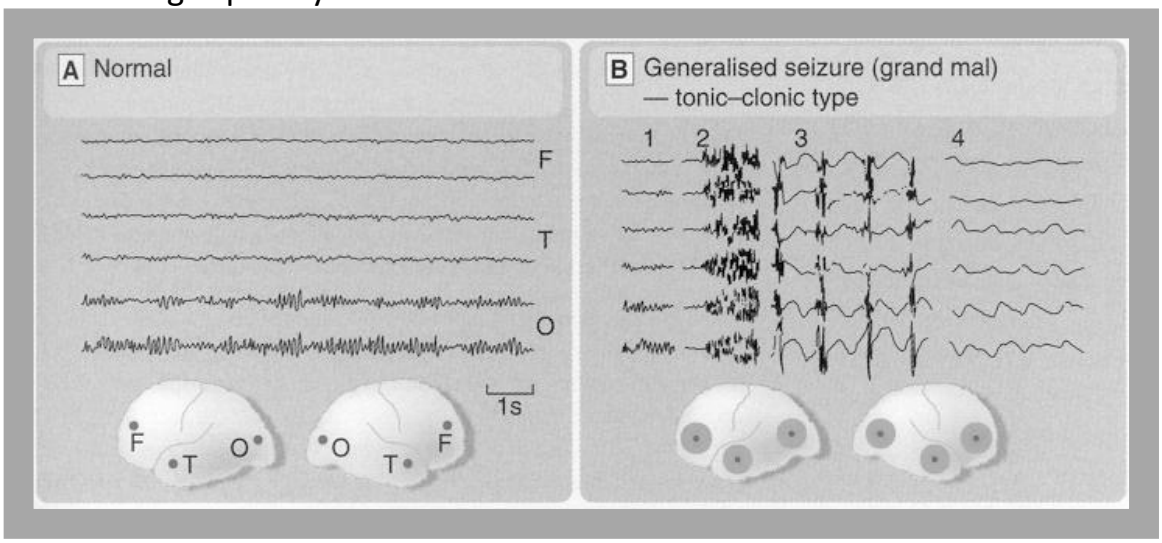
Pharmacologie du système nerveux

Chapitre 6

Les antiépileptiques (anticonvulsivants)

Epilepsie vs **Crises épileptiques**

- **L'épilepsie**
  - est une **pathologie** (un syndrome)….
  - … chronique caractérisée par la **récurrence** 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 récurrence 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^+
- Altération fonctionnelle des canaux ioniques Na^+ 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) ou réduire la conductance (3) au sein des fibres nerveuse)

Mécanisme d'action des antiépileptiques :

- Augmenter la neurotransmission inhibitrice (GABAergique) = (1+2)
- Diminuer la neurotransmission excitatrice (glutamatergique) = (2)
- Modifier la conductance ionique (canaux Na^+ ou Ca^{2+}) = (1+3)

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

Les antiépileptiques :

Avant 1990 :	*Après 1990 :*
Phénobarbital / primidone	Felbamate
Bdz (clonazépam)	Gabapentine
Phénytoïne (1938!)	Lamotrigine
Carbamazépine	Topiramate
Acide valproïque	Tiagabine
Ethosuximide	Lévétiracétam
	Oxcarbazépine
	Vigabatrine

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)

Mécanismes d'action des antiépileptiques traditionnels

Médicaments	Blocage des canaux sodiques	Potentialisation du GABA	Blocage du glutamate	Blocage des canaux calciques de type-T (Thalamus)
Première génération				
PHENYTOÏNE/FOSPHENYTOIN	++	0	+/-	0
CARBAMAZEPINE	++	0	+/-	?
PHENOBARBITAL	+	+	+/-	0
ACIDE VALPROÏQUE	++	+	+/-	+/-
BENZODIAZEPINES	+	++	0	0
ETHOSUXIMIDE	0	0	0	+

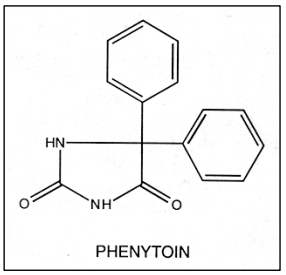
Mécanismes d'action des nouveaux antiépileptiques

Médicaments	Blocage des canaux sodiques	Potentialisation du GABA	Blocage du glutamate	Blocage des canaux calciques de type-T (Thalamus)
Deuxième génération				
LAMOTRIGINE	++	0	+/-	0
OXCARBAZEPINE	++	0	?	?
TOPIRAMATE	+	+	+	?
FELBAMATE	+	+	++	?
VIGABATRINE	?	++	?	?
TIAGABINE	?	++	?	?
GABAPENTINE	+/-	+	+/-	0

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

La phénytoïne

Chimie : diphénylhydantoïne



Mécanisme d'action :

Altération de la conductance des **canaux Na^+**
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

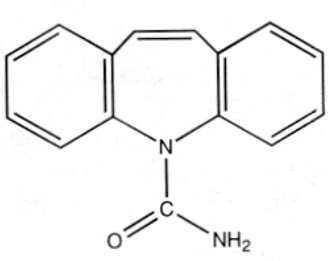
- Phénytoïne
- Carbamazépine
- Valproate
- Ethosuximide
- Phénobarbital

Particularités :

Interactions médicamenteuses (inducteur enzymatique)
Métabolisme saturable

La carbamazépine

Chimie : tricyclique



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

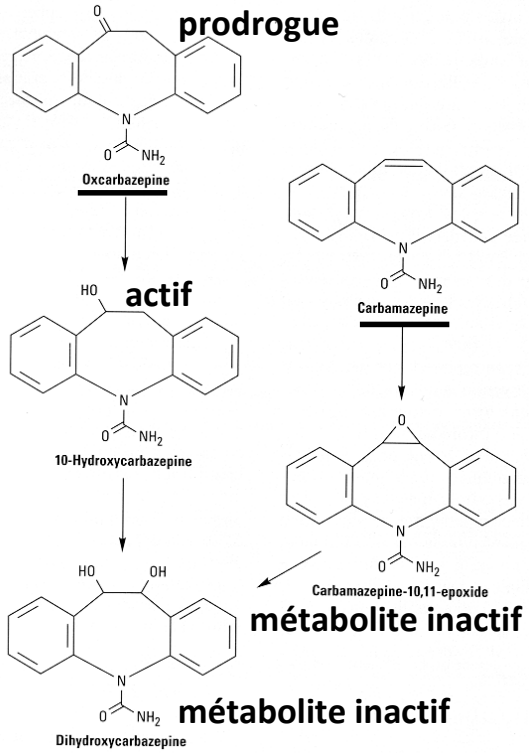
Particularités :

Interactions médicamenteuses : inducteur enzymatique (métabolisme microsomial hépatique)
Métabolisme autoinductible : $^1/_2$ vie diminue au cours du traitement

NEW

L'oxcarbazépine

Chimie : tricyclique



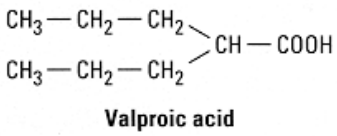
L'oxcarbazépine (analogue de la carbamazépine) a des propriétés thérapeutiques semblables à la carbamazépine <u>mais n'est pas un inducteur enzymatique</u> et présente donc beaucoup moins de problèmes d'interactions médicamenteuses.

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 tansmission **GABA**ergique (mécanisme ?)



Valproic acid

- Phénytoïne
- Carbamazépine
- Valproate
- Ethosuximide
- Phénobarbital

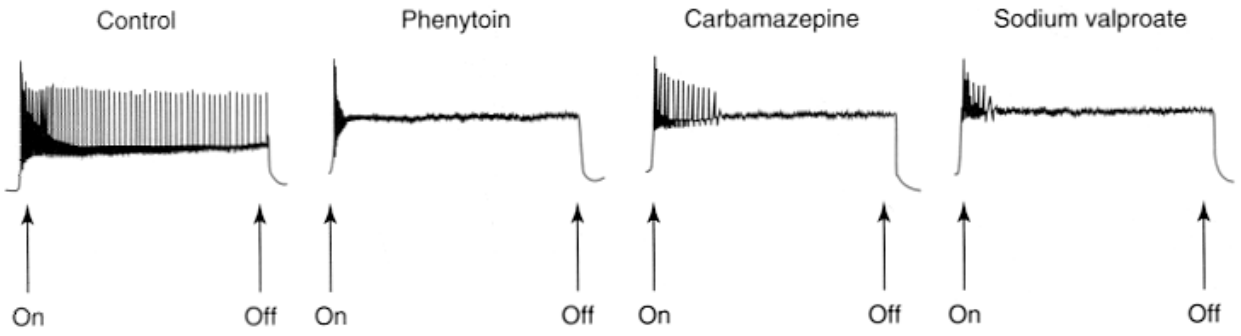
Usage thérapeutique :

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

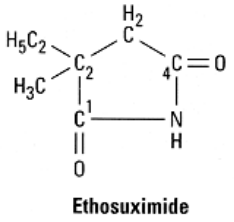
Antiépileptiques et conductance sodique



(Katzung, 1998)

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

Ethosuximide



Mécanisme d'action :

Proposé : blocage de certains **canaux Ca^{++}**
(de type T, présents dans le thalamus), impliqués dans les phénomènes d'absence épileptique.

Usage thérapeutique :

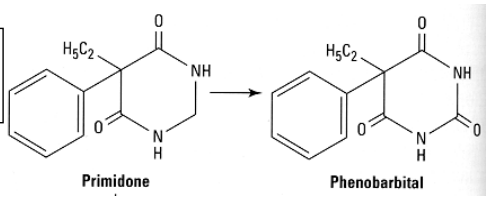
Crises généralisés avec absence : premier choix!
(avec comme adjuvant éventuel, l'acide valproïque)

- 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 : crise généralisées, sauf absence

Phénytoïne
Carbamazépine
Valproate
Ethosuximide
Phénobarbital

Particularités :

Tolérance!
Inducteur enzymatique !!

Note : apparenté par son action sur le récepteur GABA-A :
Clonazépam (benzodiazépine)
Usage en aigu (mal épileptique)

- Tonico-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 sérique stable. 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 thérapeutique 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).

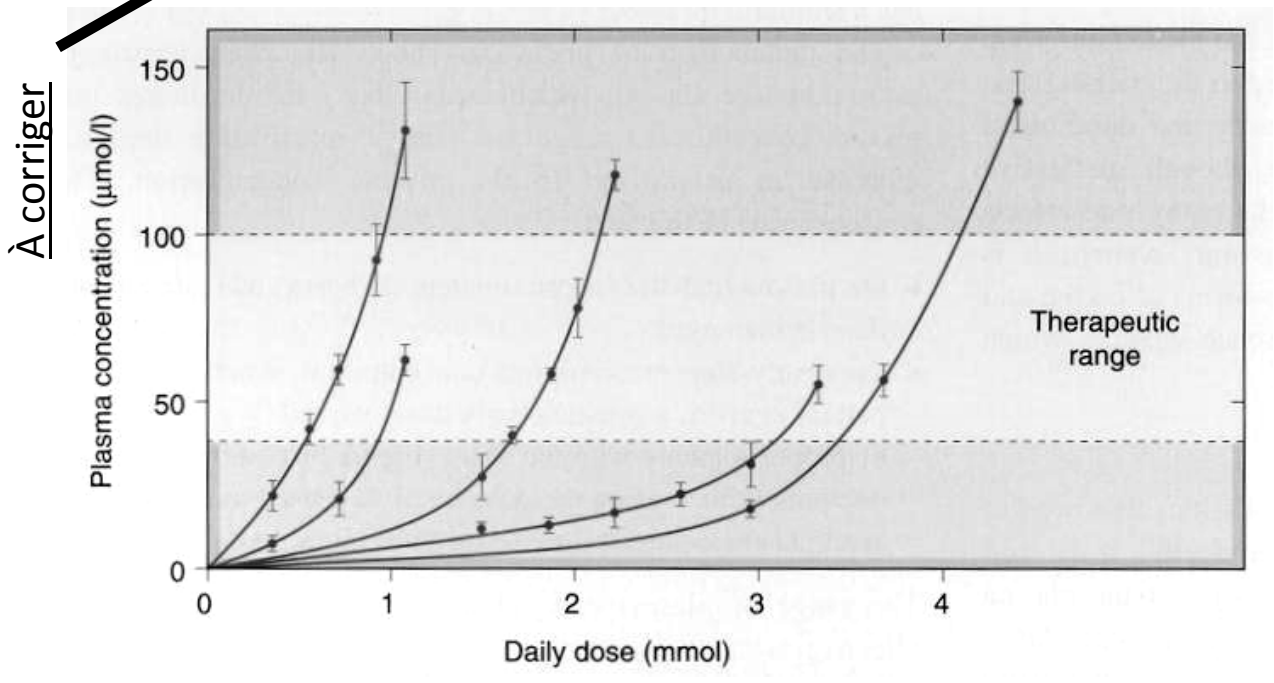
Antiépileptiques : pharmacocinétique

Un cas difficile : la phénytoïne

- Conc plasma thérapeutique : 40-100 µmol/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.

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

À corriger



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 diphospate glucuronyltransférase

• L'acide valproïque est un **inhibiteur** de
des cytochromes P450
de l'uridine diphospate 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 !!

Effets indésirables

- **PHENYTOINE**
  - Troubles vestibulaires et cérébelleux (ataxie, nystagmus et dysarthrie)
  - **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

Effets indésirables

- **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 !!

Effets indésirables

- **ACIDE VALPROIQUE ET VALPROATE DE SODIUM**

  Effets secondaires moins importants que les autres composés de 1ére 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

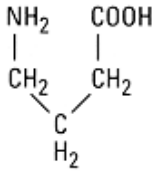
- **ETHOSUXIMIDE**
  – Irritation du tractus gastro-intestinal … Anorexie et nausées
  – Ataxie, insomnie
  – Anémie aplastique (rare, mais grave)

- **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.

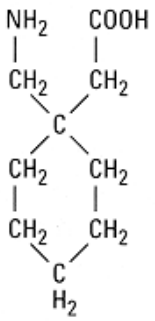
2. **Les composés de deuxième génération (les nouveaux antiépileptiques)**

Gabapentine

Chimie : analogue du GABA



GABA



Gabapentin

Mécanisme d'action :

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

Usage thérapeutique :

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

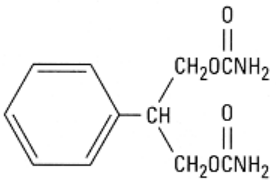
- Gabapentine
- Felbamate
- Lamotrigine
- Topiramate
- Tiagabine
- Lévétiracétam
- Vigabatrine

Particularités :

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

Felbamate

Chimie : analogue du méprobamate (sédatif désuet)



Felbamate

Mécanisme d'action :

Antagonisme du récepteur NMDA
(récepteur neuronal du glutamate)

Usage thérapeutique :

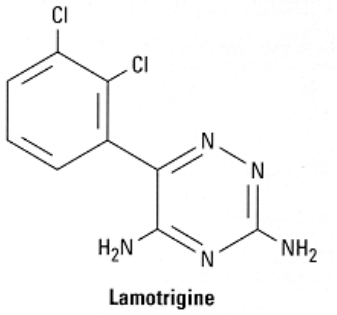
Deuxième, voire troisième intention dans les crises partielles (avec ou sans généralisation)

- Gabapentine
- Felbamate
- Lamotrigine
- Topiramate
- Tiagabine
- Lévétiracétam
- Vigabatrine

Particularités :

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

Lamotrigine



Lamotrigine

Chimie : phényltriazine

Mécanisme d'action :

Inhibition des canaux Na^+
Inhibition des canaux Ca^{++}
Inhibition de la libération de glutamate (excitateur) lors de potentiels répétés.

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

- Gabapentine
- Felbamate
- Lamotrigine
- Topiramate
- Tiagabine
- Lévétiracétam
- Vigabatrine

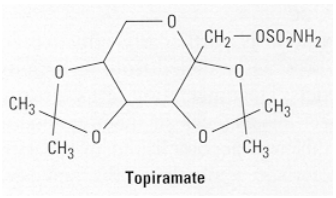
Usage thérapeutique :

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

NEW

Topiramate

Chimie : monosaccharide substitué



Topiramate

Mécanisme d'action : multiple :

Altération de la conductance des canaux 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

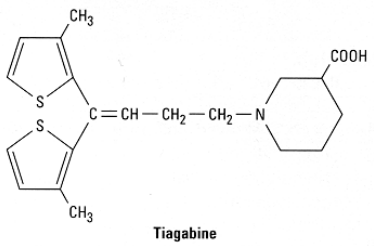
Particularités :

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

NEW

Tiagabine

Chimie : dérivé de l'acide nipécotique



Tiagabine

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

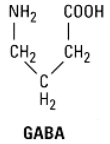
Lévétiracétam Actif — **Métabolite Inactif**

Mécanisme d'action :

Inhib. release vésiculaire?

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

Usage thérapeutique :



GABA

Crises partielles

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

- Gabapentine
- Felbamate
- Lamotrigine
- Topiramate
- Tiagabine
- ▶ Lévétiracétam
- Vigabatrine

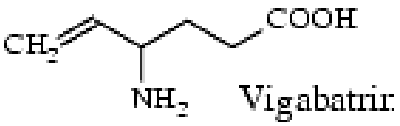
Particularités :

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

Caractéristiques pharmacocinétiques des anticonvulsivants de deuxième génération

	Vigabatrin	Gabapentine	Lamotrigine	Tiagabine	Topiramate	Oxcarbazépine	Felbamate
Enfant mg/kg/jour	40-80		5 - 15			10-40	15-45
Adulte mg/jour	1500-4000	900-3600	200-500	30-60	200-1000	600-3000	1200-3600
Demi-vie en monothérapie (heures)	7	6	30	6	20	8-10	13-20
Liaisons aux protéines	0 %	0 %	55 %	96 %	15 %	40 %	25 %
Nombre de prises quotidiennes	1 ou 2	3	2	3	2	2 ou 3	2 ou 3
Elimination	Rénale (70 %)	Rénale	Hépatique	Hépatique	Rénale ou Hépatique	Hépatique	Rénale ou Hépatique
Formulations (comprimés)	500 mg	100, 300, 400 mg	25, 100 mg	5, 10, 15 mg	100 mg	300 mg	400, 600 mg

http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/pharmaco/index4.htm

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 ! Coût ! *(Note : remboursement (a) ou (a!))*

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 ou 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

Chapitre 6 en résumé :

Le choix des antiépileptiques

Monothérapies (anciens dérivés)	*En cas d'échec, associer avec nouveaux dérivés*
Phénobarbital / primidone	Felbamate
Bdz (clonazépam)	Gabapentine
Phénytoïne	Lamotrigine *
Carbamazépine	Topiramate
Acide valproïque	Tiagabine
Ethosuximide	Lévétiracétam
	Oxcabazépine
	Vigabatrine

* aussi monothérapie