



LES ANTIEPILEPTIQUES

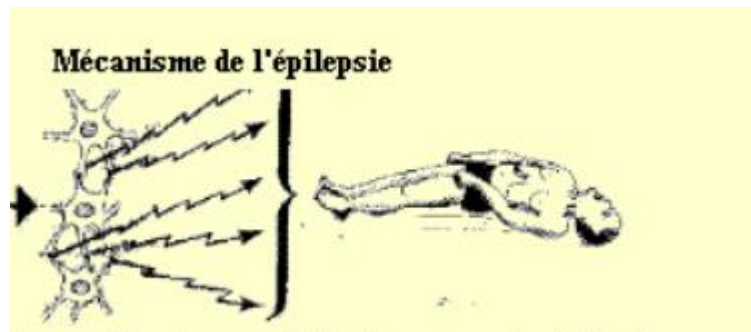
De la pathophysiologie aux traitements

- ❑ Cour pharmacologie 3^{ème} année
- ❑ Maedi 04 Mars 2025

EPILEPSIE VS CRISES ÉPILEPTIQUES

Epilepsie : une récurrence de **crises épileptiques**.

Crise épileptique : Symptômes transitoires causés par des décharges excessives ou synchrones d'une population de neurones

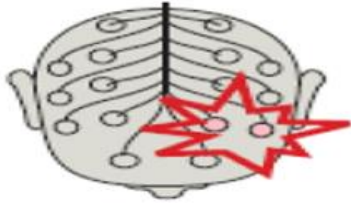


Etat de mal épileptique

TYPES D

En pratique, dans le cadre d'une épilepsie convulsive généralisée :

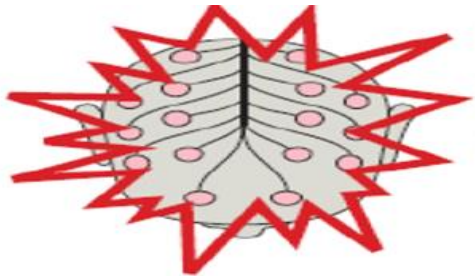
EME dès la constatation de **trois crises successives sans reprise de conscience** ou lorsqu'une **activité convulsive** continue se prolonge au delà de **5 minutes**.



**Crises partielles
(focales)**

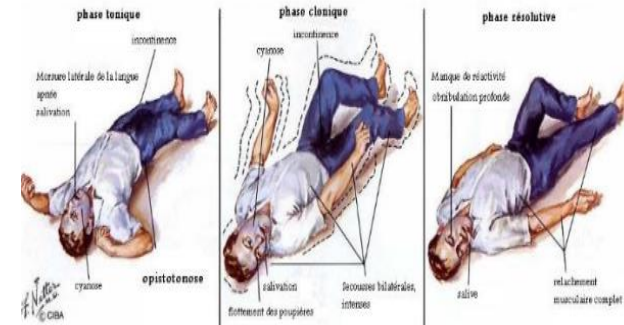
**simples
(Conscient)**

**complexes
(perte de conscience)**



Crises généralisées

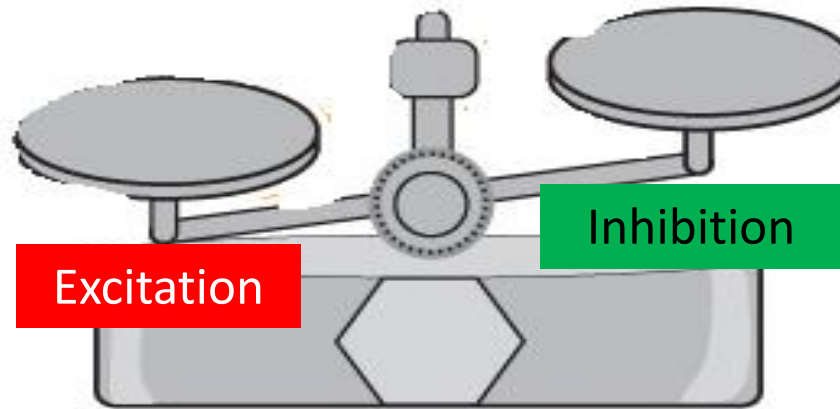
**Absences
Généralisées
« Petit mal »**



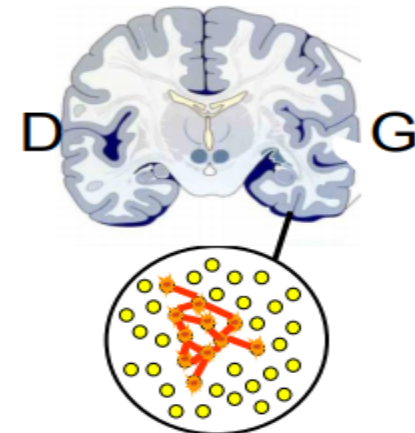
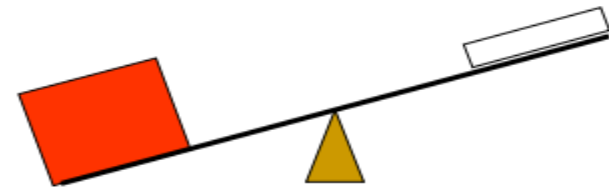
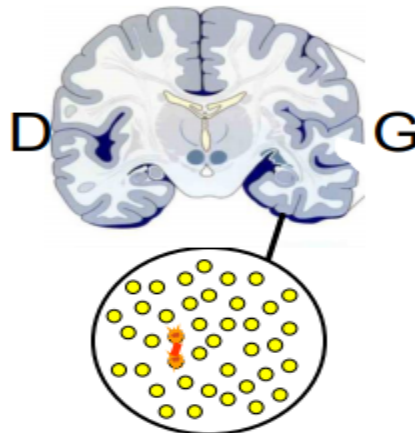
**Crises
Tonicocloniques
« Grand mal »**

NEUROBIOLOGIE DE LA CRISE ÉPILEPTIQUE

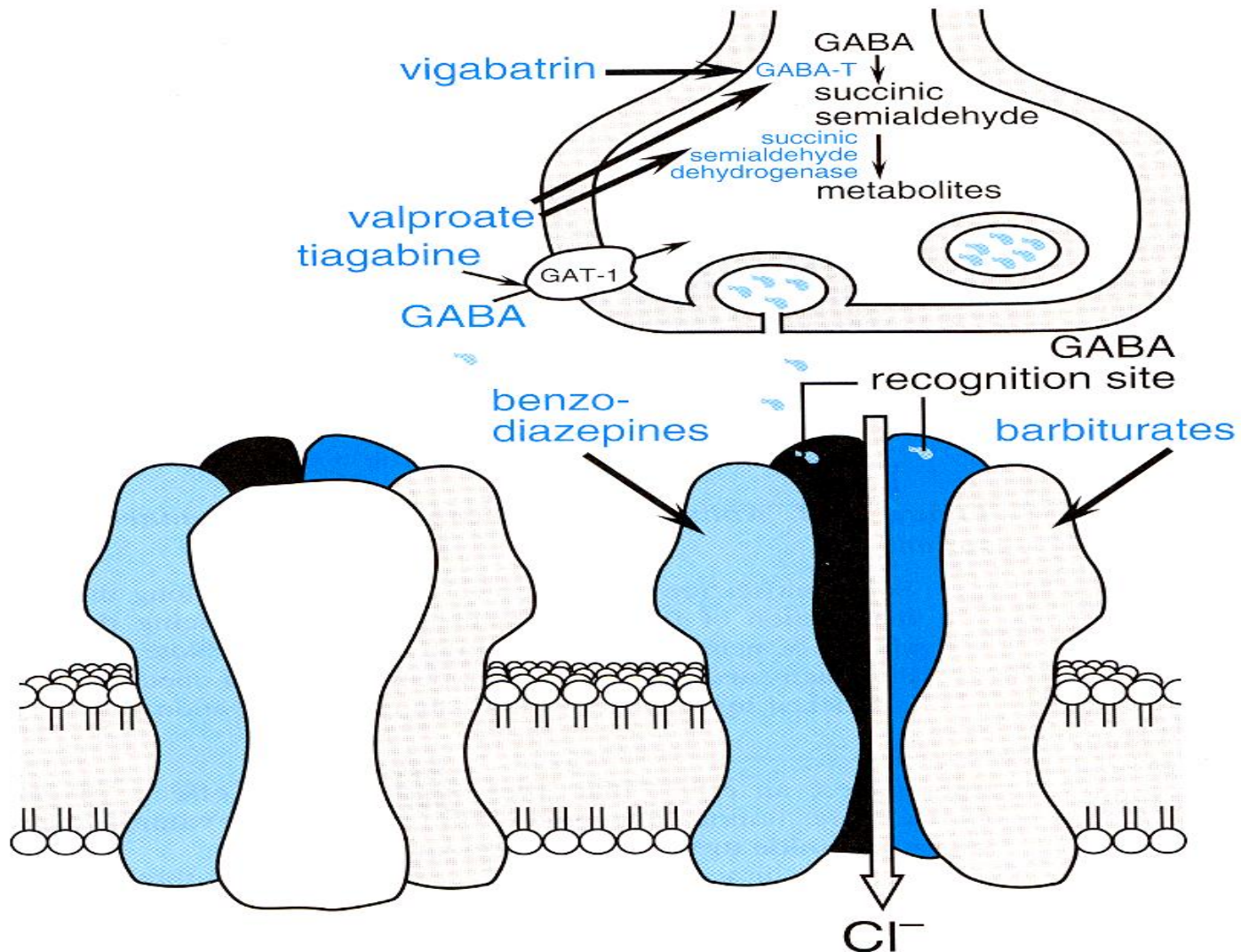
Glutamate
Aspartate
Canaux Na
Canaux Ca



GABA



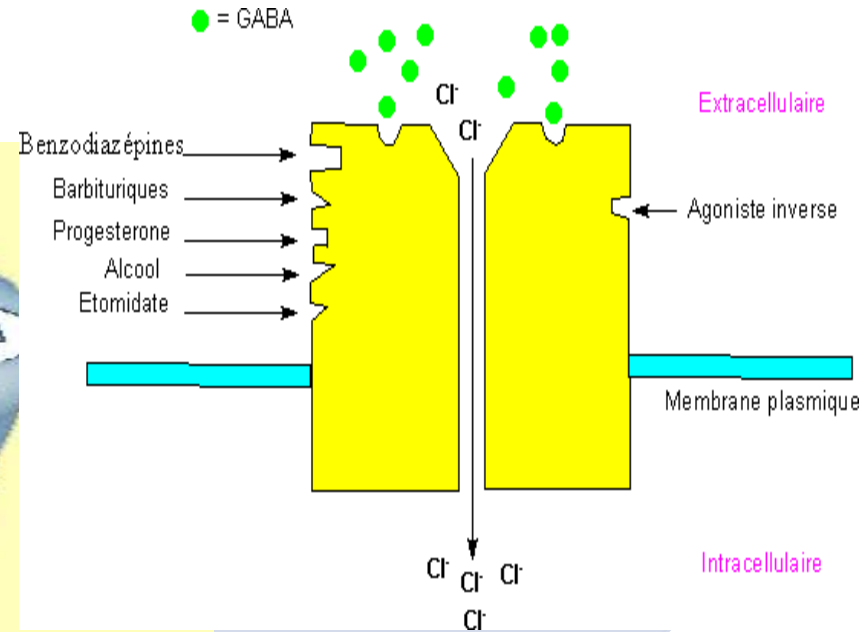
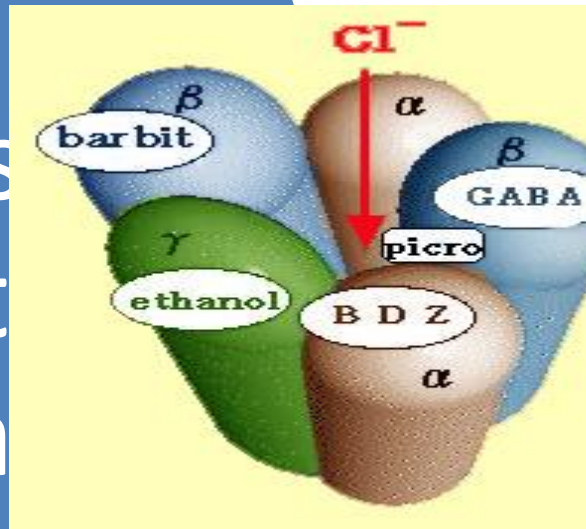
METABOLISME DU GABA



Récepteur et action GABA

les
récept
cana

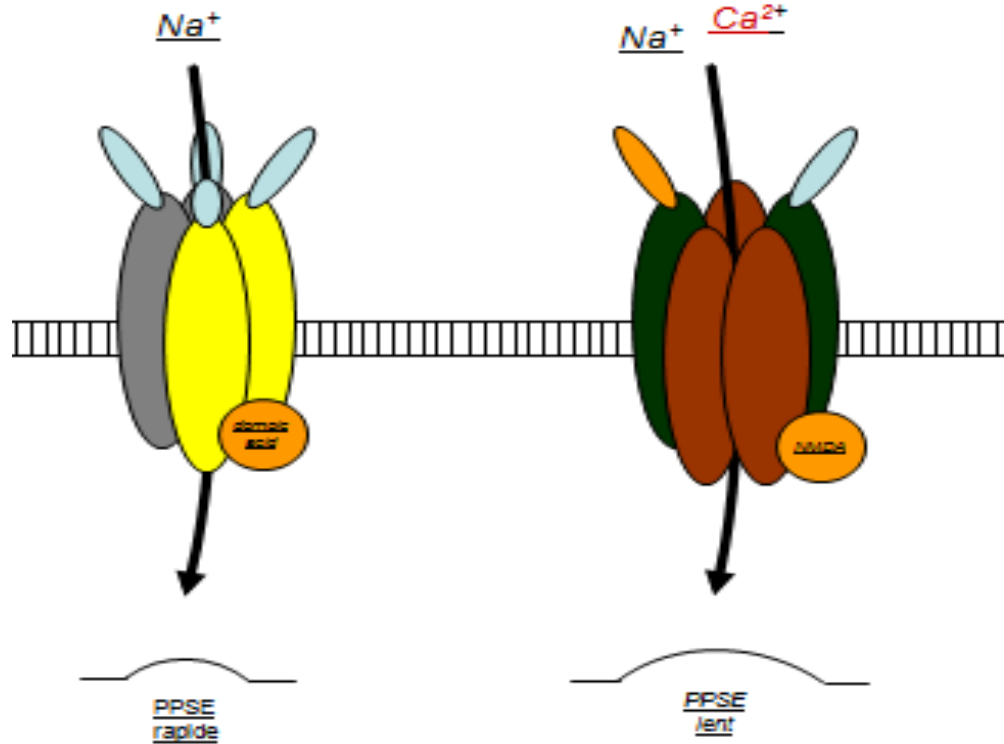
GABA-A



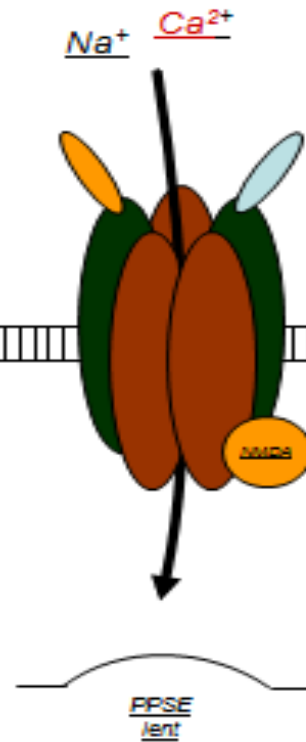
Site GABA
 $\neq$
site bendodiazépine
 $\neq$
site barbiturique

RECEPTEURS GLUTAMATE /ASPARTATE

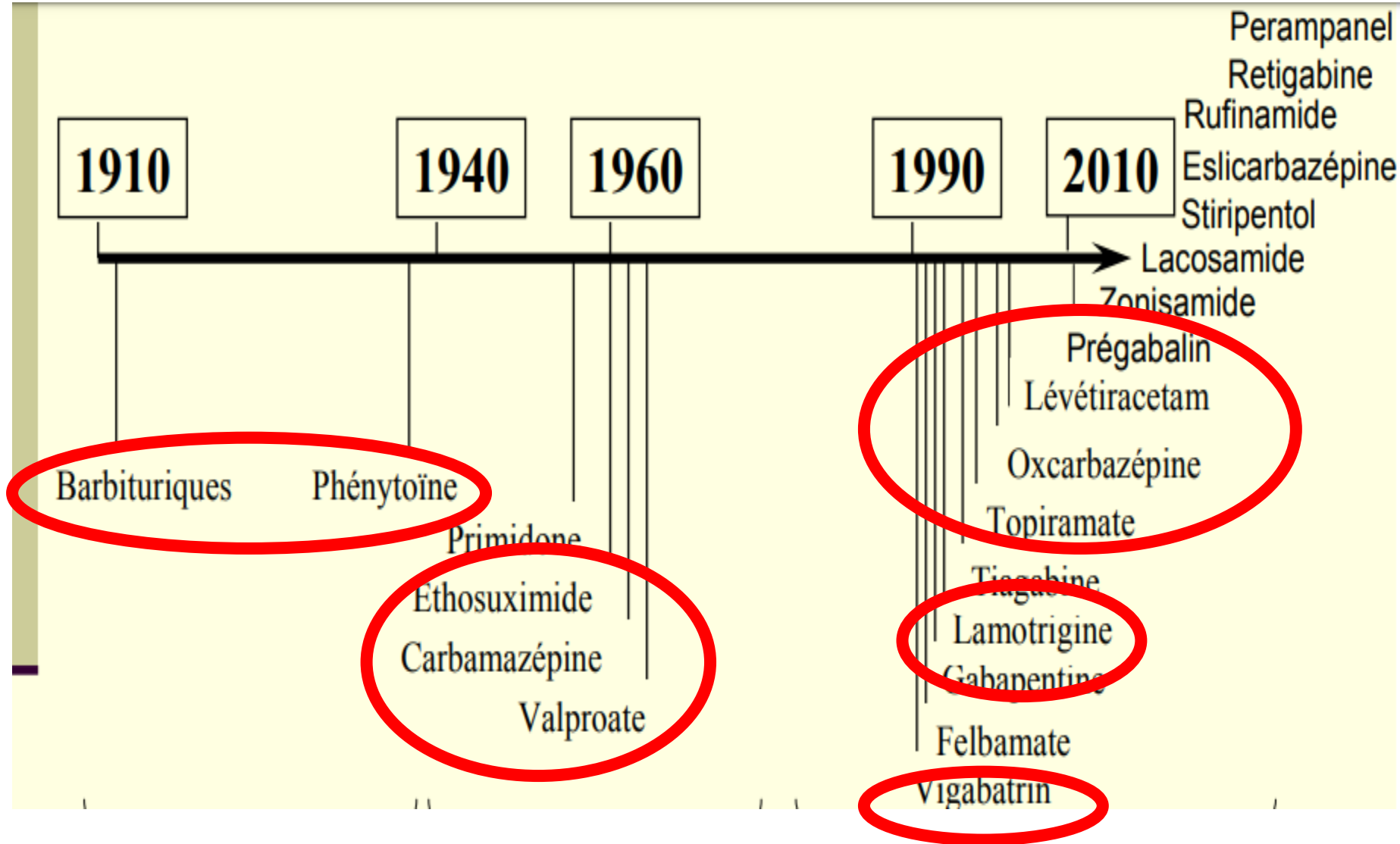
AMPA/kainate



NMDA



LES ANTIEPILEPTIQUES : présentation



MECANISME D'ACTION

Gabapentine ?
Prégabaline ?

- acide valproïque
- phénytoïne
- Carbamazépine
- Oxcarbazépine
- lamotrigine

lévétiracetam

GABA
transaminase

vigabatrine

R. GABA-A

R. NMDA

R. AMPA

topiramate

éthosuximide

- phénobarbital
- benzodiazépines

Cl⁻

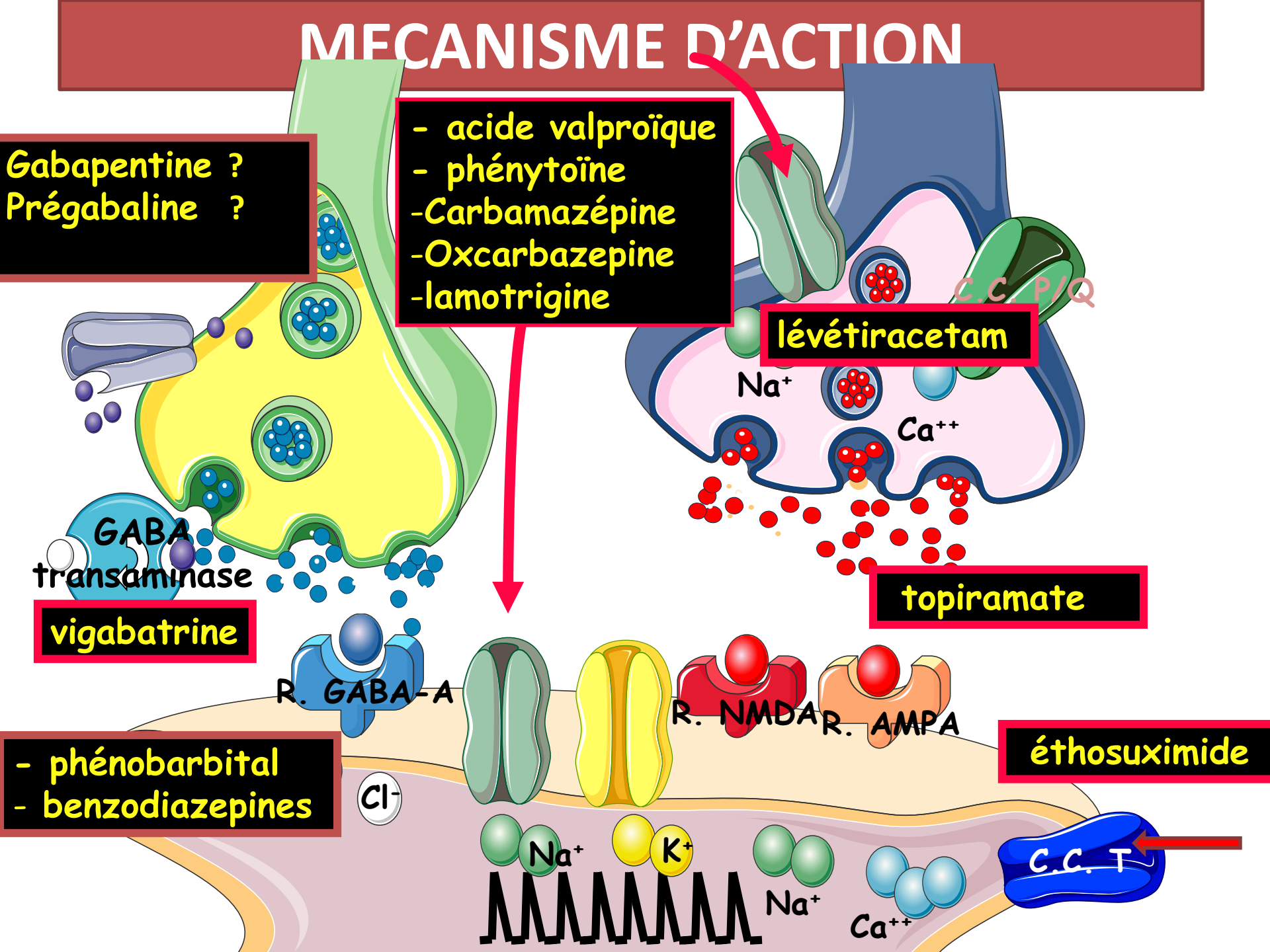
Na⁺

K⁺

Na⁺

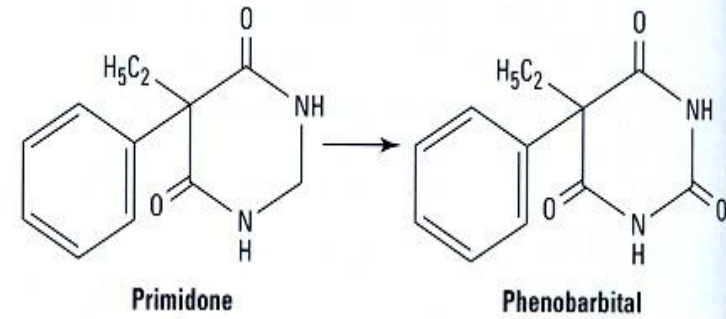
Ca⁺⁺

C.C. T



LES ANTIÉPILEPTIQUES TRADITIONNELS

Phénobarbital et Primidone



- actif pour toute les formes (crises partielles, crises généralisées), sauf absence (petit mal).
- Index thérapeutique étroit (**toxidermies**)
- **Inducteur enzymatique**
- Développement de tolérance: l'efficacité ---
- Rarement utilisé de nos jours en 1 ou 2eme intention en EU/USA



(Syndrome de stevens jhonson/ LYELL)



Figure 1: Shows redness and crusting of the lips with erythematous purpuric macular lesions involving the neck.



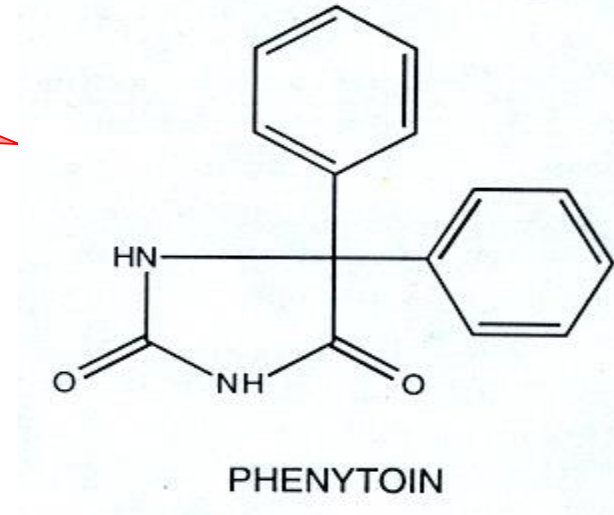
Les antiépileptiques classiques

La Phénytoïne

- Actif sur tous types de crise **sauf** absences
- **Antiarythmique**
- **Douleur neuropathique**

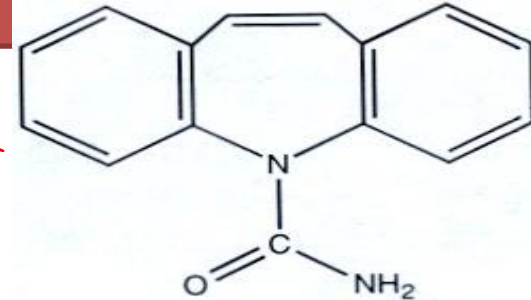
– la Phénytoïne induit le cytP450 (**inducteur enzymatique**)

-hypertrophie gingivale, hirsutisme



LES ANTIÉPILEPTIQUES TRADITIONNELS

Carbamazépine



CARBAMAZEPINE

- actif pour toutes les formes (crises partielles, crises généralisées),
sauf absence (petit mal).

- Psychoisoleptique

- Douleur neuropathique



www.pharmnet-dz.com

- Inducteur métabolique microsomial puissant

- neurotoxicité



www.pharmnet-dz.com

Les antiépileptiques classiques

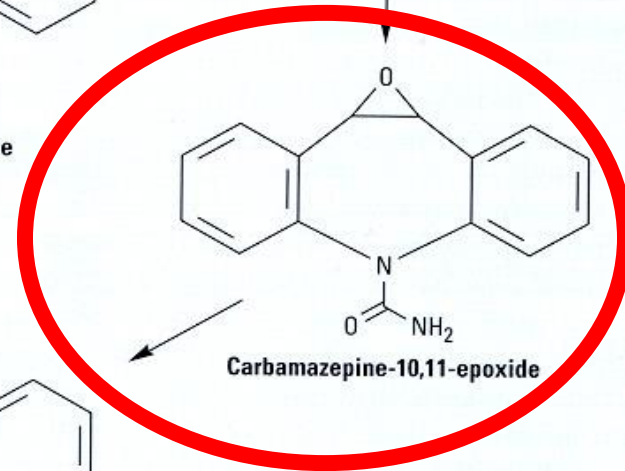
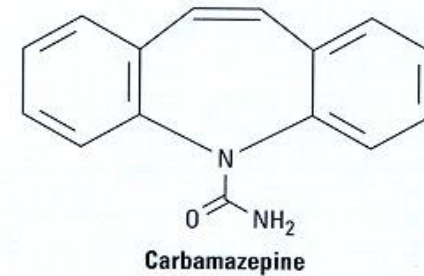
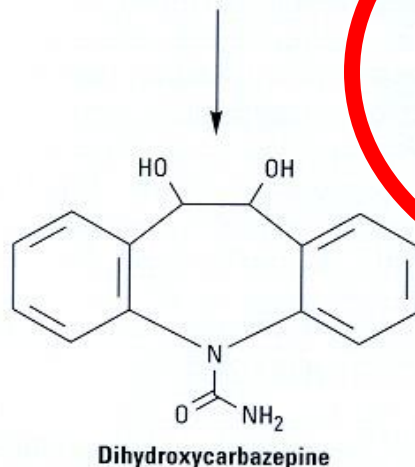
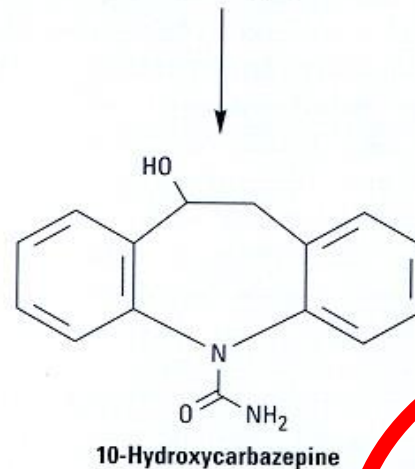
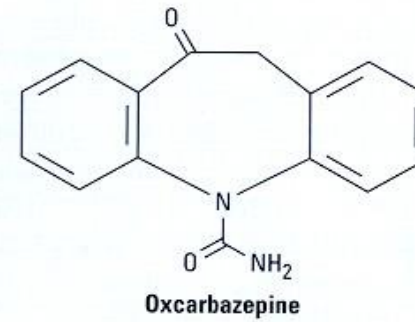
Nouveau

L'Oxcarbazépine

L'Oxcarbazépine (analogue de la Carbamazépine) a des propriétés thérapeutiques semblables à la Carbamazépine mais son effet inducteur enzymatique est moindre et

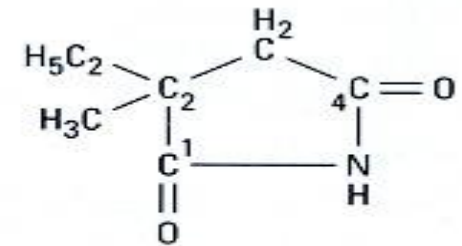
→ beaucoup moins de problèmes d'interactions médicamenteuses.

→ L'époxyde Carbamazépine serait **neurotoxique**.
L'Oxcarbamazépine n'est pas métabolisée en époxyde.



Les antiépileptiques classiques

Ethosuximide



Ethosuximide

Antiépileptique spécifique des absences

Surveiller hémogramme,
fonction rénale et hépatique



Les antiépileptiques classiques

L'acide valproïque

classique

Acide valproïque et valproate de sodium

Dépakine® cp 200 et 500 mg

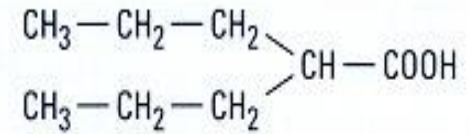
Valproate sol. buv. 200 mg/ml;

Dépakine® sirop 57,64 mg/ml

Dépakine Chrono® 500 mg LP

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

Dépakine IV 400 mg



Valproic acid

Psychoisoleptique

antimigraineux

Particularité pharmacocinétique :

☀ Inhibiteur enzymatique

☀ **TERATOGENE +++++**

Fente labio-palatine = bec de lièvre



**DÉPAKINE® + GROSSESSE
= INTERDIT**

Ne pas utiliser chez les filles,
adolescentes, femmes en âge de
procréer ou enceintes, sauf en cas
d'échec des autres traitements.



**DÉPAKINE® + GROSSESSE
= INTERDIT**

**Ne pas utiliser chez les filles,
adolescentes, femmes en âge de
procréer ou enceintes, sauf en cas
d'échec des autres traitements.**



ANDSOIR/3 DÉPAKINE : UN SCANDALE SANITAIRE ?

Benzodiazépines antiépileptiques

classique

Actif sur tous types de crise dont absences et myoclonies
Et l'état de mal épileptique

Diazepam

Valium® injectable 2 ml = 10 mg
IV (ou IM)

Seule l'injectable à l'AMM

Clonazepam

Rivotril® cp quadrisécable 2 mg
goutte buvables 0.25% (0.1 mg/ goutte)

injectable 1 ml = 1 mg IV ou IM



1- ANXIOLYTIQUE



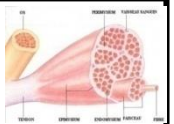
2- HYPNOTIQUE



3- ANTICONVULSIVANTE



4- MYORELAXANTE



Les nouveaux antiépileptique



Lamotrigine

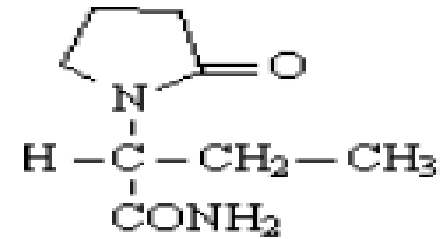


- Tous types d'épilepsie
- (psychoisoleptique)

- !! Si associé au valproate : Réduire la dose de moitié: IAM+++
- (toxidermies)

Les nouveaux antiépileptique

Lévétiracétam



Lévétiracétam

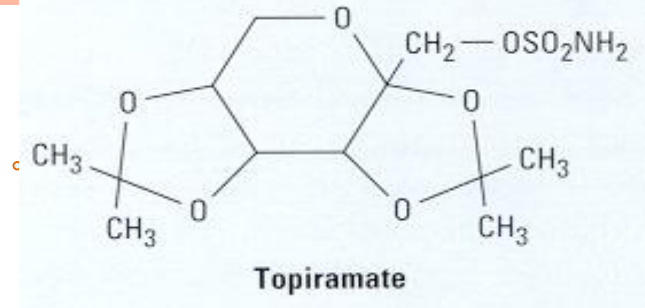
(AMM partielle et CGTC)

Antiépileptique spécial tumeur (n'interfère pas avec chimiothérapie)

Note : dose maximale 3000mg/jr: 10000da/ mois

Les nouveaux antiépileptique

Topiramate



(AMM partielle et CGTC)

migraine

• **Faible inducteur enzymatique**

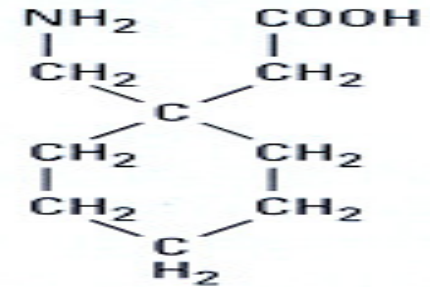
Les nouveaux antiépileptique

Gabapentine

Gabapentine

Neurontin® gél. 100; 300 et 400 mg
cp 600 et 800 mg

+ Génériques



Gabapentin

(AMM partielle)

Douleurs neuropathique

- ✓ Bonne tolérance générale
- ✓ Absence d'induction enzymatique
- ✓ Absence d'interactions significatives

Les nouveaux antiépileptique

Prégabaline



(AMM partielle)

Douleurs neuropathique

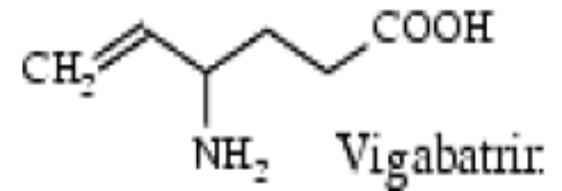
TAG

- ✓ Bonne tolérance générale
- ✓ Absence d'induction enzymatique
- ✓ Absence d'interactions significatives

Les nouveaux antiépileptique

(Sabril®)

Vigabatrine



(AMM partielle)



Mise en garde

Toxicité oculaire **irréversible** : rétrécissement concentrique bilatéral du champ visuel + parfois baisse acuité visuelle

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

=> **Arrêt** du traitement

▪ (dernier recours)

critères choix antiépileptique

Medt	Généralisée		Partielle
	TCG	Abs	
Acide valproïque	Oui	Oui	Oui
carbamazépine	Oui	Non	Oui
phenytoïne	Oui	Non	Oui
phenobarbital	Oui	Non	Oui
ethosuximide	Non	Oui	non
lamotrigine	Oui	Oui	Oui
topiramate	Oui	Non	Oui
levetiracetam	Oui	Non	Oui
gabapentine	Non	Non	Oui
prégabalin	Non	Non	Oui
oxcarbazépine	Non	Non	oui
vigabatrine	Non	Non	oui

	Posologie antiépileptique	IM	Précautions d'emploi
CARBAMAZÉPINE TEGRETOL® TEGRETOL® LP	Cp à 200 mg Cp LP à 200 ou 400 mg En 2 ou 3 prises dans la journée Pendant ou après le repas	Erythromycine, Li, Isoniazide, Contraceptifs oraux Inducteur enzymatique	MT étroite => + surveillance par NFS + bilan hépatique complet + ionogramme (natrémie) + dosages plasmatiques
OXCARBAZÉPINE TRILEPTAL®	Effet thérapeutique entre 600mg/j et 2400mg/j	Contraceptifs oraux Inducteur enzymatique	- Somnolence + vertiges Surveillance + Natrémie
PHENYTOÏNE DI-HYDAN® po DILANTIN® IV FOSPHENYTOÏNE PRODILANTIN® VP	<u>Adultes :</u> 2-6 mg/kg/j en 1 ou 2 prises <u>Enfants :</u> 3 à 8mg/kg/j en 1 ou 2 prises	Cimétidine Cytotoxiques Sulfamides ATB Contraceptifs oraux Inducteur enzymatique	- Hyperplasie gingivale irréversible - Sédation +++ - TD - Troubles cutanés - Troubles neurologiques => ataxie, dyskinésie, syndrome cérébelleux irréversible Surveillance + NFS + état des gencives + phénytoïnémie (concentration de phénytoïne dans le sang)
LAMOTRIGINE LAMICTAL®	<u>Dose efficace moyenne :</u> 75-100 mg/j ↑ par palier de 25 mg tous les 15 jours pour éviter l'apparition du syndrome de Lyell	Acide Valproïque Contraceptifs oraux	- Troubles cutanés sévères +++ : éruption cutanée maculopapuleuse, syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson (nécrolyses épidermiques toxiques) => arrêt immédiat du traitement - DRESS = drug rash with eosinophilia and systemic syndrom => réaction d'hypersensibilité médicamenteuse Utilisation autorisée au cours de la grossesse car c'est l'antiépileptique le moins tératogène pour le fœtus

GABAPENTINE NEURONTIN®	<u>Initiation :</u> J1 : 300 mg 1/j J2 : 300 mg 2/j J3 : 300 mg 3/j <u>Dose efficace :</u> 900-3600mg/j Répartie en 3 prises/j Arrêt progressif	Opiïdes => risque de dépression respiratoire ++ chez les sujets âgés	- Vertiges, asthénie, somnolence, céphalées - TD Surveillance + CI créat pour adaptation des posologies
PREGABALINE LYRICA®	<u>Initiation :</u> 150 mg/j en 2-3 prises <u>Poursuite :</u> 2 ^{ème} semaine de traitement 300 mg/j <u>Dose max :</u> 600 mg/j	Alcool ↑ sédation	- Prise de poids - Troubles psychiatriques : euphorie, confusion, irritabilité - Troubles neurologiques : sédation, troubles mnésiques, ataxie - Diplopie - ↓ libido, troubles de l'érection - Syndrome de sevrage possible à l'arrêt du traitement => prévenir le patient - Risque de mésusage, d'abus médicamenteux et de dépendance Surveillance + CI créat pour adaptation des posologies
ETHOSUXIMIDE ZARONTIN®	<u>Adultes :</u> 20mg/kg/j <u>Enfants :</u> 20-30 mg/kg/j En 2 prises au cours des repas NB : bien rincer le godet doseur après administration	Millepertuis Carbamazépine	- Diminution de l'appétit et amaigrissement - TD - Troubles cutanés => rash ++ - Troubles hépatique, hématologiques et neurologiques rares - Troubles de la coordination, somnolence, céphalées, vertiges => peuvent perturber l'apprentissage scolaire chez l'enfant MT étroite => + surveillance NFS + bilan hépatique + dosages plasmatiques
LEVETIRACETAM KEPPRA®	<u>Monothérapie :</u> - Initiation 250 mg 2x/j - Dose max 1500 mg 2x/j ↑ par palier de 500 mg toutes les 2 semaines <u>Association :</u> - Initiation 500 mg 2x/j - Dose max 1500 mg 2x/j Arrêt progressif	Méthotrexate	- TD - Troubles neurologiques : somnolence, vertiges - Troubles cognitifs et comportementaux Surveillance + CI créat pour adaptation des posologies

VALPROATE DE SODIUM DÉPAKINE® VALPROMIDE DÉPAMIDE®	<u>Adultes :</u> 20-30 mg/kg/j <u>Enfants :</u> 30 mg/kg/j Minimum 2 prises/j au cours des repas Instauration et arrêt progressifs	Lamotrigine Phénytoïne Méfloquine Millepertuis	TERATOGENES - Tremblements d'attitude - Réactions cutanés, alopecie réversible - Augmentation de l'appétit conduisant à une prise de poids très fréquente (= 4kg) => recommander la consultation d'une diététicienne pour un régime alimentaire adapté + pratique d'une activité physique régulière MT étroite => + surveillance NFS (thrombopénie, agranulocytose) + bilan hépatique dans les 6 premiers mois (hépatites, pancréatites) + Dépakinémie Prescription : - initiale par neurologue, pédiatre ou neuro-psychiatre - renouvellement autorisé par le médecin de ville pendant 1 an - Femme en âge de procréer => information de la patiente et signature d'un accord de soins qui conditionne la délivrance
VIGABATRINE SABRIL®	<u>Dose efficace</u> 2-3g/j ↑ par palier de 0,5g/semaine		Toxicité oculaire irréversible le plus souvent : rétrécissement du champ visuel et diplopie => signes devant conduire à un arrêt immédiat du traitement Troubles de l'équilibre Somnolence, céphalées Surveillance + CI créat pour adaptation des posologies + ophtalmologique : avant la mise en place du traitement puis contrôle tous les 3 à 6 mois

PHÉNOBARBITAL GARDÉNAL®	<u>Dose efficace :</u> 200 à 400 mg/j En 1 prise/j, de préférence au coucher Instauration et arrêt progressifs	Ifosfamide = HOLOXAN® (anti-cancéreux) Inducteur enzymatique	TÉRATOGENE - Troubles ostéo-articulaires (carence vit D) : rachitisme, ostéomalacie, algodystrophie - Toxicité cardiaque - Sédation => atténuée par l'association de caféine dans ALEPSAL® - Confusion chez le sujet âgé, agitation chez l'enfant - Troubles cutanés : syndrome de Lyell - Anémie mégaloblastique par carence en folates (vit B9) Surveillance + dosage 15j après la première prise car MT étroite = barbitémie + enfants : ttt longs peuvent nécessiter une supplémentation en vit B9 et vit D
DIAZÉPAM VALIUM® CLONAZÉPAM RIVOTRIL® CLOBAZAM URBANYL®	<u>Diazépam</u> Traitement court des crises convulsives 20-40 mg/j <u>Clonazépam</u> Dose d'entretien : 0,05-0,1 mg/kg/j <u>Clobazam</u> Dose d'entretien : 0,5 mg/kg/j	Alcool ↑ sédation	- Sédation : somnolence, ataxie - Dépression respiratoire - Troubles du comportement, amnésie - Dépendance physique et psychique avec phénomène de tolérance : syndrome de sevrage lors d'un arrêt brutal => ↓ progressive des doses NB Clonazépam = assimilé stupéfiant => prescription initiale réservée aux neurologues et pédiatres, pour 12 semaines max
TOPIRAMATE EPITOMAX®	<u>Dose initiale</u> 25 mg le soir pendant 1 semaine ↑ par palier 25-50 mg/semaine en 2 prises <u>Dose efficace</u> 100-200 mg/j En 2 prises <u>Dose max</u> 500 mg/j En 2 prises	Contraceptifs oraux Inducteur enzymatique	- Lithiase urinaire et acidose métabolique par inhibition de l'anhydrase carbonique => cause à évoquer dans le mal de dos « brutal » - TD, perte de poids, anorexie => à surveiller ++ chez l'enfant en période de croissance - Troubles neuropsychiques Surveillance + Cl créat pour adaptation des posologies + Bilan rénal => hydratation et fonction rénale