notre cohorte, nous avons noté une prédominance des femmes (53%) par rapport aux hommes (47 %). Cette prédominance a été rapportée par certains auteurs sur un échantillon de 411 patients **(18)**. Toutefois la plupart des études ont fait état d'une prédominance masculine qui est de 61,07 % à 100% **(42 ; 99)**, alors que Chakir trouve l'égalité parfaite **(14)**.

Pour ce qui est de l'âge de nos patients, la moyenne est de 30,1ans. Cette valeur est proche de celle retrouvée par Ndiaye-Sall et coll. **(67)** qui est de 30 ans. Cependant dans l'étude de Halayem, un âge moyen de 13,2 ans a été rapporté **(38)**.

Nous avons retrouvé une prédominance des crises généralisées (63%) sur les crises partielles (37%). Ces résultats sont proches de ceux rapportés par Diallo et collaborateurs **(20)** qui ont relevé des fréquences de l'ordre de 67% et 33% respectivement pour les crises généralisées et les crises partielles. Cette prédominance n'est cependant pas absolue puisque certains auteurs ont rapportés une prédominance en faveur des crises partielles **(1)**.

L'évaluation des paramètres lipidiques montre des différences statistiquement significatives entre les patients et les témoins en ce qui concerne les taux de triglycérides ($p=0,0066$), de cholestérol total ($p=0,012$) et de cholestérol- LDL ($p=0,001$), à l'exception du cholestérol -HDL ($p = 0,1560$).

Ces résultats suggèreraient une exposition des patients aux maladies cardiovasculaires au cours du traitement. Ceci a été rapporté par Teng-Yeow Tan et coll. (87) qui ont rapporté une exposition à la survenue de maladies cardiovasculaires via les variations des paramètres lipidiques.

En effet la dyslipidémie a longtemps été connue comme un des facteurs de risque important dans la survenue de l'athérosclérose (50) et le cholestérol-LDL joue un rôle important dans le processus d'athérosclérose en augmentant la perméabilité endothéliale, la rétention de lipoprotéines dans l'intima des vaisseaux sanguins, le recrutement des cellules spumeuses (50 ; 84).

En outre, certains auteurs ont rapporté une influence négative du traitement à long terme sur le profil lipidique chez les patients épileptiques. (43 ; 25 ; 70)

L'analyse des résultats de la CRP et de la CRP-us n'ont pas montré des différences statistiquement significatives entre les patients et les témoins.

En revanche, lorsque nous avons considéré les valeurs de CRP-us supérieures à 3 mg (correspondant à un facteur de risque élevé de maladies cardiovasculaires), une différence statistiquement significative a été retrouvée ($p = 0,0077$). Ce qui est en accord avec les résultats de Teng-Yeow Tan et coll. (87) qui ont retrouvé dans une étude cas/témoin, une différence statistiquement significative ($p < 0,001$).

L'association des résultats obtenus sur l'évaluation des paramètres du bilan lipidique et de la CRP-us, qui est reconnue comme étant un facteur de risque indépendant, prédictif de la vitesse d'augmentation de l'athérosclérose suggèrerait que la thérapie à long terme avec les antiépileptiques exposait à la survenue de maladies cardiovasculaires chez les patients épileptiques.

En effet il a été rapporté que les médicaments antiépileptiques tels que le phénobarbital, la Carbamazépine et le Valproate contribuaient à l'accélération

de l'athérosclérose en modifiant le métabolisme de l'homocystéine et de l'acide folique (7 ; 40 ; 80; 93).

L'acide folique est un co-facteur dans la méthylation de l'homocystéine, principale moyen de régulation de la concentration de l'homocystéine (78) et une augmentation significative du taux d'homocystéine, associée à une diminution de l'acide folique ont été retrouvées chez les patients qui ont reçu des antiépileptiques inducteurs enzymatiques tels que la Phénytoïne, le phénobarbital et la Carbamazépine. (7 ; 80 ; 81).

En outre une concentration plasmatique élevée d'homocystéine est un facteur de risque indépendant de la progression de l'athérosclérose (41 ;86).

L'étude du polymorphisme de l'Hp a révélé chez les patients des fréquences de l'ordre de 47,4% pour les phénotypes Hp2-2 et 26,3% pour les phénotypes Hp1-1 et Hp2-1. En ce qui concerne les témoins, des fréquences de l'ordre de 23,70% ; 42,10% et 34,20% sont retrouvées respectivement pour les phénotypes Hp1-1 ; Hp2-1 et Hp2-2.

Les fréquences trouvées chez les témoins sont proches de celles retrouvées dans une population dakaroise, avec des fréquences de l'ordre de 37,19%, 46,48% et 11,81% respectivement pour l'Hp1-1, Hp2-1, et Hp2-2 (66).

Cependant des fréquences un peu variables ont été retrouvées en Europe avec 15% pour Hp1-1 ; 50% Hp2-1 et 35% pour Hp2-2.

L'étude de la fréquence des crises dans notre population d'étude montre une prédominance de Hp2-2 (60,52%) par rapport aux Hp2-1 (26,31%) et Hp1-1 (18,41%). Ces résultats sont similaires de ceux retrouvés par Sadrzadeh et coll. (79). Ces derniers ont en effet trouvé une association significative entre le phénotype Hp2-2 et la fréquence des crises. Autrement dit dans leur étude, 67% des patients épileptiques ayant une ou plusieurs crises épileptiques avaient le phénotype Hp2-2 (33). Saccucci et coll. (77) trouve une sous représentation des

phénotypes Hp2-1 et Hp1-1 chez deux populations d'enfants présentant une épilepsie généralisée par rapport aux témoins.

Tous ces résultats comparés à ceux trouvés dans notre étude suggèrent que les sujets présentant ce phénotype Hp2-2 seraient plus prédisposés que ceux avec les autres phénotypes à faire des crises d'épilepsie.

L'analyse des résultats de l'urée et la créatinémie ont montré une différence statistiquement significative entre les patients et les témoins ($p < 0,0001$). Cependant aucune valeur pathologique n'a été notée dans les deux groupes. Par contre les patients de phénotype Hp2-2 ont présenté une augmentation significative de la créatininémie comparée à celle des patients de phénotype Hp1-1 et Hp2-1. Cette différence n'a pas été retrouvée chez les témoins.

La comparaison des résultats entre les patients et les témoins n'a pas montré de différences statistiquement significatives ($p=0,267$).

L'évaluation du stress oxydant à travers le dosage des TBARS a montré une différence statistiquement significative entre les patients et les témoins $p < 0,001$. En effet, l'auto-oxydation de l'homocystéine favorise une surproduction d'espèces réactives de l'oxygène et handicape les mécanismes cellulaires de défenses antioxydantes (91). Ceci indique que les mécanismes oxydatifs jouent un rôle dans la pathogénèse des maladies cardiovasculaires.

CONCLUSION

L'épilepsie pose un problème de santé publique en Afrique et au Sénégal du fait de sa gravité en termes de morbidité et de ses répercussions psychosociales. Cette maladie nécessite un traitement de longue durée, qui a été associé à un dysfonctionnement endothélial avec l'apparition de réactions adverses pouvant accélérer la survenue d'athérosclérose.

Le stress oxydant joue un rôle important dans la survenue de l'athérosclérose. La sévérité de ce stress oxydant et la capacité de l'organisme à moduler ce dernier pourrait s'expliquer par le pouvoir antioxydant de l'haptoglobine phénotype dépendant.

C'est dans ce contexte que nous avons mené une étude cas/témoins pour évaluer d'une part l'exposition aux maladies cardiovasculaires et d'autre part au stress oxydant chez les patients épileptiques suivis pendant au moins 2 ans au CHNU de Fann. L'influence du polymorphisme de l'haptoglobine sur la modulation de ces facteurs de risque a été également étudiée.

Notre étude s'est déroulée du mois d'octobre 2011 au mois de décembre 2012 et a porté sur 38 patients dont (20 femmes et 18 hommes). Chaque patient a été apparié à un témoin selon l'âge et le sexe avec une différence d'âge de plus ou moins 2 ans par rapport aux patients.

Nos résultats ont révélé qu'environ trente sept pourcent (37 %) d'entre eux souffraient de crises partielles contre soixante trois pourcent (63 %) de crises généralisées. Les patients inclus dans notre étude suivaient un traitement médicamenteux à base de phénobarbital, de Carbamazépine, de Valproate de sodium et de Clonazépam et la plupart des patients étaient en monothérapie (53,63 %).

Il ressort de nos résultats une prédominance des crises généralisées (63 %) par rapport aux crises partielles (37 %) dans notre population d'étude.

L'évaluation des paramètres lipidiques a montré des différences significatives des taux de cholestérol total, de triglycérides, de cholestérol-LDL et de l'indice athérogénicité entre les patients et les témoins avec respectivement des p-value de l'ordre de 0,012 ; 0,0066 ; 0,001 et 0,0178. L'analyse de ces résultats suggèrerait une exposition des patients aux maladies cardiovasculaires au cours du traitement. Toutefois, l'étude du cholestérol-HDL n'a pas montré de différence statistiquement significative ($p=0,156$).

Comme autre facteur de risque des maladies cardiovasculaires, nous avons étudié la CRP-us dans notre population d'étude. Les résultats obtenus n'ont pas montré des différences statistiquement significatives lorsque les valeurs retrouvées chez les patients ont été comparées avec celles retrouvées chez les témoins. Par contre, lorsque nous avons considéré les valeurs de CRP-us supérieures à 3 mg (correspondant à un facteur de risque élevé de maladies cardiovasculaires), une différence statistiquement significative a été retrouvée ($p = 0,0077$). L'étude de l'influence du polymorphisme de l'Hp dans ces mêmes conditions n'a révélé de différence significative en comparant les 2 groupes pour les phénotypes Hp1-1 et Hp2-1. S'agissant du phénotype Hp2-2, une différence statistiquement significative a été retrouvée.

L'exploration de la fonction rénale à travers les dosages de la créatininémie et de l'urée sanguine a révélé une différence statistiquement significative entre les patients et les témoins pour ces deux paramètres ($p < 0,0001$). Cependant aucune valeur pathologique n'a été notée dans les deux groupes.

Toutefois, les patients de phénotype Hp2-2 ont présenté une augmentation significative de la créatininémie comparée à celle des patients de phénotype Hp1-1 et Hp2-1. Cette différence n'a pas été retrouvée chez les témoins.

Pour comprendre les mécanismes par lesquels ces patients étaient exposés aux maladies cardiovasculaires durant leur traitement, nous avons évalué le stress oxydant dans notre population d'étude à travers le dosage des substances

réagissant avec l'acide thiobarbiturique (TBARS). Les résultats obtenus ont révélé une différence significative des taux de TBARS entre les patients et les témoins ($p < 0,0001$).

L'ensemble des résultats obtenus suggérerait qu'il existerait un risque de survenue des maladies cardiovasculaires au cours de l'évolution de l'épilepsie et par conséquent rendrait pertinent la surveillance de la fonction rénale et des paramètres lipidiques au cours de cette pathologie. De plus, nos résultats font ressortir l'influence du polymorphisme de l'Hp dans la modulation du stress oxydant et suggérerait que la prise d'antioxydants pourrait avoir un effet bénéfique surtout chez les patients de phénotype Hp2-2. Toutefois, les résultats obtenus devraient être confirmés sur une étude à plus grande échelle.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abdellah ABED, M.

Apport de l'imagerie par résonance magnétique dans la recherche étiologique de l'épilepsie. Thèse de médecine Dakar. 2013 n°12.

2. Adotevi .F.A :

Conduites délictueuses des épileptiques au Sénégal.

Thèse Médecine Dakar, 1977,26.

3. Adotevi .F.A :

Implication sociale de l'épilepsie au Sénégal

Mémoire CES de psychiatrie, Daka, 1979-14.

4. Agbohoui O, Sène-Diouf F, BA M, Ndiaye M, Diagne M, Diop A G,

Ndiaye I P :

Neuro-epidemiologie de l'épilepsie en milieu scolaire sénégalais Dakar Médical
1998 ;44 (1) : P 99-104.

5. Amani N ; Durant. G ; Delafosse. RCJ.

Incidence des données culturelles dans la prise en charge des épileptique en
Afrique noire. Nervure 1995 ; 7 :P 45-51.

6. Arredouani M, Matthijs P, Van Hoeyveld E, et al.

Haptoglobin directly affects T cells and suppresses T helper Cell type 2 cytokine release. *Immunology* 2003;108:P 144-151.

7. Attilakos A, Papakonstantinou E, Schulpis K, Voudris K, Katsarou E, Mastroianni S, Garoufi A.

Early effect of sodium Valproate and carbamazepine monotherapy on homocysteine metabolism in children with epilepsy. *Epilepsy Res* 2006; 71: P 229–232.

8. Barclay R.

The role of iron in infection. *Med Lab Sci* 1985; 42:P 166-177.

9. Baseler MW, Burrell R.

Purification of haptoglobin and its effects on lymphocyte and alveolar macrophage responses. *Inflammation* 1983;7:P 387-400.

10. Bowman BH. Haptoglobin. In:

Bowman BH, ed. *Hepatic Plasma Proteins*. San Diego, CA: Academic Press 1993:P 159-167.

11. Bowman, BH., Kurosky, A.

Haptoglobin : the evolutionary product of duplication,unequal crossing over, and point mutation. *Adv Hum Genet* 1982 ; 12:P 189-261.

12. Cambier I., Masson.M, Dehen H. : Traitement de l'épilepsie. Dans : Abrégé de neurologie 10^e édition. P 202-203.

13. Campagne mondiale contre l'épilepsie :

Avant projet du plan national Contre l'épilepsie au Sénégal ; projet-pilote de lutte contre l'épilepsie dans le district Sanitaire de Pikine (Dakar). OMS-LICE-BIE-LSCE, août 2000.

14. Chakir A.

Intervalle thérapeutique et pharmacorésistance dans l'épilepsie temporale : Etude clinique, expérimentale dans model animal ; Thèse de Medecine Rabat 2007, n° 2335.

15. Cid MC, Grant DS, Hoffman GS, et al.

Identification of haptoglobin as an angiogenic factor in sera from patients with Systemic vasculitis. *J Clin Invest* 1993;91:P 977-985.

16. D'Armiento J, Dalal SS, Chada K.

Tissue, temporal and inducible expression pattern of haptoglobin in mice. *Gene* 1997;195:P 19-27.

17. De Kleijn DP, Smeets MB, Kemmeren PP, et al.

Acute-phase protein haptoglobin is a cell migration factor involved in arterial restructuring. *FASEB J.* 2002;16:P 1123-1125.

18. Delanghe et coll.

A. Sudden death in epilepsy. A comprehensive review of the literature and proposed mechanisms. Acta Neurol Scand 1996 ; 64 (1) :P 61-72.

19. Derouesne C.

Conduite du traitement épileptique. Dans : Pratique neurologique. Edition Flammarion médecine sciences 1983 :P 14 : 15.

20. Diallo, R.

Prévalence et facteurs de risques de la mauvaise observance au traitement anti-épileptique à Dakar-These Pharm. Dakar 2011 ; 4 :P 18-25.

21. Dumas M., Giordano C.

L'épilepsie. Collection Ouverte médicale Paris : Herman 1993.

22. Dumas M., Giordano C., Gentillini M.

Epidémiologie de l'épilepsie au Burkina Faso à propos d'une enquête en milieu rural. Dans : Neurologie tropical, John Libbey Eurotext, coll. Univ. Francophone Paris 1993 :P 67-68.

23. Eaton JW, Brandt P, Mahoney JR, et al.

Haptoglobin: a naturel bacteriostat. Science 1982;215:P 691-693.

24. Edwards DH, Griffith TM, Ryley HC, et al.

Haptoglobin-haemoglobin complex in human plasma inhibits endothelium dependent relaxation: evidence that endothelium derived relaxing factor acts as a local autocoid. *Cardiovasc Res* 1986;20:P 549-556.

25. Eir S JM, Lojo S, Del R O MC, Novo I, Bravo M, Pavon P, Castro-Gago M.

Effects of long-term treatment with antiepileptic drugs on serum lipid levels in children with epilepsy. *Neurology* 1995; 45:P 1155–1157.

26. El- Gengaihy M.E., Wasif S.M, Hamid F.F, EL-Shazzli.M., Zitoum M.A.

A signal receptor scavenging haptoglobin-haemoglobin complexes from plasma. *Int J Biochem cell Biol* 2002; 34 (4):P 309-314.

27. El Ghmati SM, Van Hoeyveld EM, Van Strijp JAG, et al.

Identification of haptoglobin as an alternative ligand for CD11b/CD18. *J Immunol* 1996;156:P 2542-2552.

28. El-Laithy S:

Etude épidémiologique des epilepsies en Egypte Dans: *Neurologie tropicale*. John Libbey Eurotext, Collection université Francophone Paris 1993, 104.

29. *Epilepsia* 2001,42:P 476-82;

Classification internationale des épilepsies.

30. Fairbanks VF, Beutler E. Iron metabolism. In: Williams WJ.

Beutler E, Lichtman MA, eds.

Williams Hematology. 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional
2000:P 293-305.

31. Friedrichs WE, Navarajo-Ashbaugh AL, Bowman BH, et al.

Expression and inflammatory regulation of haptoglobin gene in adipocytes.
Biochem Biophys Res Commun 1995;209:P 250-256.

32. Funk CD.

The molecular biology of mammalian lipooxygénase and the quest for
eicosanoid functions using lipoxygenasedeficient mice. *Biochim Biophys Acta*
1996;1304:P 65-84.

33. Godeau P., Hersons., Pielle.J.C.

Epilepsies dans : neurologie coll. Traité de médecine.

**34. Gogishvili, AV., Kavtaradze, VG., Mamaladze, GT., Arutiunova, MS.,
Takadze, GSH.**

Haptoglobin phenotype distribution in patients at high risk of developing
myocardial infarct. *Kardiologia* 1985 ; 25 (2) :P 55-58.

35. Grasset T.

L'enfant épileptique, Collection PI, Paris 1968,16.

36. Gueye P M.:

Phénotype majeurs de l'haptoglobine humaine et stress oxydant induit par l'hémoglobine extra-érythrocytaire sur le globule rouge. Thèse Univ Louis Pasteur année 2007.

37. Gutteridge JM.

The antioxidant activity of haptoglobin towards haemoglobin-stimulated lipid peroxidation. *Biochim Biophys Acta* 1987;917:P 219-223.

38. Halayem.S,Abbés, A. Bouden, Sani.O,M.Halayem.

Le diagnostic d'épilepsie temporale en pédopsychiatrie à propos de 7 cas. *La Tunisie médicale* 2009 ; 87 (012) :P 880-883.

39. Halliwell B, Gutteridge JMC.

Reactive species as useful biomolecules. In: *Free Radicals in Biology and Medicine*. 3rd ed. Oxford, England: Oxford University Press 2000:P 467-481.

40. Hamed SA, Hamed EA, Hamdy R, Nabeshima T. Vascular risk factors and oxidative stress as independent predictors of asymptomatic atherosclerosis in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2007; 74:P 183–192.

41. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, Bell R, D'Souza R, Jeffery S, Bamford JM, Markus HS.

Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction. *Brain* 2004; 127:P 212–219.

42. Ismard, J; Guenot,M; Ostrowsky,k; Sindou,M; Manguiere, F.

The role of the insular cortex in temporal lobe epilepsy. *Ann Neural* 2000, 48:
P 614-23.

43. Isoj_rvi JI, Pakarinen AJ, Myllyl VV.

Serum lipid levels during carbamazepine medication. A prospective study. *Arch Neurol* 1993; 50:P 590–593.

44. Jallon P.:

Les épilepsies, coll. QSJ 2èME édition 1981 :P 87-102

45. Javid J.

Human haptoglobins. *Curr Top Hematol* 1978;1:P 151-192

46. Jue DM, Shim BS, Kang YS.

Inhibition of prostaglandin synthase activity of sheep seminal vesicular gland by human serum haptoglobin. *Mol Cell Biochem* 1983;51:P 141-147.

47. Kalsheker NA, Bradwell AR, Burnett D.

The inhibition of cathepsin B by plasma haptoglobin biochemistry (enzymes, metabolism). *Experientia* 1981;37:P 447-448

48. Khalil M. :

L'épilepsie au Sénégal : Aspect électro-clinique et thérapeutique. Thèse de médecine Dakar 1988 no 37.

49. Komoriya K, Hoshina K, Ohtsu A, et al.

Inhibition of prostaglandin synthesizing enzymes by haptoglobin and plasma of rats with inflammation. Jpn J Pharmacol 1980;30:P 899-904.

50. Kullo IJ, Ballantyne CM.

Conditional risk factors for atherosclerosis. Mayo Clin Proc 2005; 80:P 219–230.

51. Kurind K., Deguchit T.

Effet of sodium dipropylate on gamma acido butyric and biogenic amines in rat brain 1977, 25

52. Lange V.

Haptoglobin polymorphism: not only a genetic marker. Anthropol Anz. 1992;50:P 281-302.

53. Langlois, MR., Delanghe, JR.

Biological and clinical significance of haptoglobin polymorphism in humans. Clin Chem 1996; 42 (10) :P 1589-1600.

54. Langlois M, Delanghe J, Philippe J, et al.

Distribution of lymphocyte subsets in bone marrow and peripheral blood is associated with haptoglobin type: binding of haptoglobin to the B-cell lectin CD22. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1997;35:P 199-205.

55. Larousse C.

Les antiépileptiques de l'empirisme au rationnel dans : M.Bourin Médicaments en neurologie et psychiatrie Ed Masson ; 90 :P 111-190.

56. Levy R.H., Mattson R.H., Meldrum B.S.

Antiepileptics drugs New-york. Raven press 1995.

57. Lim, SK., Ferraro, B., Moore, K., Halliwell, B.

Role of haptoglobin in free hemoglobin metabolism. Redox Report 2001 ; 6 (4) :P 219-227.

58. Loiseau P.Duche B.

L'arrêt du traitement antiépileptique. Rev. Neurologie 1990 ; 146 :P 380-383.

59. Loiseau P., Jallon P.

Les épilepsies. Masson, Paris 2^e ed 1981 :P 76-81.

60. Maeda, N.

DNA polymorphisms in the controlling region of the haptoglobin genes: a molecular explanation for the haptoglobin 2-1 modified phenotype. Am J Hum Genet 1991; 49 (1) :P 158-166.

61. Maeda S, Miyauchi T, Iemitsu M, et al.

Endothelin receptor antagonist reverses decreased NO system in the kidney in vivo during exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003[E pub ahead of print].

62. Malchy B, Rorstad O, Dixon GH.

The half-molecule of haptoglobin: studies on the product obtained by the selective cleavage of a haptoglobin disulfide. *Can J Biochem* 1973; 51:P 265-273.

63. Marles, SL., McAlpine, PJ., Zelinski, T., Phillips, S., Maeda, N. Greenberg, CR. Identification of an uncommon haptoglobin type using DNA and protein analysis. *Hum Genet* 1993; 92 :P 364-366.

64. McCormick DJ, Atassi MZ.

Hemoglobin binding with haptoglobin: delineation of the haptoglobin binding site on the alpha-chain of human hemoglobin. *J Protein Chem* 1990; 9:P 735-742.

65. Moncada S, Higgs A.

The L-arginine–nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329:P 2002-2012.

66. Moullec, J., Fine, JM., Linhard, J.

Les groupes d'haptoglobine dans un échantillon de population Africaine de Dakar. *Revue d'hématologie* 1960 ; **15** :P 174-182.

67. Ndiaye I.P., Dumas M., Gueye N.; Ndiaye. M.M.

Neuroépidémiologie au Sénégal. congré de la PAANS, Abidjan (Cote d'ivoire) 1986.

68. Ndiaye M :

Enquête épidémiologique sur l'épilepsie à Saint-Louis (milieu scolaire).

Thèse Doct Med; Dakar 1997; n°52.

69. NDOUR D :

L'épilepsie en milieu scolaire ; connaissance, attitude et pratique des enseignants de Dakar. Thèse Doc. Med. Dakar 131p 2000 ; n° 50

70. Nikolaos T, Stylianos G, Chryssoula N, Irimi P, Christos M, Dimitrios T, Konstantinos P, Antonis T.

The effect of long-term antiepileptic treatment on serum cholesterol (TC, HDL, LDL) and triglyceride levels in adult epileptic patients on monotherapy. Med Sci Monit 2004; 10:MT50–MT52.

71. Oh S-K, Leung M-F, Knee T, et al.

Biological properties of suppressive E-receptor factor on lymphokine function. Eur J Immunol 1987;17:P 1403-1409.

72. Oh S-K, Pavlotsky N, Tauber AI.

Specific binding of haptoglobin to human neutrophils and its functional consequences. J Leukocyte Biol 1990; 47:P 142-148.

73. Raymond, S.

A convenient apparatus for vertical gel electrophoresis. *Clin Chem* 1962; 8 :
P 455-470

74. Raynes JG, Eagling S, McAdam KP.

Acute-phase protein synthesis in human hepatoma cells: differential regulation of serum amyloid A (SAA) and haptoglobin by interleukin-1 and interleukin-6. *Clin Exp Immunol* 1991; 83:P 488-491.

75. Repine JE, Eaton JW, Anders MW, et al.

Generation of hydroxyl radical by enzymes, chemicals and human phagocytes in vitro: detection with the anti-inflammatory Agent, dimethyl sulfoxide. *J Clin Invest.* 1979; 64:P 1642-1651.

76. Rosen H, Klebanoff SJ.

Role of iron and ethylenediaminetetraacetic acid in the bactericidal activity of a superoxide anion-generating system. *Arch Biochem Biophys* 1981; 208:P 512-519.

77. Saccucci P, Verdecchia M, Piciullo A, Bottini N, Rizzo R, Gloria-Bottini F, Lucarelli P, Curatolo P.

Convulsive disorder and genetic polymorphism. Association of idiopathic generalized epilepsy with haptoglobin polymorphism. *Neurogenetics* 2004; 5:
P 245-8.

78. Sadrzadeh SM, Graf E, Panter SS, et al.

Hemoglobin: a biologic Fenton reagent. *J. Biol Chem* 1984; 259:P 14354-14356.

79. Sadrzadeh SM, Saffari Y, Bozorgmehr J.

Haptoglobin phenotypes in epilepsy. *Clin Chem* 2004; 50:P 1095–7.

**80. Schwaninger M, Ringleb P, Winter R, Kohl B, Fiehn W, Rieser PA,
Walter-Sack I.**

Elevated plasma concentrations of homocysteine in antiepileptic drug treatment. *Epilepsia* 1999; 40:P 345–350.

81. Sener U, Zorlu Y, Karaguzel O, Ozdamar O, Coker I, Topbas M.

Effects of common anti-epileptic drug monotherapy on serum levels of homocysteine, vitamin B12, folic acid and vitamin B6. *Seizure* 2006; 15:P 79–85.

82. Smith, JA., Kolbuch-Braddon, M., Gillam, I., Telford, RD.

Weidemann, MJ. Changes in the susceptibility of red blood cells to oxidative and osmotic stress following submaximal exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1995; 70 (5) :P 427-436.

83. Smithies O, Connell GE, Dixon GH.

Chromosomal rearrangements and the evolution of haptoglobin genes.

Nature 1962; 4851:P 232-236.

84. Stocker R, Keaney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004; 84:P 1381–1478.

85. Tan TY, Tseng MC, Chang KC.

Risk factors for first-ever ischemic stroke: a hospital-based case-control study in Kaohsiung, Taiwan. *Chang Gung Med J* 2004; 27:P 801–807.

86. Temple ME, Luzier AB, Kazierad DJ.

Homocysteine as a risk factor for atherosclerosis. *Ann Pharmacother* 2000 ; 34:P 57–65.

87. Teng-Yeow Tan et Coll.104M

Full-length original research, *Epilepsia* 2009 ; 50(6) :P 1579-1586.

88. Thiam I.

Etude des facteurs de risque de l'épilepsie. (Enquête à Pikine) Thèse médecine Dakar 1989 n° 31.

89. Thomas P.

Traitement médical des épilepsies. *Encyclopedie med Chir.neurologie* 1999.

90. Thomas P, Genton P.

Epilepsies. Masson, Paris 1993.

91. Tyagi N, Ovechkin AV, Lominadze D, Moshal KS, Tyagi SC.

Mitochondrial mechanism of microvascular endothelial cells apoptosis in hyperhomocysteinemia. *J Cell Biochem* 2006; 98:P 1150–1162.

93. Vercellotti GM, Balla G, Balla J, et al.

Heme and the vasculature: an oxidative hazard that induces antioxidant defenses in the endothelium. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol.* 1994; 22 : P 213.

93. Verrotti A, Pascarella R, Trotta D, Giuva T, Morgese G, Chiarelli F.

Hyperhomocysteinemia in children treated with sodium Valproate and carbamazepine. *Epilepsy Res* 2000; 41:P 253–257.

94. Wassel, J.

Haptoglobin : function and polymorphism. *Clin Lab* 2000; 46 :P 547-552.

95. www.bfe.asso.fr (site du bureau contre l'épilepsie)

96. www.lfee-epilepsies.org (site de la ligue contre l'épilepsie).

97. Xie Y, Li Y, Zhang Q, et al.

Haptoglobin is a natural regulator of Langerhans cell function in the skin. *J Dermatol Sci* 2000; 24:P 25-37.

98. Yang F, Friedrichs WE, Navarijo-Ashbaugh AL, et al.

Cell type-specific and inflammatory-induced expression of haptoglobin gene in lung. *Lab Invest.* 1995;73:P 433-440.

99. Yatera, S

Epilepsie temporal : Etude clinique et electroencephalographique à propos de 113 cas à la clinique psychiatrique du CHU de Fann de Dakar, Thèse de Médecine 1994 ; N° 45.

ANNEXES

ANNEXE 1 :

FICHE D'ENQUETE

Site du prélèvement :

Date du prélèvement :

Adresse :

Téléphone :

ID :

Prénom :

Nom :

Age :

Sexe :

Taille :

Poids :

Début épilepsie :

Type épilepsie :

Date de la dernière crise :

Etat actuel :

Fréquences des crises :

Durée du traitement :

Base du traitement institué :

Tension Artérielle

-Fréquence cardiaque

-Fréquence respiratoire :

Analyses à effectuer :

***Numération formule sanguine**

***Glycémie, azotémie, créatinémie**

***Bilan lipidique : Cholestérol total, HDL, LDL Triglycérides,**

***CRP, CRP hs**

Autres à préciser :

***Haptoglobine, phénotypes d'Hp ;**

ANNEXE 2

Informations relatives aux résultats obtenus chez les patients et les témoins.

	Epileptique (moyenne)	Témoins (moyenne)	p-value
Age	30 ± 11,35	30,4 ± 10,89	
Sexe (F,M)	20 ; 18	20 ; 18	1
Glycémie	41,30 ± 0,11	35,69 ± 0,10	0,267
Chol Total	44,80 ± 0,49	32,19 ± 0,40	0,012
Chol HDL	34,90 ± 0,22	42,09 ± 0,28	0,156
Chol LDL	46,82 ± 0,46	30,17 ± 0,46	0,001
TRIG	45,38 ± 0,46	31,63 ± 0,39	0,006
CREAT	48,75 ± 1,7	28,25 ± 1,6	< 0,0001
UREE	53,30 ± 0,10	23,69 ± 0,43	< 0,0001

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, mais 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 des 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.

PERMIS D'IMPRIMER

Vu :

Le président du jury

Vu :

Le Doyen.....

Vu et Permis d'imprimer

Pour le recteur, le Président de l'assemblée d'Université Cheikh Anta Diop de Dakar et par
délégation

Le Doyen