

Epilepsie

Le Traitement Médicamenteux

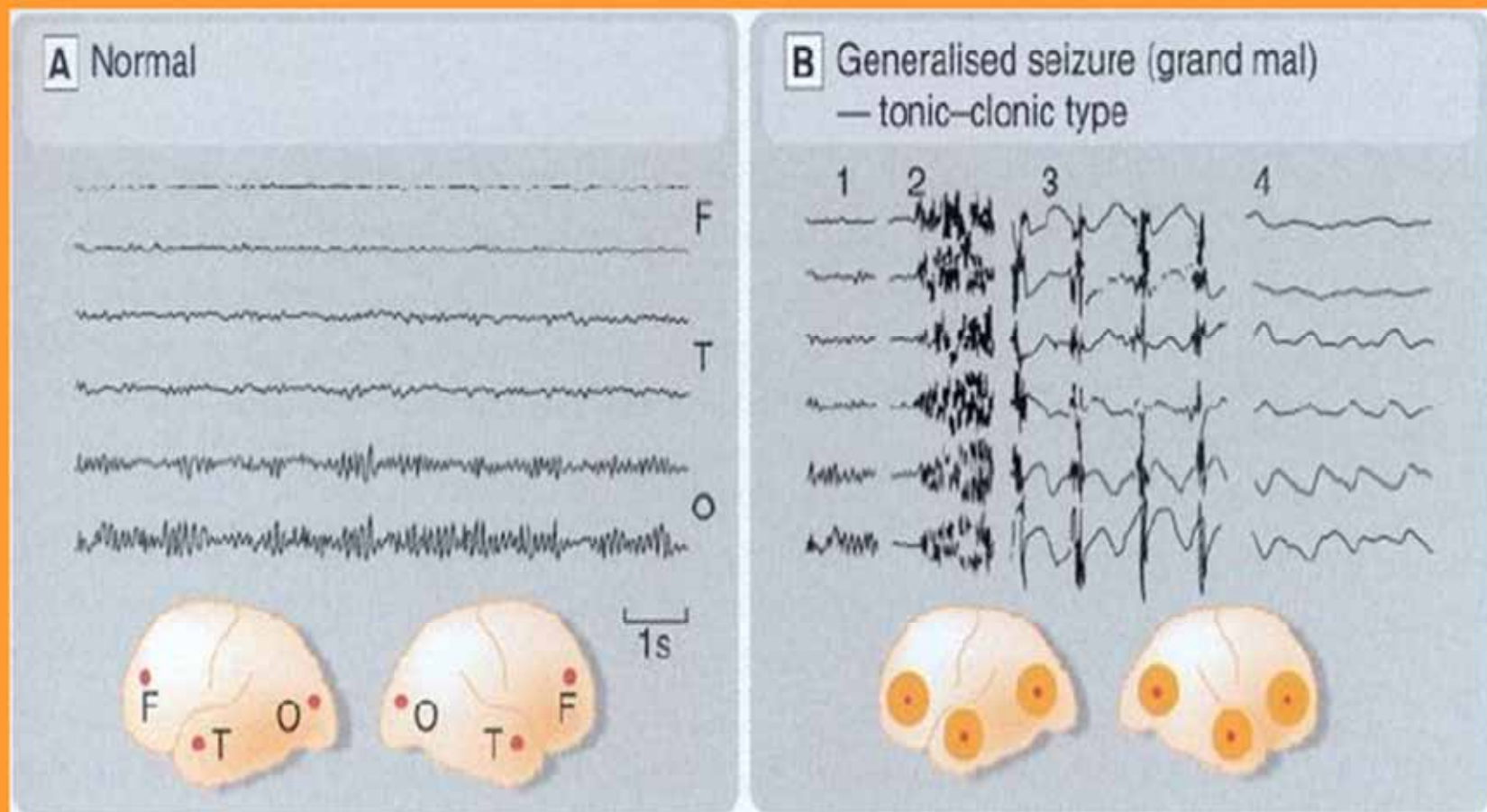
Dr Gérard Emilien
MD, PhD, FRCP (Glasg), FRCP (Edin),
Dip. Clin. Neurol. (UCL)

Agenda

- I - Définition - Classification**
- II - Objectif du Traitement**
- III - Principe de Prescription**
- IV - Médicaments**
Antiépileptiques

• L'épilepsie

- est une pathologie (un syndrome)....
- ... chronique caractérisée par la réurrence de crises non provoquées.
- Cause : altération des certaines fonctions neuronales se traduisant par des décharges paroxysmales dans le cortex cérébral.



Types de crises épileptiques :

• Partielle ou focale

Se développent au départ d'un foyer restreint d'un seul hémisphère cérébral.

On distingue les crises simples partielles et les crises complexes partielles selon que l'état de conscience est conservé ou non

- Manifestations cliniques dépendent de la région d'origine et de la zone de propagation.
- Peut affecter les activités sensorielles (incl. visuelles) ou les activités motrices.
- L'état de conscience est variable et il n'y a pas de souvenir de la crise.

• Crises généralisées

Concernent les deux hémisphères. Peuvent être convulsives ou non-convulsives.

Diverses manifestations allant du 'regard fixe et vague' jusque la crise généralisée tonico-clonique.

- Absences (= petit mal) : surtout chez les enfants; non-convulsives; durée 30 secondes; de quelques une à 100 crises par jour.
- Myocloniques : secousses motrices symétriques des extrémités.
- Toniques caractérisées par des tensions et raideurs des membres, avec éventuellement fractures.
- Atoniques : perte du tonus musculaire général avec chute.
- Tonico-clonique (= grand mal) : débute avec une augmentation de la raideur des membres, suivie de mouvements cloniques. Peuvent être accompagnées de vocalises, cyanose, pleurs, incontinence. Après la crise : fatigue, confusion, sommeil.

Traitement Antiépileptique

- Disparition totale des crises
 - Monothérapie +++
 - Pas d'effets secondaires
 - Vie sociale normale
 - **Choix du traitement fonction de :**
 - Mode d'action
 - Profil pharmacocinétique (métabolites, interactions, dosages...)
 - Formes galéniques
 - Efficacité par rapport au type de crise ou d'épilepsie
 - Effets indésirables (doses dépendants? Tératogénicité? Chroniques?...)
 - Du terrain, du contexte, du médecin
- } OBJECTIFS

Traitement Médicamenteux

- ✓ **Les Antiépileptiques Classiques**
- ✓ **Les Nouveaux Antiépileptiques**

Les Antiépileptiques

AE Classiques

- ✓ Phénobarbital
- ✓ Phénytoïne
- ✓ Ethosuximide
- ✓ Diazepam
- ✓ Carbamazepine
- ✓ Valproate

AE Récents

- ✓ Vigabratine
- ✓ Felbamate
- ✓ Tiagabine
- ✓ Oxcarbazepine
- ✓ Lamotrigine
- ✓ Topiramate
- ✓ Gabapentine
- ✓ Levetiracetam

Mécanismes D'Action des AE Traditionnels

Médicaments	Blocage des canaux sodiques	Potentialisation du GABA	Blocage du Glutamate	Blocage des canaux calciques de type T (Thalamus)
Phénytoïne / fosphénytoïne	++	0	+/-	0
Carbamazépine	++	0	+/-	?
Phénobarbital	+	+	+/-	0
Acide Valproïque	++	+	+/-	+/-
Benzodiazépines	+	++	0	0
Ethosuximide	0	0	0	+

Mécanismes D'Action des Nouveaux AE

Médicaments	Blocage des canaux sodiques	Potentialisation du GABA	Blocage du Glutamate	Blocage des canaux calciques de type T (Thalamus)
Lamotrigine	++	0	+/-	0
Oxcarbazépine	++	0	?	?
Topiramate	+	+	+	?
Felbamate	+	+	++	?
Vigabatrine	?	++	?	?
Tiagabine	?	++	?	?

Stratégie Thérapeutique

1. Abstention de trt?
2. Débuter par une Monothérapie
3. Choix trt en fonction du syndrome épileptique
4. Si inefficacité ou intolérance :
 1. Changer de monothérapie
 2. Mettre en place une bithérapie
5. **Pharmacorésistance**
 - Différent de pharmacodépendance +++
 - **Epilepsie incomplètement contrôlée par un trt médical adapté et bien conduit**
 - **Persistance de crises invalidantes**
 - **Ou épilepsies contrôlées au prix d'effets indésirables inacceptables**
 - **20% de l'ensemble des épilepsies et 50% des épilepsies partielles**

Les Anciens Antiépileptiques

Phénobarbital

- Actif pour toutes les formes d'épilepsie sauf le « petit mal » (absences typiques)
- Efficace +++ (MD: 60-240 mg/d, od-bid; t1/2 = 72-144 h)
- Est un inducteur enzymatique; peut accélérer le métabolisme de plusieurs AEs/Médicaments
- Nombreuses interactions: Surveillance +++
- Développement de tolérance: ↓ l'efficacité
- Risque de recrudescence des crises à l'arrêt du trt
- Effets indésirables : Somnolence, fatigue, dépression, troubles cognitifs, arthrites/ contracture de Dupuytren, hépatites (rare)
- Rarement utilisé de nos jours en 1 ou 2eme intention en EU/USA à cause des risques potentiels de Neurotoxicité

Acide Valproïque DEPAKINE

- Actif sur tous les types de crises
- Bonne tolérance (MD: 500-3000 mg/d, od-bid, TR: 50-100 mg/L; t1/2 = 7-17h)
- Formes LP: 1 prise par jour possible!!
- Peu d'interactions médicamenteuses; N'interfere pas avec les contraceptifs oraux. Mais attention assoc avec Aspirin
- EI : prise de poids parfois importante, perte de cheveux, tremblements, nausées, vomissements, hépatite (rare), tératogène (!!)...

Acide Valproïque DEPAKINE

Classique

Acide valproïque et Valproate de Sodium

Dépakine® cp 200 et 500 mg

Valproate sol. buv. 200 mg/ml;

Dépakine® sirop 57,64 mg/ml

Dépakine Chrono® 500 mg LP

Actif sur **tous** types de crises dont absences et myoclonies

Avec seringue graduée
prescription en mg

Sirop : Conservation après ouverture : 1 mois

Dépakine IV 400 mg

Actif dans les états de mal

Surveillance hépatique pendant les 6 premiers mois, fibrinogène, hémogramme, enzymes pancréatiques

 Chez les patients qui conduisent ou utilisent des machines : Risque de somnolence

Acide Valproïque DEPAKINE

Acide Valproïque et Valproate de sodium

Micropakine® LP 100; 250; 500; 750 et 1000 mg sachet micro granules

en 1 ou 2 prises de préférence au cours du repas

Micropakine forme adaptée à l'enfant :

A mélanger à 1 aliment mou ou liquide (mais pas chaud)

Pas dans un biberon car les granulés peuvent boucher la tétine

Avec des liquides, rincer le verre avec un peu d'eau et la boire

Le mélange doit être avalé immédiatement. Ne pas mâcher les granules

Surveillance hépatique pendant les 6 premiers mois, fibrinogène, hémogramme, enzymes pancréatiques

Ethosuximide ZARONTIN®

Classique

Ethosuximide

Zarontin® sirop 250 mg/c. à café

Antiépileptique spécifique des absences

Indication :

Traitement, en monothérapie ou en association à un autre antiépileptique, des épilepsies généralisées : **absences, crises myocloniques et atoniques**

Souvent associer à un autre AE actif sur les autres types de crise

Mode d'administration :

2 prises : aux repas matin et soir (MD: 500-2000 mg/d, od-bid), t1/2 = 20 – 60h)

quand le contrôle des crises est obtenu : une seule prise / jour est possible car longue demi-vie de l'éthosuximide

Carbamazepine TEGRETOL

- Actif sur tous les types de crises sauf absences typiques (pourrait même l'aggraver)
- Bonne tolérance (SD: 100 mg bid; MD: 400-2000 mg/d, od-qid, t_{1/2} 8-24h)
- Nombreuses interactions médicamenteuses (dont Dextropropoxyphène (DIANTALVIC))
- EI: Sensation de malaise général, lassitude, difficultés de concentration (début de trt) et aussi : réactions cutanées, troubles digestifs, somnolences, vertiges, anomalies des lignées sanguines...

Carbamazépine TEGRETOL

classique

Carbamazépine

Tégréto® 200 mg cp sec.
susp. buv. 1 ml = 20 mg

Tegretol LP 200 et 400 mg
+ génériques

Actif sur tous types de crise **sauf**
absences et myoclonies

Très actif sur crise partielle et CGTC

Poso 10 à 15 mg/kg/j

Possibilité de réaliser un **dosage en routine**
Permet de vérifier l'observance

Hémogramme et
surv. hépatique en
début trt



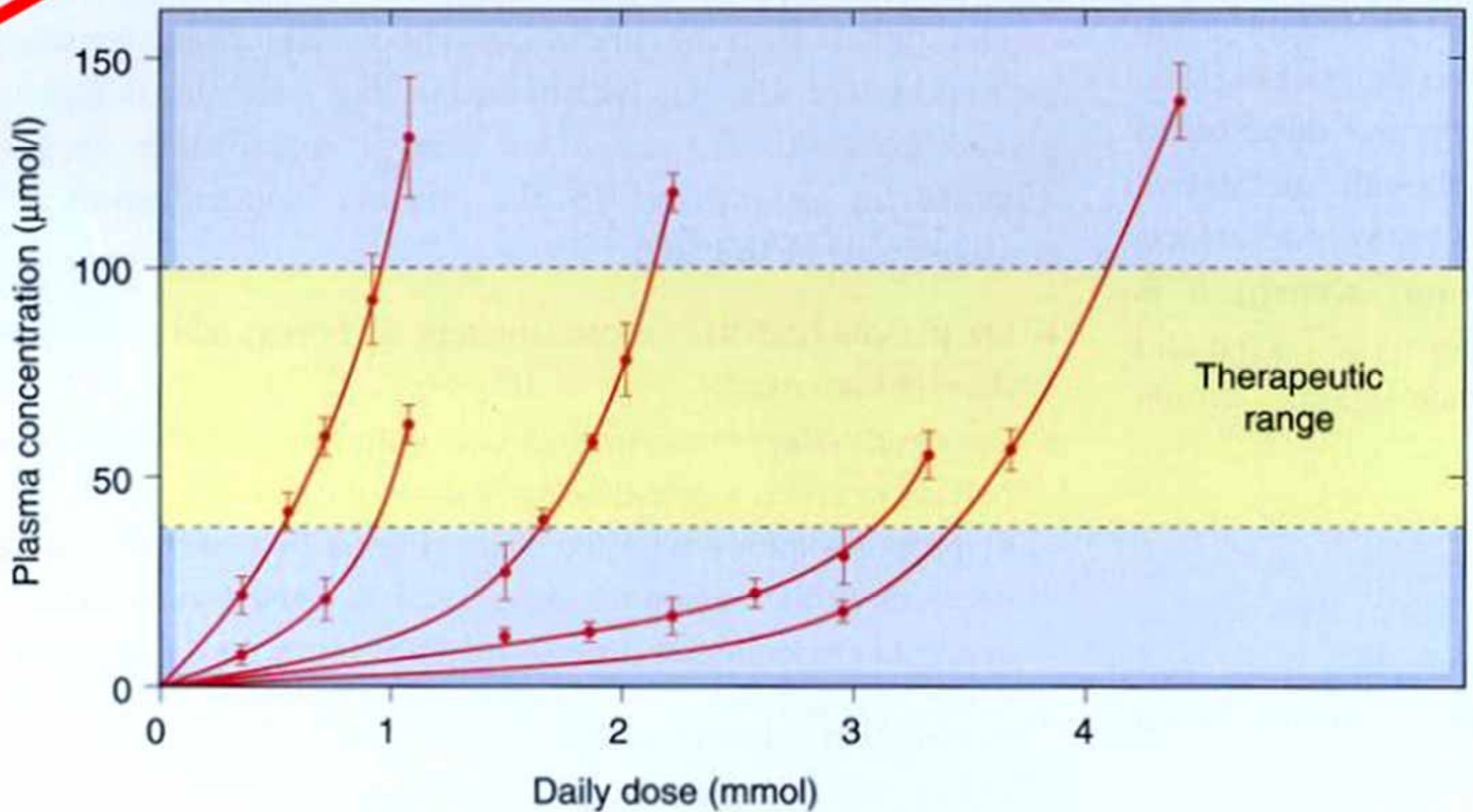
Interaction Carbamazépine / Dextropropoxyphène
=> Surdosage en Carbamazépine

Toxicité cutanée (Erythème multiforme / Syndrome Stevens-Johnson)
Dans pop. Thaïlandaise et Chinoise => Recherche de l'allèle HLA B1502
avant instauration du traitement

Phénitoïne

- Actif pour toutes les formes d'épilepsie sauf le « petit mal » (Absences typiques)
- Efficace en IV pour les états de mal convulsifs
- Marge thérapeutique étroite : Surveillance (MD: 100-700 mg/d, od-bid; TR: 40-80 $\mu\text{mol/L}$; $t_{1/2}$: 9-40h)
- Effets indésirables fréquents : Hypertrophie gingivale, hirsutisme, nausées, vomissements, signes comportementaux, signes cutanés
- Inducteur enzymatique et peut accélérer le métabolisme de nombreux médicaments/AEs
- Nombreuses Interactions médicamenteuses: +++ surveillance
- Difficile à manier
- Rarement utilisé comme 1ere ou 2eme intention à cause de neurotoxicité et profil PK (Cinétique non-linéaire).

Pharmacocinétique de la phénytoïne : Non-linéaire (saturabilité du métabolisme) et variabilité inter-individu



Les Nouveaux Antiépileptiques

Les Nouveaux AE

- Mis sur le marché en 1994 pour les premiers, jusqu'en 2004 pour le dernier.....
- Efficacité au moins comparable aux anciens AE
- Dans l'ensemble mieux tolérés
- Élargissement des moyens thérapeutiques
- Beaucoup moins d'interactions médicamenteuses
+++

Topiramate EPITOMAX®

+ Récent

Topiramate

Epitomax® 15 mg, 25 mg, 50 mg gélule
50 mg, 100 mg, 200 mg cp pelliculé

Poso moyenne de 200
à 400 mg/jour en
2 prises, t_{1/2}: 12-30h

Traitement des épilepsies **généralisées** et **partielles** en Monothérapie,
après échec d'un traitement antérieur ou en association aux autres
traitements antiépileptiques quand ceux-ci sont insuffisamment efficaces

Pour patients qui ont des difficultés à avaler : gélule peut être ouverte et
mélangée dans de la nourriture semi solide.
Le mélange alimentation/médicament doit être immédiatement avalé sans être
mâché. Ne pas le conserver pour une utilisation ultérieure

Peu d'interactions avec les autres AEs
Une perte de poids initiale chez 40% de patients

Lévétiracétam KEPPRA

+ Récent

Actif sur épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire

Lévétiracetam

Keppra® 250 mg et 500 mg cp pellic.
sol. buv. 100mg/ml

100 mg/ml sol à diluer pour perf (Réservé hôpital)
500 mg / flacon

1000-3000 mg/j
en
2 prises / jour.

Sol. Buv. : Conservation 4 mois après ouverture

- ✓ Bonne tolérance ($t_{1/2}$: 7-12 h)
- ✓ Efficacité immédiate : Dose thérapeutique initiale 500 mg x 2 /j
- ✓ Absence d'interactions médicamenteuses (AE, contraceptifs oraux...)
- ✓ Antiépileptique spécial tumeur (n'interfère pas avec chimiothérapie)

E.I. : Céphalées, Somnolence, Irritabilité, Ataxie...

Lamotrigine LAMICTAL

+ Récent

Actif sur **tous** types de crise dont absences et myoclonies

Lamotrigine

Lamictal® cp oro dispersible ou à mâcher 2 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg et 200 mg

Lamicstart 25 et 50 mg

Poso moyenne :
200 à 400 mg/j en 2 prises. t1/2:
14-88 h

SD: 25 mg; 1J/2 en assoc avec Depakine
↑ progressive jusqu'à atteindre la posologie d'entretien
Dose atteinte en 8 semaines

- ✓ Bonne tolérance générale
- ✓ **Absence d'induction enzymatique**
- ✓ Le moins tératogène

Toxicité cutanée (≈ 5%)

Lamotrigine LAMICTAL

Effets des contraceptifs hormonaux sur l'efficacité de la lamotrigine

L'utilisation de contraceptifs hormonaux (éthinyloestradiol/lévonorgestrel 30 µg/150 µg) multiplie environ par 2 la clairance de la lamotrigine
=> ↘ taux de lamotrigine

Après titration, ↗ de la posologie d'entretien de la lamotrigine (jusqu'à 2 fois la dose initiale)

⇒ Réponse thérapeutique maximale

⇒ **Utiliser contraceptifs hormonaux continus**
(Pas de semaine sans prise)

« 1 semaine sans prise de pilule » => ↗ taux de lamotrigine éventuellement associée à des effets indésirables dose-dépendants

Prégabaline LYRICA

- Trt des E. partielles en addition à d'autres AE, lorsque ceux-ci sont insuffisamment efficaces
- PK: $t_{1/2}$: 8-10h; SD: 100-150 mg; MD= 150-600 mg/j bid
- D'autres indications: Douleurs Neuropathiques; Troubles D'anxiété Généralisées
- Somnolence, vertiges, prise de poids

Oxcarbazépine TRILEPTAL®

10-Keto Analogue de CBZ

+ Récent

Oxcarbazépine

Trileptal® cp sec. 150; 300 et 600 mg
susp. buv. 1 ml = 60 mg

Actif sur crise partielle
avec ou sans
généralisation

Traitement de 1ère intention

Dose initiale immédiatement efficace; Moins d'interaction que CBZ. MD: 600-2400 mg/J. t1/2 8-10h

Suspension buvable :

Après ouverture : Conservation pendant un maximum de 7 semaines

Précautions d'emploi : réactions d'hypersensibilité, risque suicidaire, réactions dermatologiques, hyponatrémie(chez pers. âgée) ...

EI fréquents : somnolence, céphalées, vertiges, diplopie, nausées, vomissements et fatigue

CI : IMAO non sélectifs, grossesse

Felbamate TALOXA[®]

+ Récent

Felbamate

Taloxa[®] cp 400 mg, 600 mg
600 mg/5 ml susp. buv.

Réservé au syndrome de
Lennox Gastaut

Pas en 1^{ère} intention
SD: 400 mg/j
MD: 2400-4800 mg/j

Surveillance hématologique rigoureuse



Mortelle

Risque **d'aplasie médullaire** et **hépatotoxicité** sévère
(1/4000 pts)

Evaluation au bout de 2 - 3 mois, si pas d'amélioration clinique majeure
=> Arrêt traitement

Vigabatrine SABRIL®

+ Récent

Les Gabaergiques

Vigabatrine

Sabril® cp sec. 500 mg
sachet 500 mg sol. buv.

Traitement des épilepsies partielles **résistantes**

SD: 250 mg; MD: 2000-4000 mg/j

Lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées; AE de 1 intention pour spasmes infantiles (West Syndrome / Tuberous Sclerosis)



Mise en garde

Toxicité oculaire **irréversible** : rétrécissement concentrique bilatéral du champ visuel + parfois baisse acuité visuelle (40-50% pts)

Surveillance ophtalmologique tous les 3 à 6 mois + examen ophtalmo au moindre signe

=> **Arrêt** du traitement

Principe de Traitement

Épilepsie Généralisée

Épilepsie Généralisée

Acide Valproïque ou Topiramate ou Lamotrigine

Effets indésirables

En cas d'échec,
Vérifier l'observance

Efficacité

Si bonne observance

Poursuite du
traitement

Monothérapie de substitution après une période
transitoire de chevauchement des 2

En cas d'échec, avis spécialisé ± complément
d'investigation : vidéo EEG, EEG de sommeil

Bithérapie

Asso valproate –
lamotrigine mais modalités
de prescription spécifiques

En cas échec (pharmacorésistance), réévaluation en centre spécialisé

Épilepsie Partielle

Épilepsie Partielle

Acide Valproïque ou Lamotrigine ou Carbamazépine ou Oxcarbamazépine ou Kepra

Effets indésirables

En cas d'échec, Vérifier l'observance

Efficacité

Si bonne observance

Poursuite du traitement

Monothérapie de substitution après une période transitoire de chevauchement des 2

En cas d'échec, avis spécialisé ± complément d'investigation : vidéo EEG, EEG de sommeil

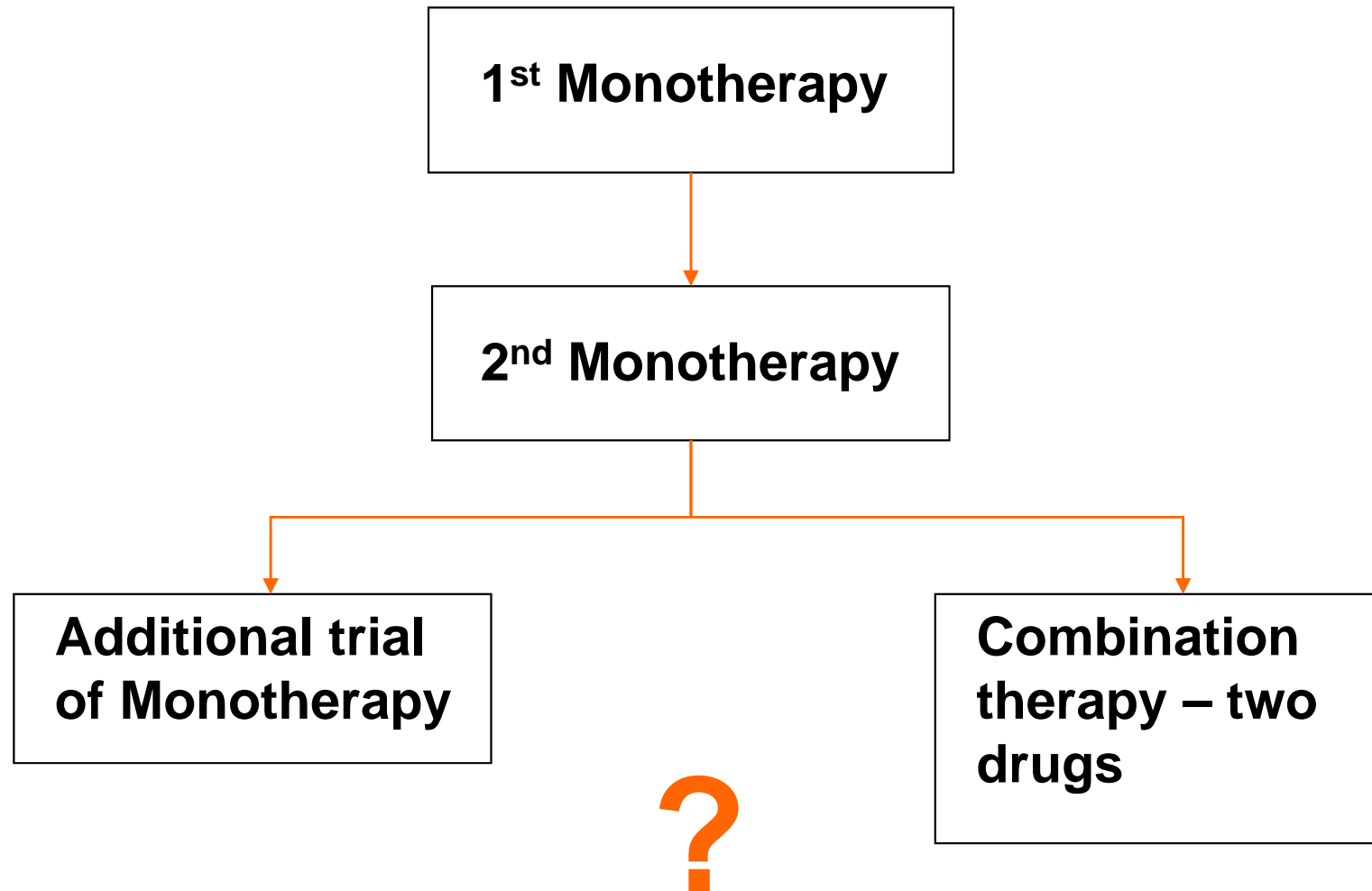
+ Topiramate, Tiagabine, Vigabatrin, Lévétiracetam

Bithérapie

Si foyer épileptogène supposé unique

En cas échec (pharmacorésistance), exploration chirurgicale à discuter

Expert Consensus Guidelines for the Treatment of Epilepsy



Expert Consensus Guidelines for the Treatment of Epilepsy: IGE

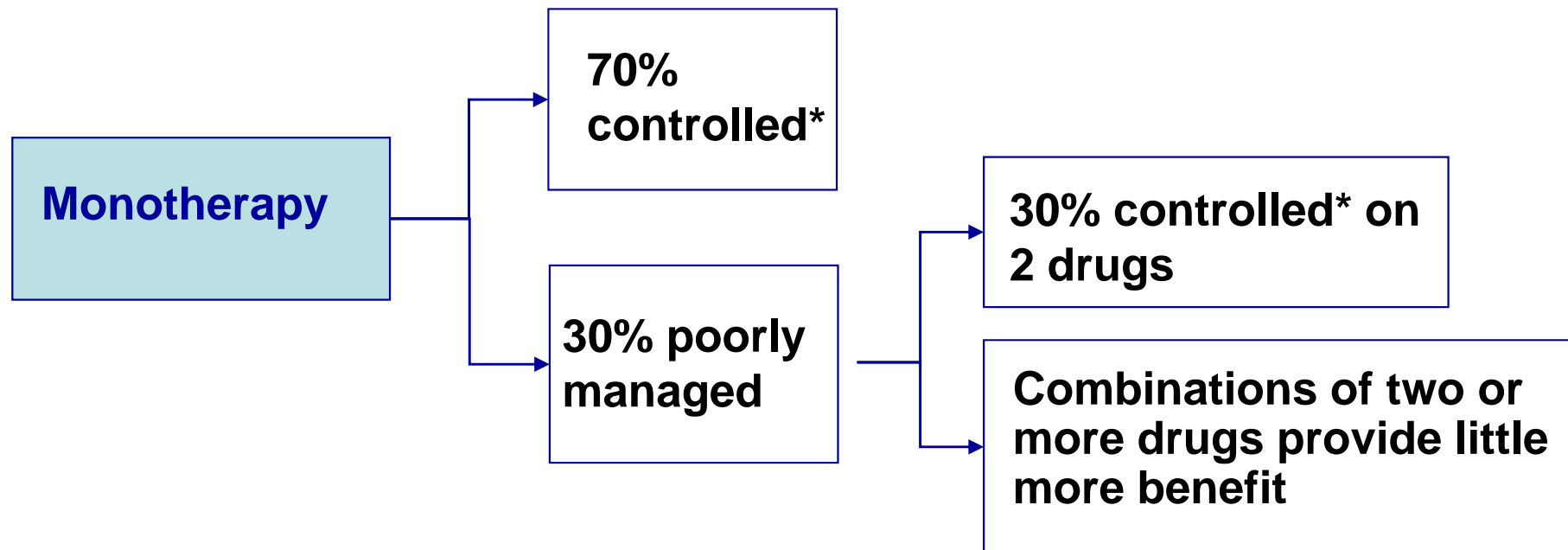
Seizure type	Treatment of choice	Alternate choice
All seizure types	Valproate	
Generalized tonic-clonic	Valproate	Lamotrigine, Topiramate
Absence	Valproate, Ethosuximide	Lamotrigine
Myoclonic	Valproate	Lamotrigine

Expert Consensus Guidelines for the Treatment of Epilepsy: SGE

Seizure type	Treatment of choice	Alternate choice
Generalized tonic-clonic	Valproate	Lamotrigine, Topiramate
Absence	Valproate	Lamotrigine
Myoclonic	Valproate	Lamotrigine
Atypical absence	Valproate	Lamotrigine

AED Response – Established AEDs

- Earlier studies suggested that many patients respond to monotherapy but fewer and fewer patients respond to combination therapy.

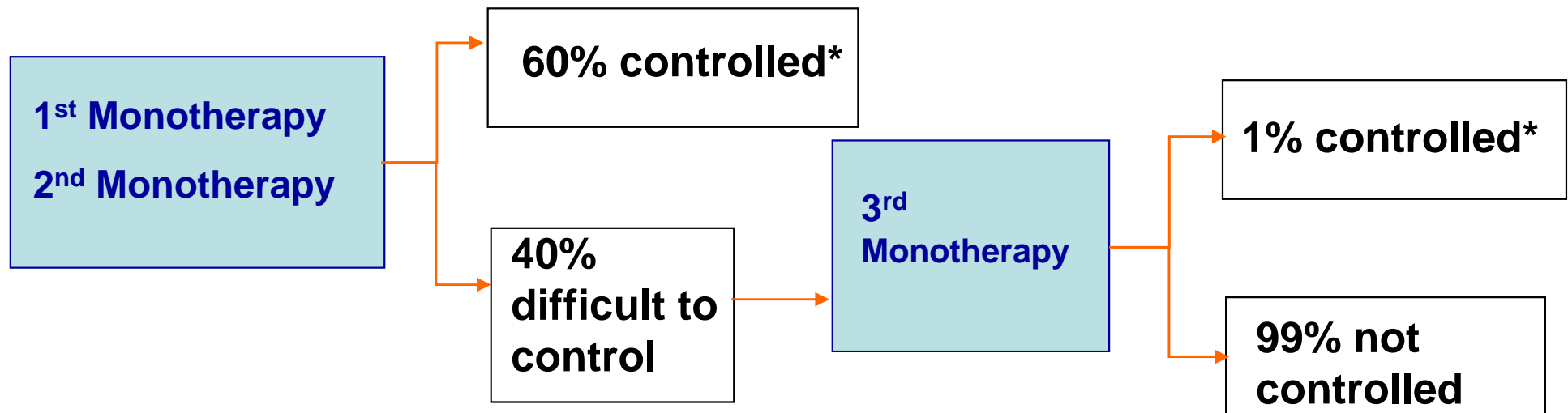


* Controlled was defined as adequately managed but not necessarily seizure-free

AED Response

Newer is Not Always Better

- 525 untreated patients (470 drug-naïve)



*Controlled was defined as seizure-free

- Only 3% were controlled with two AEDs, and none with three.

Antiépileptiques qui peuvent empirer certaines crises

Type de Crises	AEs qui ont démontré de l'efficacité	AEs qui peuvent empirer certaines crises
Absences	Acetazolamide, clobazam, clonazepam, lamotrigine, levetiracetam, phenobarbital, topiramate, valproate	Carbamazepine , gabapentin, oxcarbazepine, tiagabine, vigabatrin
Crises Myocliniques	Clobazam, clonazepam, lamotrigine, levetiracetam, phenobarbital, piracetam, topiramate, valproate	Carbamazepine , gabapentin, oxcarbazepine, phenytoin , tiagabine, vigabatrin
Absence Atypiques, Crises Toniques et Atoniques	Acetazolamide, clobazam, clonazepam, lamotrigine, levetiracetam, phenobarbital, phenytoin, primidone, topiramate, valproate, zonisamine	Carbamazepine , gabapentin, oxcarbazepine, tiagabine, vigabatrin

Interactions Médicamenteuses

Effets Secondaires Indésirables

Interactions PK entre AEs

(Modifications de Concentration Plasmatiques)

		EXISTING	AED			
		PB	PHT	CBZ	CZP	VPA
ADDED	PB	AI	PHT ↑↓	CBZ ↓	CZP ↑	VPA ↓
AED	PHT	PB ↑	AI	CBZ ↓	CZP ↓	VPA ↓
	CBZ	↔	PHT ↑↓	AI	CZP ↓	VPA ↓
	CZP	NA	PHT ↑↓	CBZ ↓	-----	NA
	VPA	PB ↑	PHT ↑↓	CBZ-E ↑	NA	-----
	LTG	↔	↔	↔	NA	↔

Carbamazepine Epoxide (CBZ-E) plasma Concentrations / VPA

- Interactions qui ↑ CBZ-E peuvent conduire à des effets cliniques importants.
- CBZ-E peut contribuer non seulement à l'efficacité mais aussi à la toxicité
- La concentration de CBZ peut être quadruplé chez certains patients par VPA.

Effets Indésirables

- **Lamotrigine - not indicated for use in patients below the age of 16 years.**
 - Rash is reported in 0.3% of adults and in 0.8% of children¹
- **Topiramate**
 - Cases of secondary angle closure glaucoma have been reported in pediatric and adult populations. If left untreated, serious sequelae, including permanent vision loss, may occur.²
- **Levetiracetam**
 - Cognitive and behavioral adverse events³

1. Lamotrigine prescribing information
2. Topiramate prescribing information
3. Levetiracetam prescribing information

LAMOTRIGINE ET EFFETS INDESIRABLES CUTANES GRAVES

- Il existe une forte corrélation entre toxicité et des doses élevées initiales, une ↑ de posologie trop rapide et l'ASSOCIATION AVEC LE VALPROATE (DEPAKINE) (le syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse toxique épidermique (syndrome de Lyell))

CONCLUSION

- Parfait contrôle des crises sans effets secondaires
- Diagnostic certain de l'épilepsie
- Données hématologiques/biologiques de base doit être effectué avant l'initiation de traitement pharmacologique
- Début de thérapie avec un seul médicament (MONOTHERAPIE)
- Début de traitement avec une dose initiale faible avec titration progressive tenant compte de l'efficacité et des effets indésirables.
- Une bithérapie n'est envisageable seulement quand au moins 3 AEs de première ligne n'ont pas pu contrôler les crises.
- Les patients doivent être entièrement conseillés sur le but, rôle, risque et logistiques du traitement.

Merci de votre attention