

# Neuropharmacologie:

## 6. Anticonvulsivants (épilepsie)

**Paul M. Tulkens**, Dr Med. Lic. Sc. Biomed., Agr. Ens. Sup.

Faculté de pharmacie et sciences biomédicales  
Faculté de médecine et de médecine dentaire  
Université catholique de Louvain  
Bruxelles, Belgique

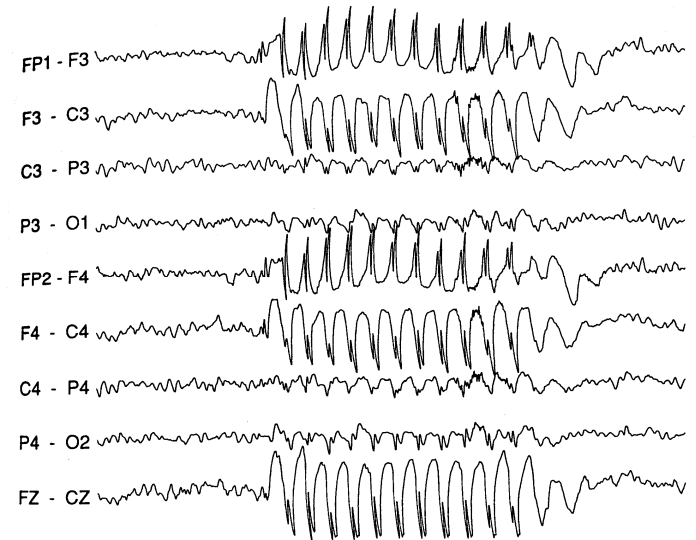
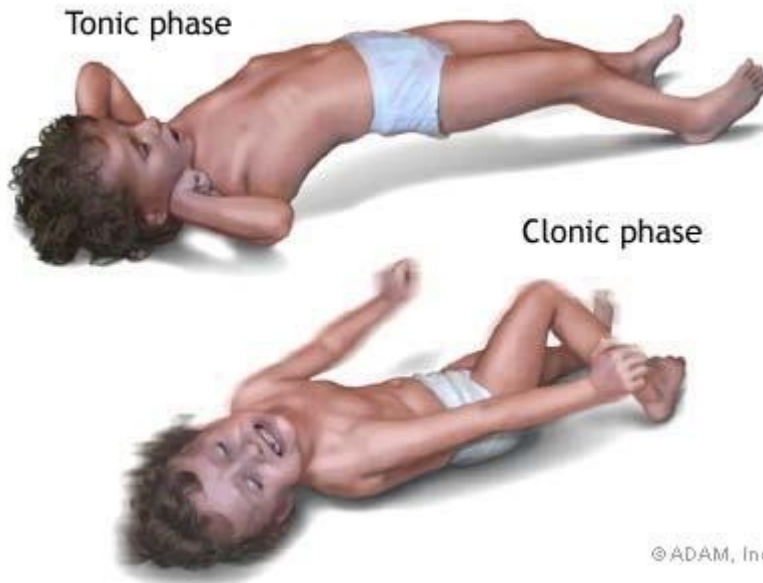


Université d'Abomey-Calavi  
Cotonou, Bénin



Ces diapositives sont reprises du cours donné à l'Université catholique de Louvain par le Prof. E. Hermans (avec ajouts)

# Les antiépileptiques (anticonvulsivants)



**Absence**

1 SEC. I 200  $\mu$ V

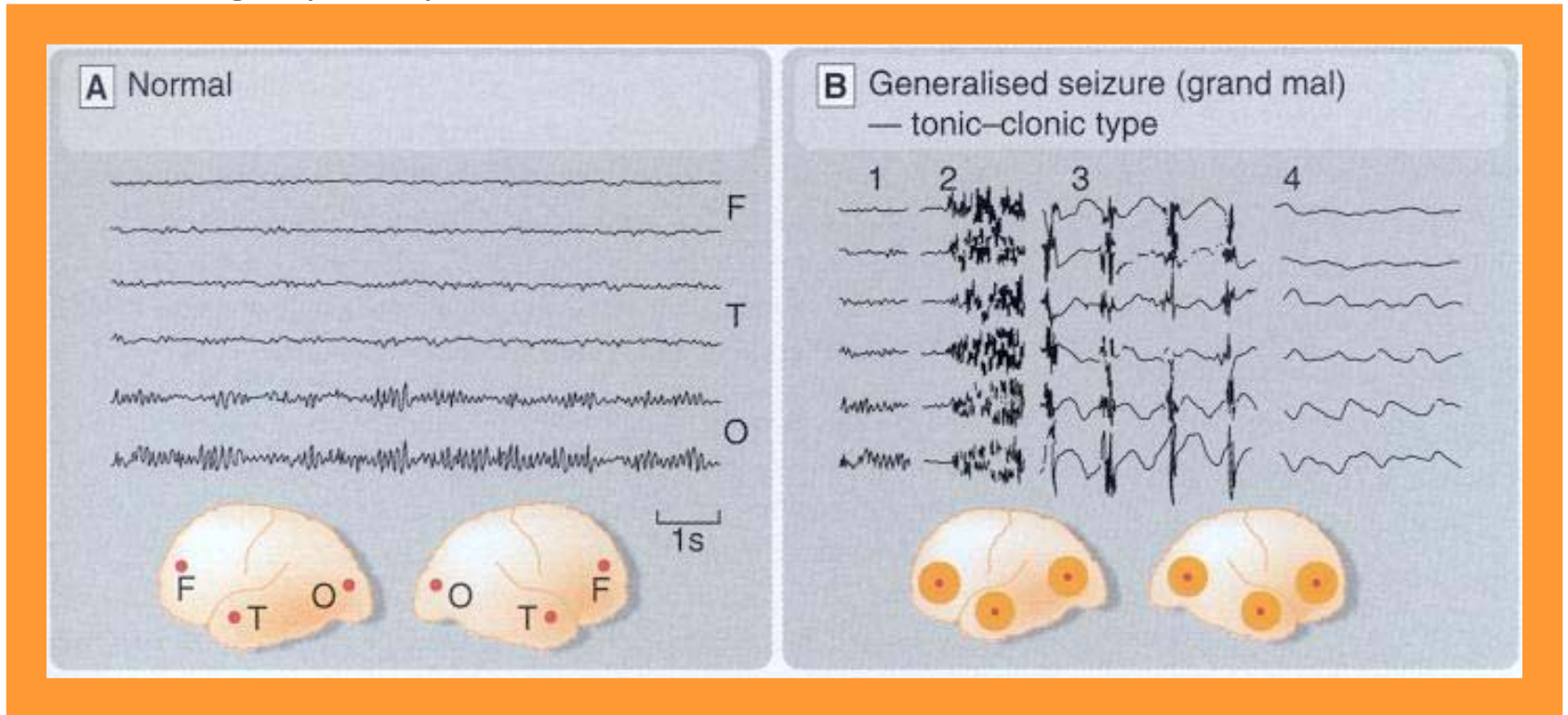
<http://nursingcrib.com/nursing-notes-reviewer/seizure-disorder/>

[http://brain.fuw.edu.pl/~suffa/Modeling\\_SW.html](http://brain.fuw.edu.pl/~suffa/Modeling_SW.html)

# Epilepsie vs Crises épileptiques

## • 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.



# Epilepsie vs Crises épileptiques

- 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.

- Une crise épileptique

- **Déclenchement** soudain, rapide d'une activité électrique anormale dans le cortex cérébral, au sein d'une zone très limitée (foyer).
- Cette activité se **propage** dans d'autres régions du cerveau (au sein du tissu normal). Cet épisode est délimité dans le temps.
- La **symptomatologie est multiple** : troubles psychiques, troubles autonomes, troubles sensoriels, troubles moteurs aigus. (dépendant de la zone concernée : foyer et zone de propagation).
- Selon les zones concernées, les symptômes seront plutôt **l'excitation** (hyperactivité de voies excitatrices) ou **l'inhibition** (hyperactivité de voies inhibitrices)

# Origines des crises d'épilepsie :

- **Cause primaire :** L'épilepsie
- **Causes secondaires :**
  - Désordre métaboliques
  - Tumeurs cérébrales
  - Fièvre
  - Infections (méningites)
  - Toxique
  - Médicamenteuse (+ sevrage médicamenteux)
  - Hypoxie
  - Traumatisme crânien

## Diagnostic de l'épilepsie

basé sur

- L'anamnèse auprès du patient
- La nature des crises
- Le profil de l'électroencéphalogramme (EEG)

# 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.

- **Status epilepticus** : (état de mal épileptique) succession de crises ininterrompues.

# Neurobiologie de la crise épileptique :

## Instabilité de l'équilibre ionique membranaire :

- Altération membranaire de la conductance au K<sup>+</sup>
- Altération fonctionnelle des canaux ioniques Na<sup>+</sup> voltage dépendants
- Altération des transports ioniques membranaires ATP dépendants

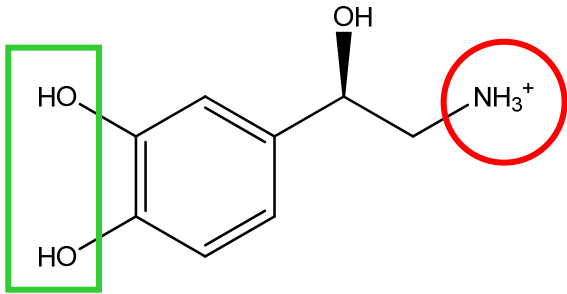
## Approches pharmacologiques :

- Stabilisation de la membrane neuronale **(1)** (augmenter seuil de dépolarisation)
- Limiter la propagation → diminuer la transmission synaptique **(2)**
- réduire la conductance **(3)** au sein des fibres nerveuse)

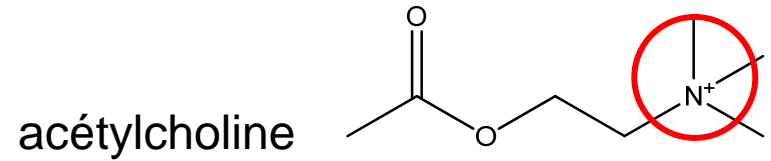
## Mécanisme d'action des antiépileptiques :

- **Augmenter** la neurotransmission **inhibitrice** (**GABA**ergique) = **(1+2)**
- **Diminuer** la neurotransmission **excitatrice** (**glutamate**ergique) = **(2)**
- **Modifier la conductance** ionique (**canaux Na<sup>+</sup>** ou **Ca<sup>2+</sup>**) = **(1+3)**

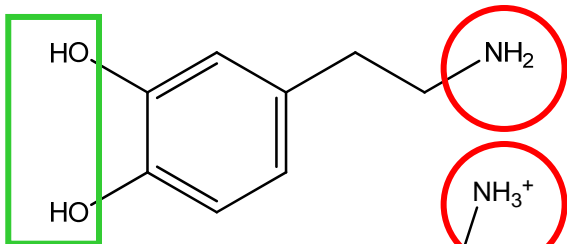
# Les grands transmetteurs: structures



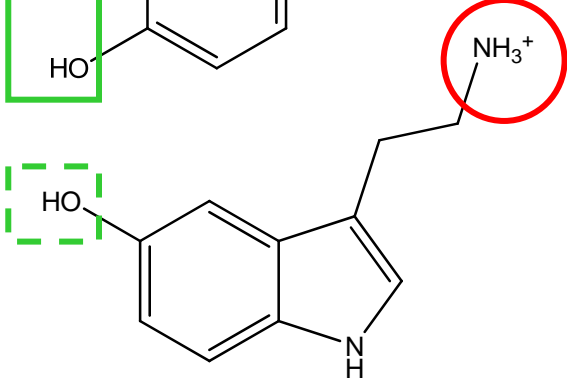
noradrénaline



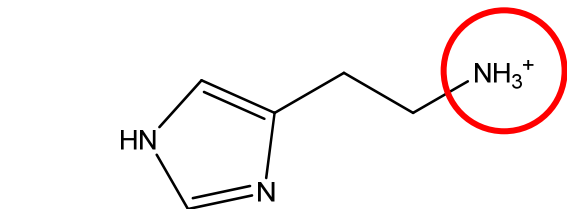
acétylcholine



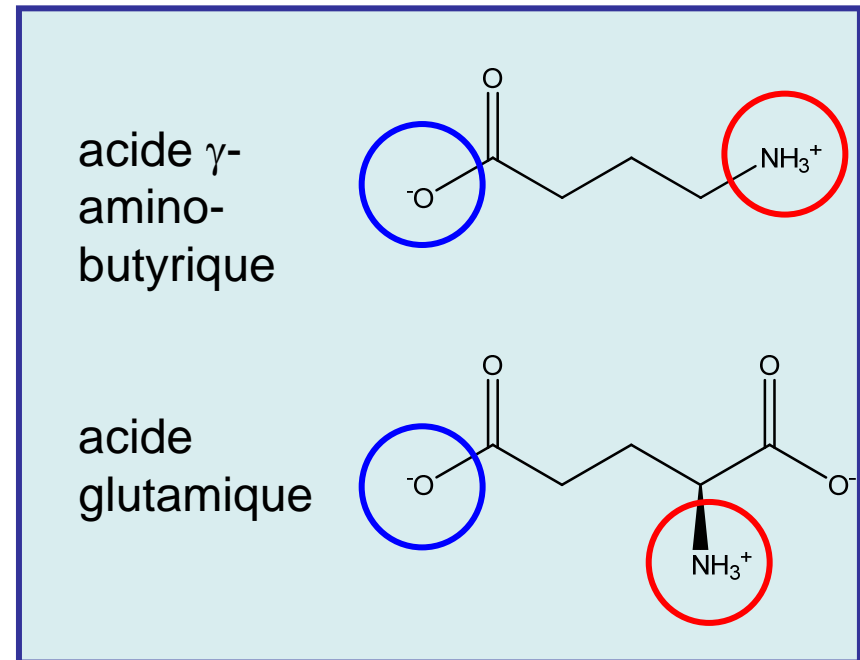
dopamine



sérotonine



histamine



acide  $\gamma$ -amino-butérique

acide glutamique



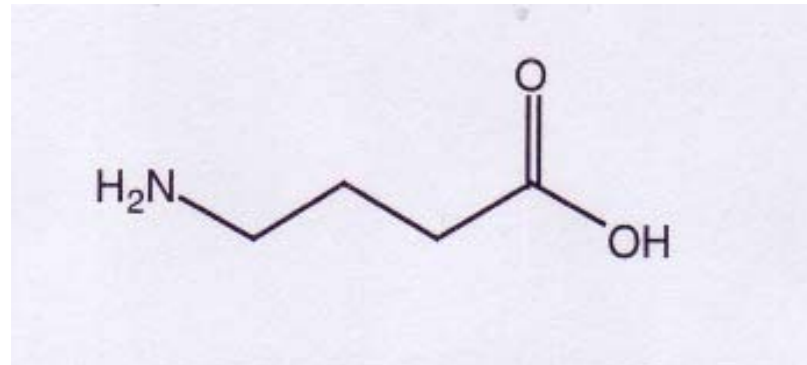
## Mécanismes favorisant l'action du GABA :

- Inhibition de sa dégradation par la GABA-transaminase
- Activation (ou renforcement) du récepteur GABA
- Inhibition de la recapture du GABA

## GABA = $\gamma$ -AMINO BUTYRIC ACID

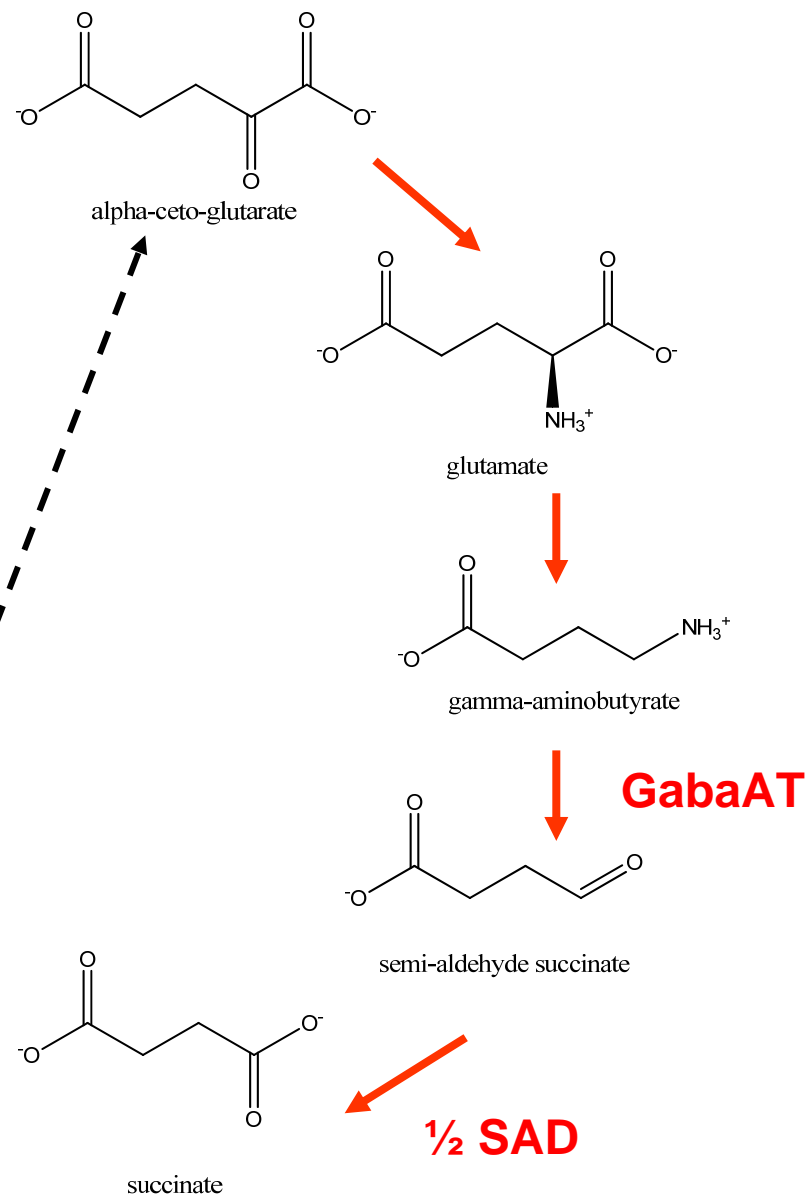
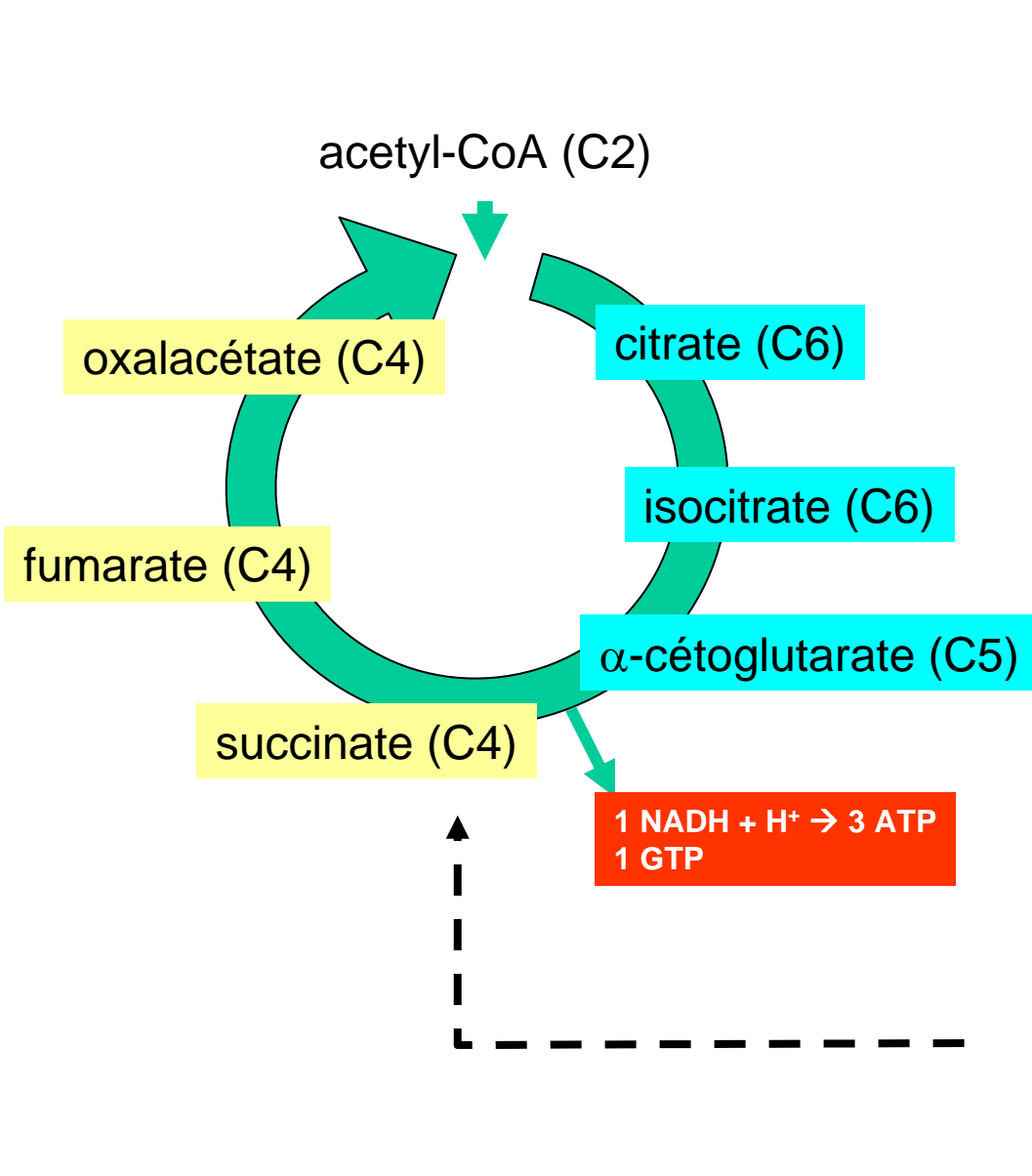
Principal  
neurotransmetteur  
inhibiteur

Identifié en 1950

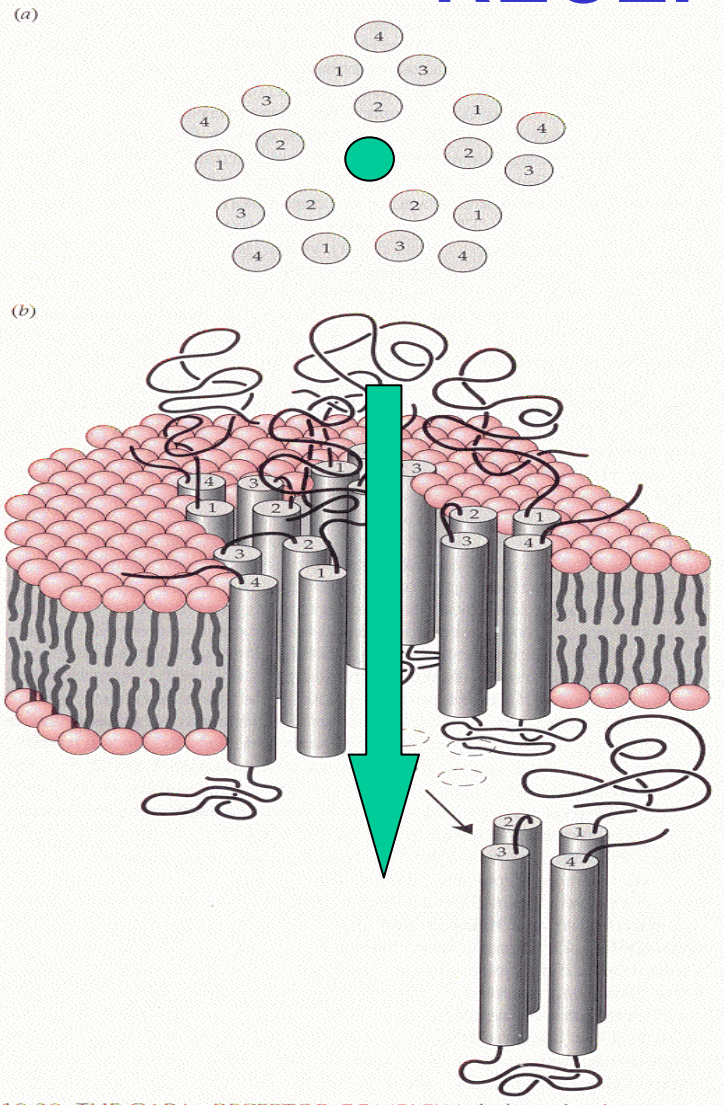


Le GABA serait impliqué dans au moins 30% des synapses du cerveau

# GABA – dégradation



# RECEPTEUR GABA<sub>A</sub>



- Récepteur canal faisant passer le Cl<sup>-</sup>
- 5 sous-unités comprenant chacune 4 segments transmembranaires

Principles of Neuropharmacology  
Feldman, Meyer, Quenzer ed.  
Sinauer Associates Inc 1997 pp 424

## Mécanismes favorisant l'action du GABA :

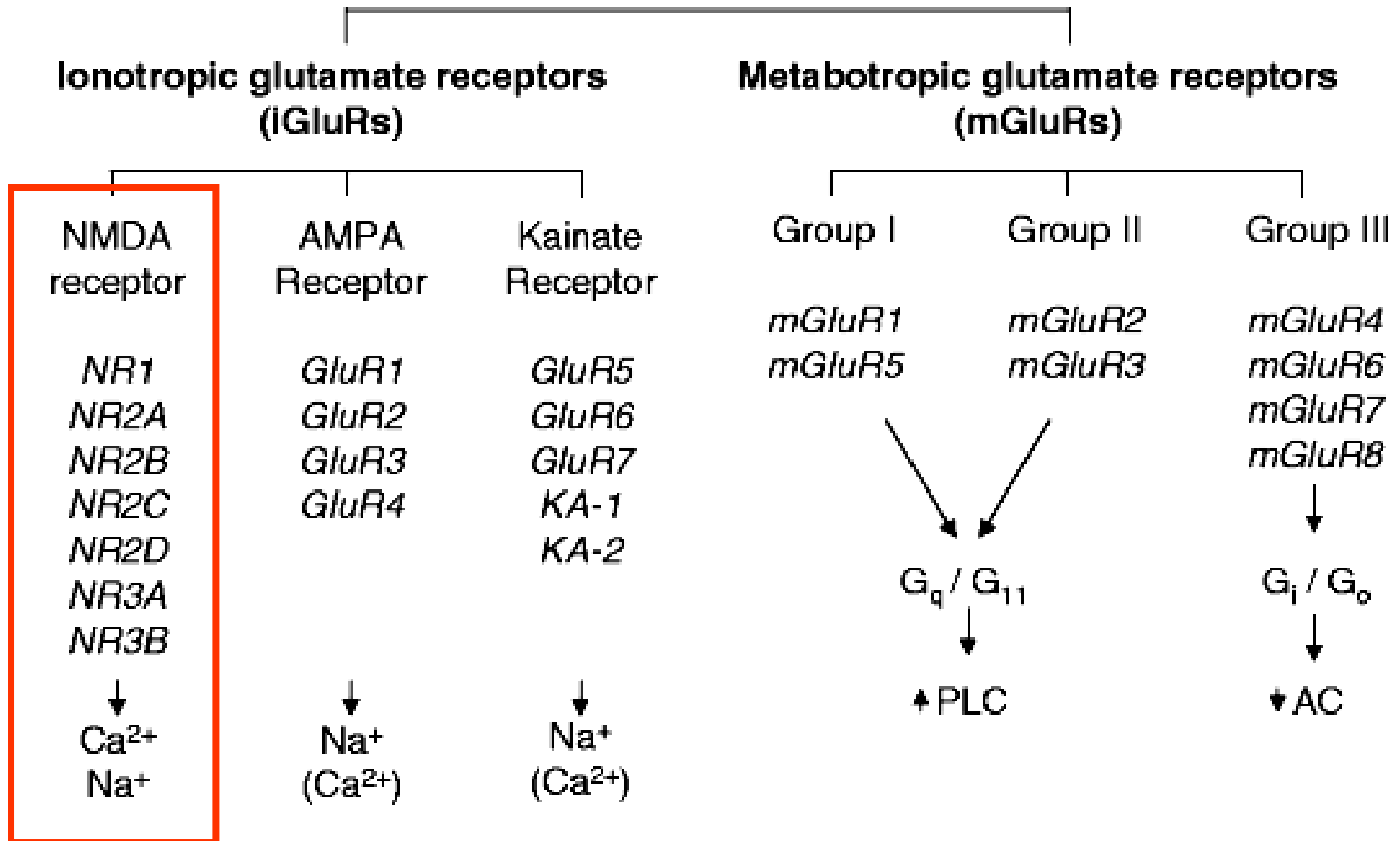
- Inhibition de sa dégradation par la GABA-transaminase
- Activation (ou renforcement) du récepteur GABA
- Inhibition de la recapture du GABA

## Mécanismes bloquant la transmission glutamatergique

- Antagonise l'action du glutamate sur certains récepteurs
- Modulation du récepteur NMDA du glutamate
- Interfère avec la libération excessive de glutamate

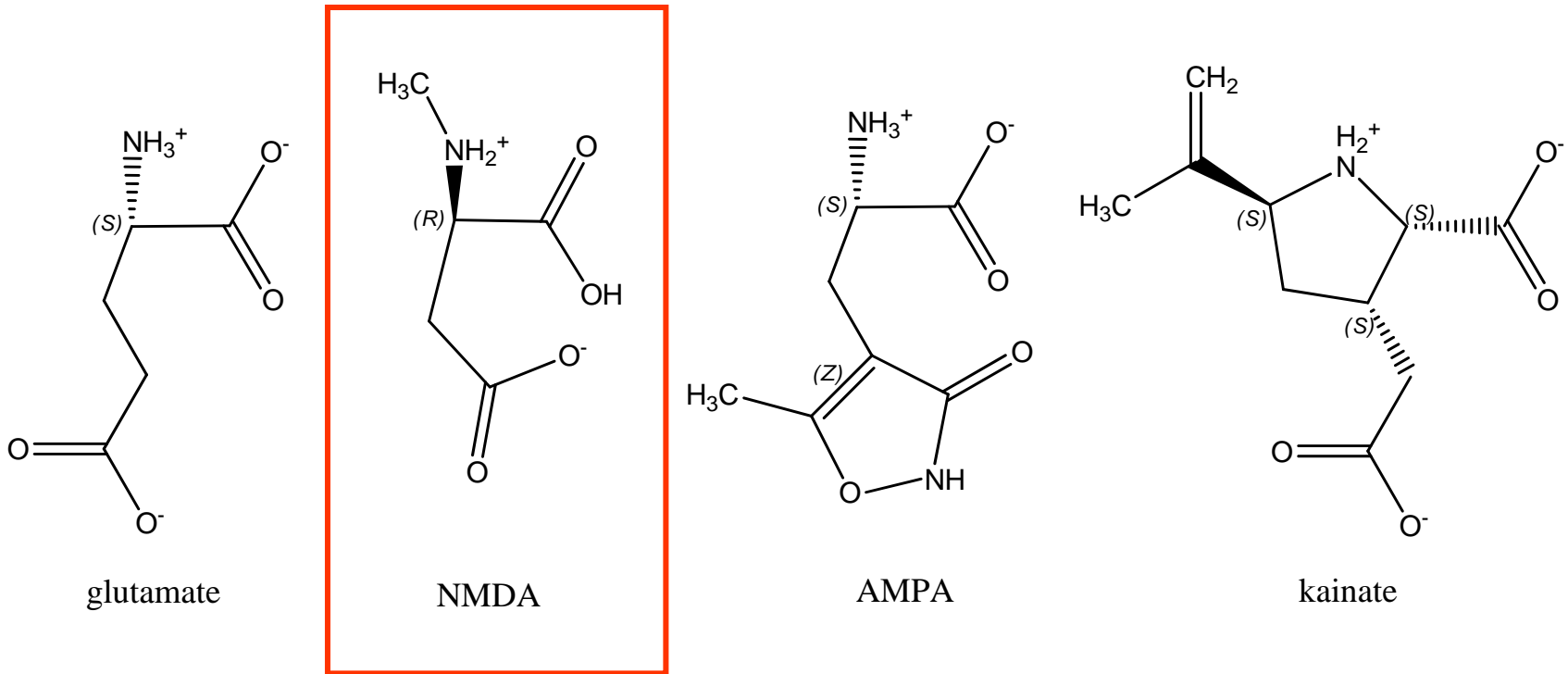
# Récepteurs au glutamate

## GLUTAMATE



*Kew and Kemp, Psychopharmacology, 2005, 179: 4-29*

# Agonistes de récepteurs ionotropiques



**NMDA: N-méthyl-D-aspartate**

AMPA: acide  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique

Kainate: carboxy-méthylethényl-pyrrolidine acétique

## Mécanismes favorisant l'action du GABA :

- Inhibition de sa dégradation par la GABA-transaminase
- Activation (ou renforcement) du récepteur GABA
- Inhibition de la recapture du GABA

## Mécanismes bloquant la transmission glutamatergique

- Antagonise l'action du glutamate sur certains récepteurs
- Modulation du récepteur NMDA du glutamate
- Interfère avec la libération excessive de glutamate

## Mécanismes bloquant les canaux cationiques :

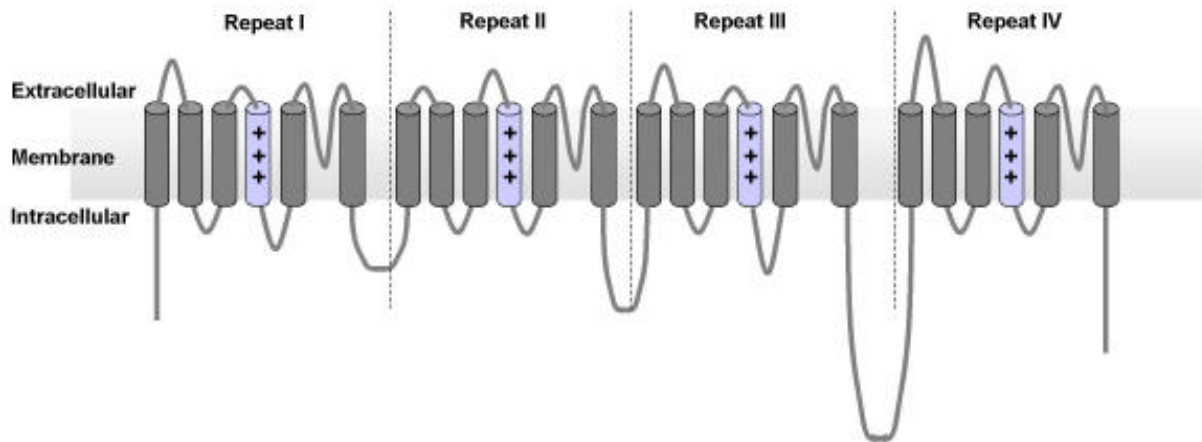
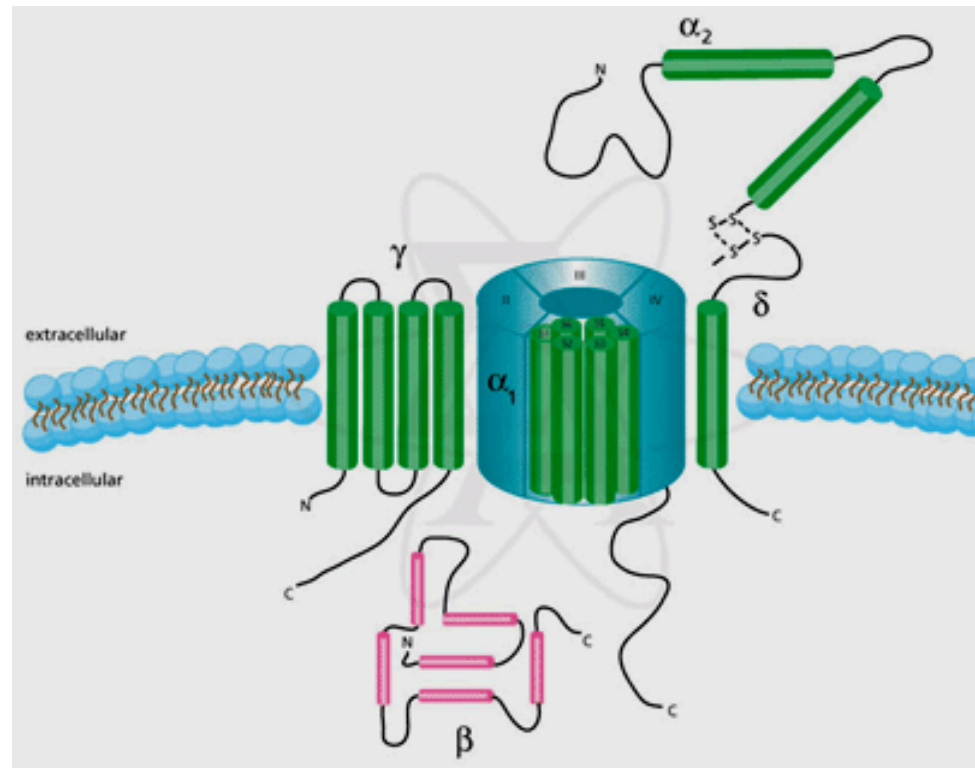
- Blocage des canaux calciques de type T (transitoires) dans les neurones thalamiques
- Blocage de canaux sodium voltage-dépendants

Différents types de VOC (fct de localisation et caract. électrophysiologiques):

- Types N, P, Q et R: niveau neuronal (libération de neurotransmetteurs)
- **Type T : niveau m.lisse, m.cardiaque et neurones (faible conductance et courte durée d'ouverture (« Transient ») → automatisme niv. noeud SA, par ex.)**
- Type L : niveau m. lisse et m.cardiaque (conductance + élevée et durée d'ouverture prolongée (« Long-lasting ») → coupl. excitation-contraction



# Canal ionique Ca<sup>2+</sup> perméable, voltage dépendant



# Les antiépileptiques :

*Avant 1990 :*

Phénobarbital / primidone

Bdz (clonazépam)

Phénytoïne (1938!)

Carbamazépine

Acide valproïque

Ethosuximide

*Après 1990 :*

Felbamate

Gabapentine

Lamotrigine

Topiramate

Tiagabine

Lévétiracétam

Oxcarbazépine

Vigabatrine

# Certains antiépileptiques ont plusieurs types d'action !



Lundi 30 Janvier 2012

**La Societe Vichnou**

**L'INSEE les appelle « les pluriactifs », et leurs situations sont très contrastées.**



## Mécanismes favorisant l'action du GABA :

- Inhibition de sa dégradation par la GABA-transaminase (Vigabatrin, irréversible)
- Activation (ou renforcement) du récepteur GABA (Topiramate, Barbituriques, Benzodiazépines)
- Inhibition de la recapture du GABA (Tiagabine, Gabapentine ?)
- autres mécanismes, mal caractérisés (Valproate)

## Mécanismes bloquant la transmission glutamatergique

- Antagonise l'action du glutamate sur certains récepteurs (Topiramate)
- Modulation du récepteur NMDA au site strychnine (Felbamate)
- Interfère avec la libération excessive de glutamate (Lamotrigine)

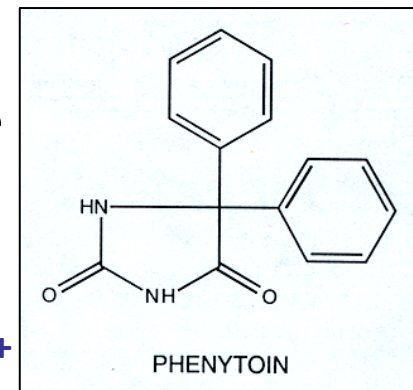
## Mécanismes bloquant les canaux cationiques :

- Blocage des canaux calciques de type T (transitoires) dans les neurones thalamiques (Ethosuximide, Valproate)
- Blocage de canaux sodium voltage-dépendants (Valproate, Barbituriques)
- Blocage de canaux sodium voltage-dépendants lors de stimulations à hautes fréquences (Topiramate, Lamotrigine, Phénytoïne, Felbamate, Carbamazépine)

# 1. Les composés de première génération (les antiépileptiques traditionnels)

# La phénytoïne

Chimie :  
diphénylhydantoïne



## Mécanisme d'action :

Altération de la conductance des **canaux Na<sup>+</sup>**

Inhibition du déclenchement de potentiels intenses répétés.

Liaison préférentielle au canal dans son état inactivé.

Prolonge la durée de l'état inactivé (post-activation)

*La phénytoïne est irritante en injection.  
Fosphénytoïne (prodrogue) moins irritante*

## Usage thérapeutique :

Crises partielles et crises généralisées de type tonico-clonique

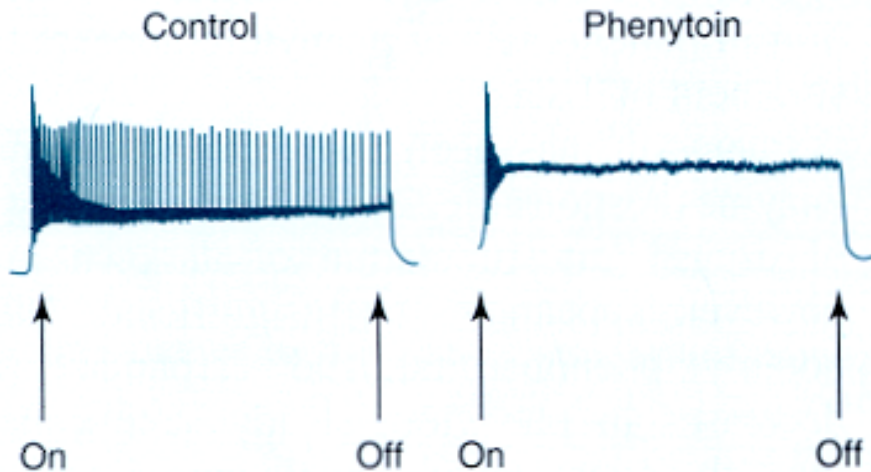
- ▶ Phénytoïne
- Carbamazépine
- Valproate
- Ethosuximide
- Phénobarbital

## Particularités :

Interactions médicamenteuses (inducteur enzymatique)

Métabolisme saturable

# Antiépileptiques et conductance sodique

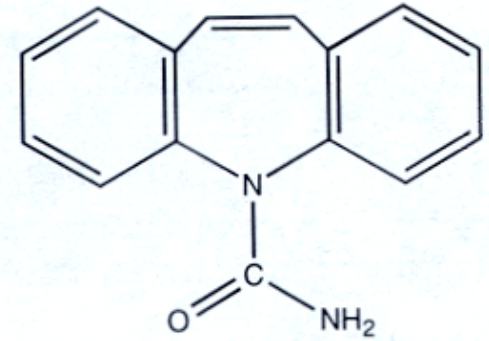


(Katzung, 1998)

Ces substances prolongent la durée de l'état inactivé (post-activation) des canaux sodiques

# La carbamazépine

Chimie :  
tricyclique



CARBAMAZEPINE

## Mécanisme d'action :

Voir phénytoïne

## Usage thérapeutique :

Premier choix dans les crises partielles (parce que assez peu d'effets secondaires)

Actif dans les crises généralisées tonico-cloniques

Peut être associé à la phénytoïne

▶ Phénytoïne  
Carbamazépine  
Valproate  
Ethosuximide  
Phénobarbital

## Particularités :

Interactions médicamenteuses : inducteur enzymatique (métabolisme microsomial hépatique)

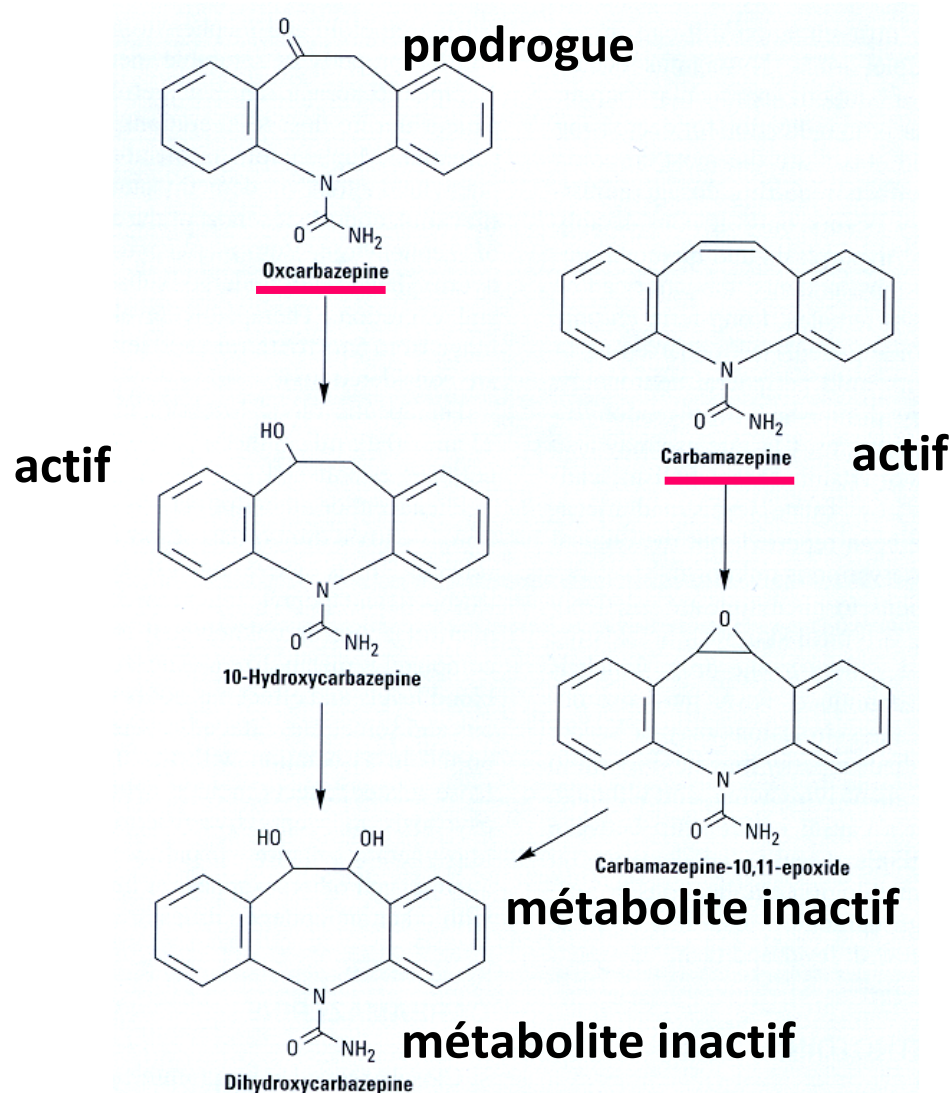
Métabolisme autoinductible :  $1/2$  vie diminue au cours du traitement



**NEW**

# L'oxcarbazépine

Chimie : tricyclique



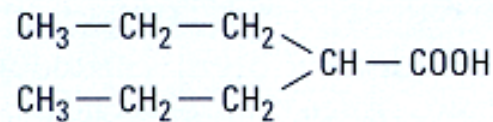
L'oxcarbazépine (analogue de la carbamazépine) a des propriétés thérapeutiques semblables à la carbamazépine mais n'est pas un inducteur enzymatique et présente donc beaucoup moins de problèmes d'interactions médicamenteuses.

L'époxyde de carbamazépine serait neurotoxique (?).  
L'oxcarbamazépine n'est pas métabolisée en époxyde.

# L'acide valproïque (*valproate de Na*)

## Mécanisme d'action :

Comme phénytoïne et carbamazépine  
+ effet de facilitateur de la transmission **GABA**ergique  
(mécanisme ?)



Valproic acid

## Usage thérapeutique :

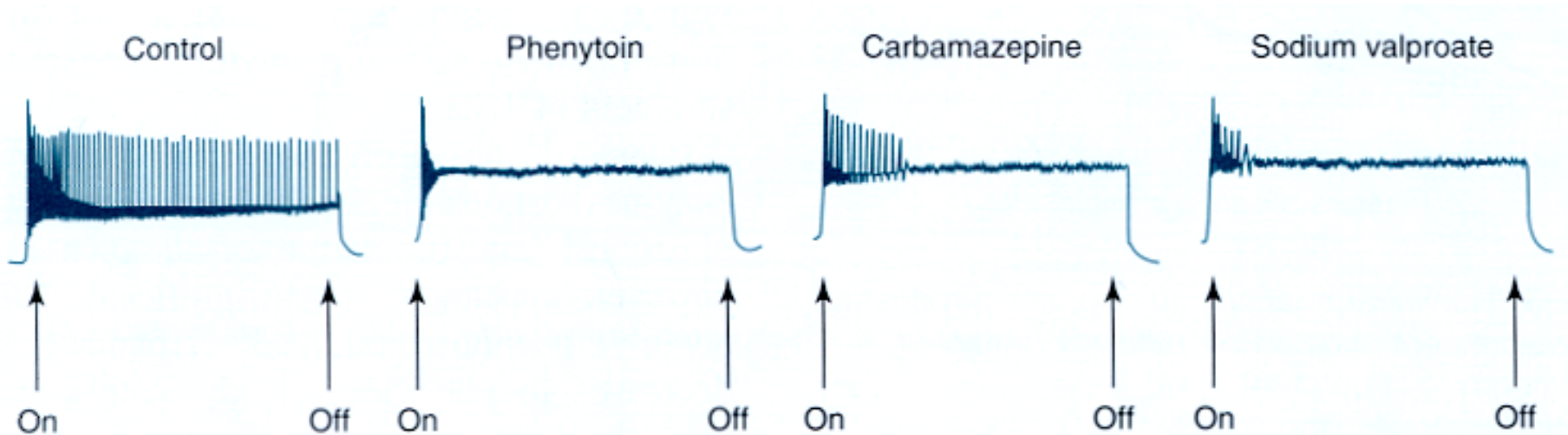
Premier choix dans les crises généralisées avec  
absence ou les crises généralisées myocloniques

Actif également dans les autres types de crises généralisées

Peut être associé en multithérapie

Phénytoïne  
Carbamazépine  
Valproate  
Ethosuximide  
Phénobarbital

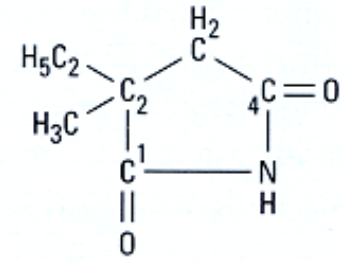
# Antiépileptiques et conductance sodique



(Katzung, 1998)

Ces substances prolongent la durée de l'état inactivé (post-activation) des canaux sodiques

# Ethosuximide



Ethosuximide

## Mécanisme d'action :

Proposé : blocage de certains **canaux Ca<sup>++</sup>** (de type T, présents dans le thalamus), impliqués dans les phénomènes d'absence épileptique.

## Usage thérapeutique :

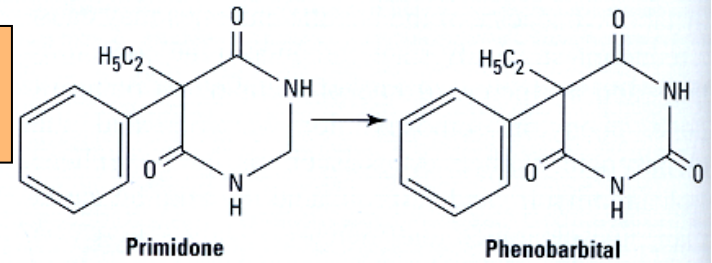
Crises généralisés avec absence : premier choix!  
(avec comme adjuvant éventuel, l'acide valproïque)

Phénytoïne  
Carbamazépine  
Valproate  
Ethosuximide  
Phénobarbital

## Particularités :

Longue demi-vie (> 40 heures)

# Phénobarbital *et* primidone



## Mécanisme d'action :

Facilitation de l'activation du récepteur **GABA-A**

*Note : primidone = prodrogue du phénobarbital*

*Mais primidone a également des effets antiépileptiques avant métabolisme*

## Usage thérapeutique :

Phénobarbital : Usage assez large (crises partielles, crises généralisées, sauf absence)

Primidone : crises généralisées, sauf absence

Phénytoïne  
Carbamazépine  
Valproate  
Ethosuximide  
Phénobarbital

## Particularités :

Tolérance!

Inducteur enzymatique !!

*Note : apparenté par son action sur le récepteur GABA-A :  
Clonazéпам (benzodiazéпам)  
Usage en aigu (mal épileptique)*

- Tónico-cloniques *(grand mal)* → PHT   CBZ   VP   Barb
- Partielles → PHT   CBZ   VP
- État de mal → BZD
- Absences → ESM   VP

Les antiépileptiques traditionnels présentent une bonne efficacité thérapeutique et couvrent bien les ≠ types d'épilepsies mais leur usage est rendu difficile à cause

- d'une pharmacocinétique complexe
- d'effets secondaires indésirables

# Antiépileptiques : pharmacocinétique

- **Administration essentiellement orale**, bonne résorption (80-100%)
- **Liaison aux protéines plasmatiques variable** (élevée pour phénytoïne, benzodiazépines, acide valproïque). Mais cependant relativement peu d'interactions médicamenteuses par compétition de liaison.
- **Élimination :**
  - Métabolisme hépatique
  - Élimination urinaire (généralement assez lente et demi-vies longues (12-40 heures, parfois plus))
  - **Plusieurs jours nécessaires pour atteindre taux sériques stables.**  
Ajustement thérapeutique difficile
  - Métabolites actifs pour Primidone & Benzodiazépines
  - **Induction microsomiale** hépatique (phénytoïne, phénobarbital & carbamazépine)

# Antiépileptiques : pharmacocinétique

Avec les antiépileptiques traditionnels, **mise en place de la thérapie difficile** : aléas de la pharmacocinétique.  
Monitoring plasmatique souvent nécessaire

- cinétique non linéaire (ex : phénytoïne)
- parfois forte liaison protéique
- autoinduction de leur propre métabolisme hépatique
- présence de métabolites actifs
- interactions pharmacocinétiques nombreuses
- cinétique variable selon l'âge (enfant, sujet âgé).

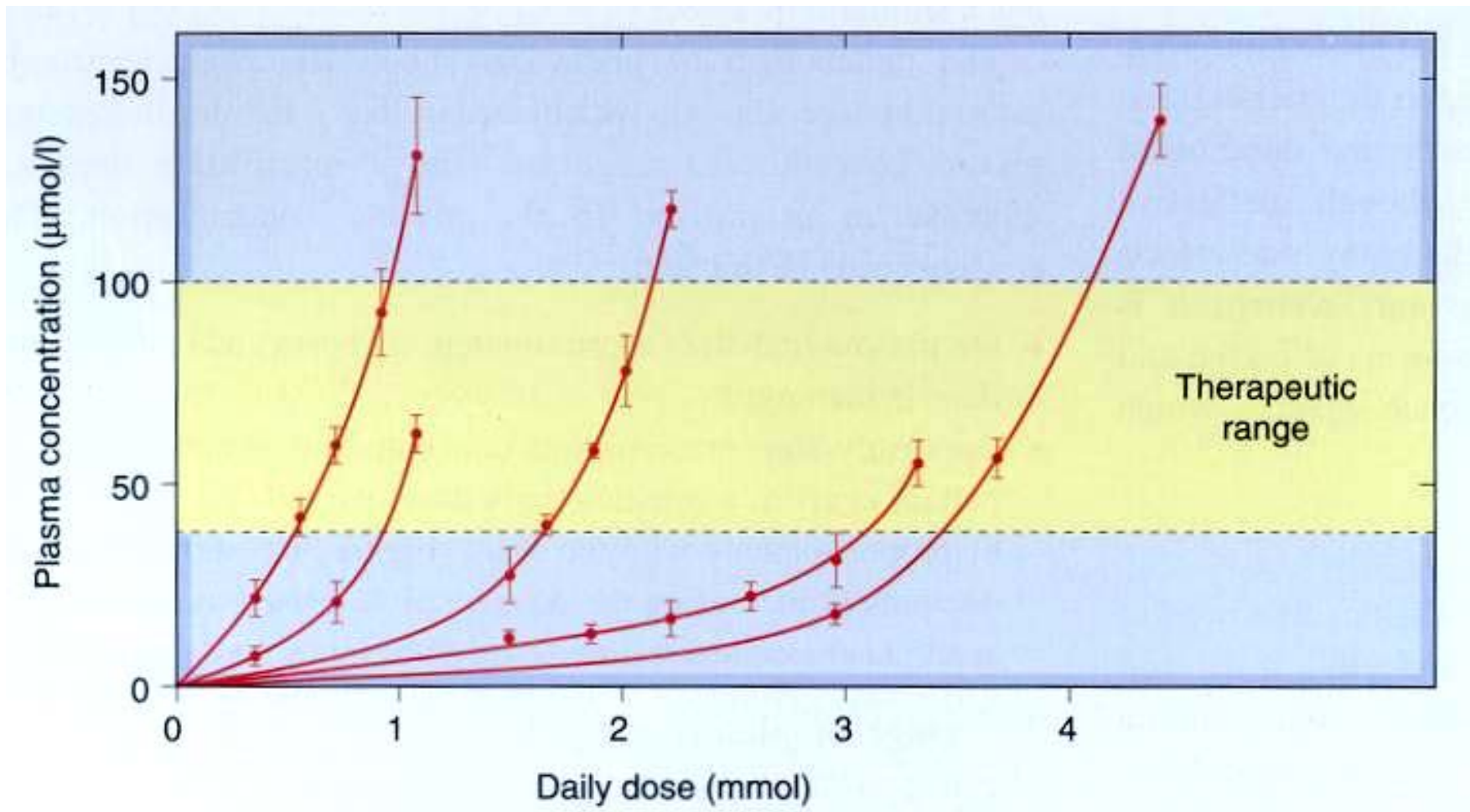


# Antiépileptiques : pharmacocinétique

## *Un cas difficile : la phénytoïne*

- Conc plasma thérapeutique : 40-100  $\mu\text{mol/l}$
- Liaison prot. plasmat. >90%
  - Compétition salicylés, valproate : augmentent la conc libre, et accélèrent l'excrétion
- Métabolisme hépatique :
  - la phénytoïne est oxydée et glucurono-conjugée
    - risque de compétition (ex : phénobarbital)
    - influence d'inducteurs de métabolisme (ex : phénobarbital)
  - la phénytoïne induit le cytP450 ! Anticoagulants. Avec les antiépileptiques traditionnels, mise en place de la thérapeutique difficile : aléas de la pharmacocinétique. Monitoring plasmatique souvent nécessaire

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



# Antiépileptiques : Interaction médicamenteuses, généralités

Nombreuses altérations pharmacocinétiques :

absorption, distribution (liaison prot. plasm.), métabolisme, élimination.

- Phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine sont des **inducteurs** puissants des cytochromes P450 de l'époxyde hydrolase de l'uridine diphosphate glucuronyltransférase
- L'acide valproïque est un **inhibiteur** de des cytochromes P450 de l'uridine diphosphate glucuronyltransférase

Les interactions médicamenteuses **entre les différents antiépileptiques** utilisés conjointement en polythérapie sont fréquentes.

- L'acide valproïque augmente les taux de barbituriques
- La phénytoïne, la carbamazépine et les barbituriques diminuent les demi-vies de ces mêmes substances.

Les antiépileptiques affectent **d'autres médicaments**, avec des risques lors d'utilisation de composés inducteurs avec des

- contraceptifs
- corticoïdes de synthèse
- antivitamine K
- antiarythmiques
- divers psychotropes

# Antiépileptiques : Effets indésirables

*Remarque : pathologie chronique, traitements très prolongés.*

- **Très fréquemment :**
  - troubles nerveux : somnolence, vertige, ataxie, céphalées...
- **Assez fréquent :**
  - Allergies (rash cutanés)
  - troubles sanguins (anémie aplastiques)
  - hépatotoxicité
- **Tératogénicité**

**!! INTERACTIONS MEDIC !!**

• **PHENYTOINE**

- Troubles vestibulaires et cérébelleux (ataxie, nystagmus et dysarthrie *problème d'élocution, d'articulation*)
- **Tremblements, nervosité** ou sensation d'ébriété et de fatigue. Mais **pas de sédation**.
- Hyperplasie des gencives et hypertrichose
- Hypersensibilité : rash cutanés
- **Anémie** mégaloblastique consécutive à une déficience en acide folique (se corrige par l'administration d'acide folique).
- Tératogénicité

- **CARBAMAZEPINE**

- Effets indésirables comparables à ceux de la phénytoïne.
- + effets anticholinergiques (troubles de la vision, sécheresse buccale, rétention urinaire)
- Réactions allergiques fréquentes et parfois graves.
- Anémies aplastiques, des leucopénies et thrombopénies
- Troubles de la fonction hépatique

!!! Inducteur métabolique microsomial puissant : accélère le métabolisme de la phénytoïne, les corticostéroïdes, les contraceptifs, les anticoagulants!!!

**!! INTERACTIONS MEDIC !!**

• **ACIDE VALPROIQUE** ET VALPROATE DE SODIUM

Effets secondaires moins importants que les autres composés de 1ère génération

– Fréquents :

- Perte temporaire de cheveux
- Tremblements (à dose élevée)
- Prise de poids

– Parfois :

- Troubles hépatiques graves (1ères semaines), nécessitant des contrôles
- Troubles de l'hémostase, nécessite des contrôles

– Tératogène !

***Effets indésirables***

- **ETHOSUXIMIDE**

- Irritation du tractus gastro-intestinal ... Anorexie et nausées
- Ataxie, insomnie
- Anémie aplastique (rare, mais grave)

- **PHENOBARBITAL et PRIMIDONE**

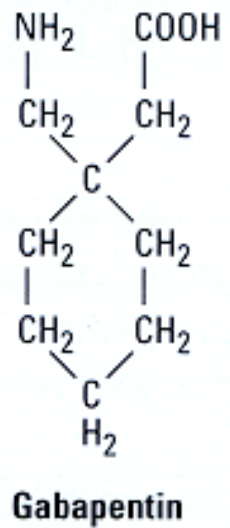
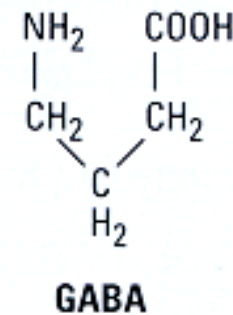
- Sédation, ataxie, diplopie, troubles caractériels.
- Troubles cognitifs
- La primidone est susceptible de provoquer de l'anémie mégaloblastique par carence en acide folique.



## **2. Les composés de deuxième génération (les nouveaux antiépileptiques)**

# Gabapentine

Chimie :  
analogue du  
GABA



## Mécanisme d'action :

Probablement par une facilitation de la transmission GABAergique, mais par un mécanisme mal élucidé :  
Pas agoniste GABA (malgré son analogie structurale avec le GABA)  
Effet sur la libération?, la recapture?...

## Usage thérapeutique :

Activité modérée et donc essentiellement comme **complément** (polythérapie) des crises partielles mal contrôlées

► Gabapentine  
Felbamate  
Lamotrigine  
Topiramate  
Tiagabine  
Lévétiracétam  
Vigabatrine

## Particularités :

**Indication : Douleurs neuropathiques!!**

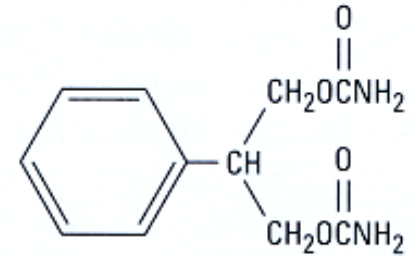
Absorption : transport intestinal (saturable!) par les transporteurs d'acides aminés.

# Felbamate

Chimie : analogue du méprobamate (sédatif désuet)

## Mécanisme d'action :

Antagonisme du récepteur NMDA  
(récepteur neuronal du glutamate)



Felbamate

## Usage thérapeutique :

Deuxième, voire troisième intention dans les crises partielles (avec ou sans généralisation)

## Particularités :

Risque élevé d'anémie !!!, risque important d'hépatotoxicité (limitant son usage au titre de 'dernier recours' - épilepsies réfractaires)

▶ Gabapentine  
Felbamate  
Lamotrigine  
Topiramate  
Tiagabine  
Lévétiracétam  
Vigabatrine

# Lamotrigine

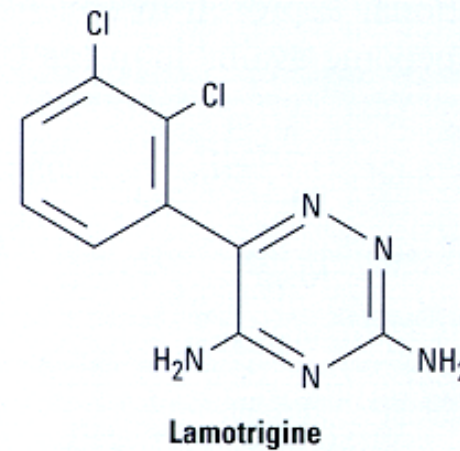
Chimie :  
phényltriazine

## Mécanisme d'action :

Inhibition des canaux  $\text{Na}^+$

Inhibition des canaux  $\text{Ca}^{++}$

Inhibition de la libération de glutamate (excitateur) lors de potentiels répétés.



Spécificité d'action vis-à-vis des neurones glutamatergiques ?

## Usage thérapeutique :

Alternative (monothérapie) ou **complément** (**polythérapie**) dans les cas d'épilepsies partielles résistantes aux traitements de base.

Possible efficacité dans les crises généralisées avec absence

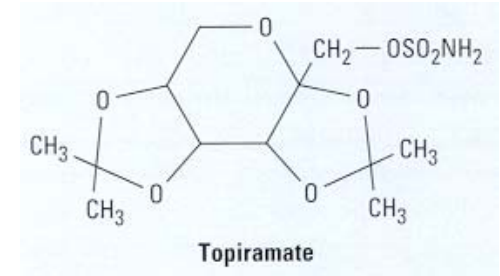
Effet positif sur l'humeur

►  
Gabapentine  
Felbamate  
Lamotrigine  
Topiramate  
Tiagabine  
Lévétiracétam  
Vigabatrine

**NEW**

# Topiramate

Chimie : monosaccharide substitué



## Mécanisme d'action : multiple :

Altération de la conductance des canaux  $\text{Na}^+$

Facilite l'effet du GABA (effet sur le récepteur GABA)

Antagonisme des récepteur du glutamate (AMPA)

## Usage thérapeutique :

**Adjuvant** en polythérapie des crises partielles (et généralisées) réfractaires

Gabapentine  
Felbamate  
Lamotrigine  
Topiramate  
Tiagabine  
Lévétiracétam  
Vigabatrine

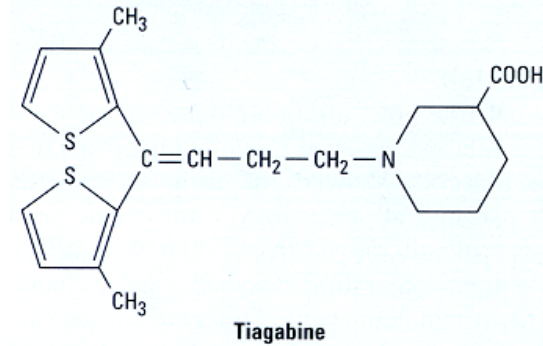
## Particularités :

Mécanisme d'action multiple favorisant son efficacité dans les cas réfractaires

**NEW**

# Tiagabine

Chimie : dérivé  
de l'acide  
nipécotique



## Mécanisme d'action :

Facilitation de la transmission GABAergique  
par inhibition de la recapture du GABA

## Usage thérapeutique :

**Adjuvant** en polythérapie des crises partielles  
Rarement utilisé en monothérapie

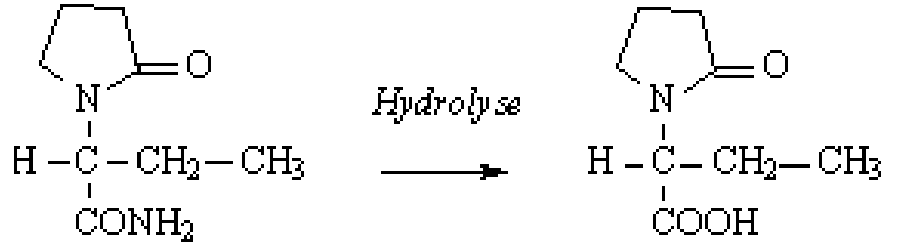
Gabapentine  
Felbamate  
Lamotrigine  
Topiramate  
Tiagabine  
Lévétiracétam  
Vigabatrine

## Particularités :

Unique substance agissant sur le transport de GABA !

**NEW**

# Lévétiracétam



**Lévétiracétam**  
**Actif**

**Métabolite**  
**Inactif**

## Mécanisme d'action :

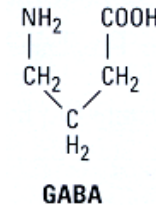
Inhib. release vésiculaire?

Chimie : pyrrolidone, équivalent du GABA cyclisé. Enantiomère R actif.

## Usage thérapeutique :

Crises partielles

Introduit récemment (2001), il n'est que en seconde intention et uniquement chez l'adulte



Gabapentine  
Felbamate  
Lamotrigine  
Topiramate  
Tiagabine  
Lévétiracétam  
Vigabatrine

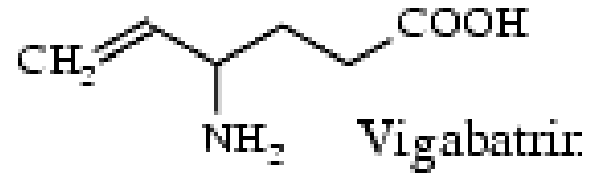
## Particularités :

Prometteur ! Très peu d'effets indésirables, pas d'interactions médicamenteuses.

*Note : 1 à 3 x 1g/jour à 2,5 euros le comprimé de 1g...*

**NEW**

# Vigabatrine



Chimie : analogie GABA?  
Enantiomère S actif.

## Mécanisme d'action :

Inhibition sélective irréversible de la GABA transaminase, entraînant une augmentation de la concentration intracérébrale de GABA.

## Usage thérapeutique :

Il est réservé au traitement des épilepsies rebelles, particulièrement les épilepsies partielles

Gabapentine  
Felbamate  
Lamotrigine  
Topiramate  
Tiagabine  
Lévétiracétam  
Vigabatrine





# En résumé, les nouveaux antiépileptiques

- agissent par de **nombreux mécanismes**
- ont une **efficacité large** mais en **ASSOCIATION**
- sont (à l'heure actuelle) utilisés en **seconde intention** après les composés de première génération
- ont une pharmacocinétique plus simple
- ont **moins d'effets secondaires**
  - souvent SNC : somnolence, vertiges
  - Rare, mais graves : réactions individuelles, hépato/hématotoxicité.
- **Tératogénicité** encore peu investiguée.

# Antiépileptiques et grossesse

- **Impossibilité d'interrompre les traitements antiépileptiques**
- Caractère tératogène de la plupart des antiépileptiques est clairement suspecté, mais préférons les plus anciens!
- Probablement lié aux troubles métaboliques induits par les antiépileptiques (déficience en folates etc...) Nécessité d'assurer un complément en vitamines et **acide folique**
- Phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine : malformations faciales et cardiovasculaires !
- **Les inducteurs enzymatiques peuvent diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux**

# Principes de base de la thérapie antiépileptique (1):

- Le traitement permet de **prévenir** l'apparition de crises, mais ne soigne pas la pathologie. Le traitement est donc long (définitif).
- Connaissance des **facteurs extérieurs** favorisant les crises (fatigue, alcool...).
- Le traitement doit toujours commencer par une **monothérapie** (anciens composés ainsi que lamotrigine). En cas d'inefficacité, il faudra chercher à l'optimiser avant d'opter pour une polythérapie :
  - augmenter la posologie (jusqu'à la limite de la toxicité).
  - La polythérapie renforce l'apparition d'effets secondaires.
  - Monitoring thérapeutique peut s'avérer nécessaire pour obtenir un effet bénéfique sans toxicité

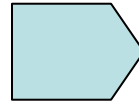
# Principes de base de la thérapie antiépileptique (2):

- Le profil d'efficacité de la substance antiépileptique doit être approprié au mal à traiter (voir classification).
- Remarque :
  - La mise en place d'une thérapeutique antiépileptique est affaire de spécialiste
  - Généralistes et Pharmaciens : (re)connaissance des effets indésirables et interactions médicamenteuses
- Les interactions médicamenteuses sont nombreuses et doivent être considérées étant donné
  - la durée prolongée du traitement antiépileptique
  - l'étroite fenêtre thérapeutique (conc thérapeutique proche de la conc toxique).
- Traitements prolongés !

## Types de crises

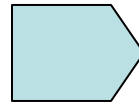
## Antiépileptiques de choix

Partielles  
(simple, complexes,  
secondairement généralisées)



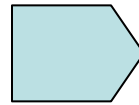
Phénytoïne, carbamazépine,  
phénobarbital, primidone

Généralisées convulsives  
(toniques, tonico-cloniques)



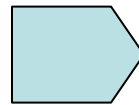
Gabapentine, Vigabatrine,  
lamotrigine, felbamate

Généralisées non convulsives  
(absences, crises myocloniques,  
cloniques ou atoniques)



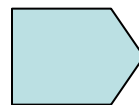
Valproate, éthosuximide

Spasmes infantiles



Clonazépam, nitrazépam,  
valproate

Etat de mal épileptique



Diazépam ou clonazépam  
ensuite,  
phénytoïne / phénobarbital

# Le choix du traitement antiépileptique :

*Essentiellement selon le type d'épilepsie :*

## 1. Crises partielles :

En première intention :

- Antiépileptiques traditionnels : Phénytoïne, carbamazépine.
- L'utilisation des benzodiazépine et barbiturique régresse (effets indésirables, tolérance)

En cas d'échec : Lamotrigine, acide valproïque et éventuellement recours aux nouvelles molécules (seules, ou en association).

# Le choix du traitement antiépileptique :

*Essentiellement selon le type d'épilepsie :*

## 2. Crises généralisées :

### A. Tonico-cloniques

- Idem que partielles : Phénytoïne, carbamazépine, acide valproïque
- Si réfractaire : Lamotrigine, topiramate, primidone, oxcarbazépine

### B. Absences

- Première intention : Ethosuximide ou acide valproïque
- Si réfractaire : Lamotrigine

### C. Myocloniques

- Première intention : Acide valproïque, clonazépam
- Si réfractaire : Lamotrigine, topiramate, felbamate

# En résumé :

## *Le choix des antiépileptiques*

### Monothérapies (anciens dérivés)

Phénobarbital / primidone  
Bdz (clonazépam)  
Phénytoïne  
Carbamazépine  
Acide valproïque  
Ethosuximide

\* aussi monothérapie

### En cas d'échec, associer avec nouveaux dérivés

Felbamate  
Gabapentine  
Lamotrigine \*  
Topiramate  
Tiagabine  
Lévétiracétam  
Oxcabazépine  
Vigabatrine