

# The Medical Letter®

## On Drugs and Therapeutics

### Edition Française

Vol. 39 N° 18 (ML USA N° 1526)

25 août 2017

#### Tableaux dans ce numéro

Traitement de l'épilepsie .....	p. 133
Quelques médicaments antiépileptiques oraux.....	p. 136

#### ■ Médicaments pour traiter l'épilepsie

Le traitement de l'épilepsie doit être commencé avec un seul médicament antiépileptique, en augmentant progressivement le dosage jusqu'à ce que les crises soient contrôlées ou que des effets indésirables intolérables se manifestent. Si les crises persistent, les spécialistes recommandent généralement d'essayer au moins un et parfois un deuxième autre médicament en monothérapie avant d'envisager l'utilisation concomitante de deux médicaments. Lorsqu'ils sont employés de manière appropriée, l'efficacité des antiépileptiques est globalement équivalente. Le choix du médicament est habituellement basé sur des facteurs tels que la facilité d'utilisation, les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, la présence de comorbidités et le coût.

Les nouveaux antiépileptiques sont souvent d'abord homologués par la FDA des Etats-Unis comme traitements adjutants pour les crises épileptiques partielles, mais ils sont fréquemment utilisés hors indication (*off-label*) pour traiter d'autres types d'épilepsies et en monothérapie.

**NOUVELLE TERMINOLOGIE** – Dans la classification révisée des types d'épilepsies de l'ILAE (*International League Against Epilepsy*), la dénomination des crises « partielles » est remplacée par « focales » et celle des crises « généralisées d'emblée » par « tonicoclonique bilatérales ».<sup>1</sup>

**BRIVARACÉTAM** – Le brivaracétam (Brivact – CH; non commercialisé – F, B), un analogue du lévétiracétam, est approuvé par la FDA comme traitement adjuant des crises partielles chez les patients âgés de  $\geq 16$  ans.<sup>2</sup> Comme le lévétiracétam, il pourrait aussi se révéler efficace pour traiter les crises généralisées d'emblée, les absences et les crises myocloniques, mais davantage d'études sont nécessaires.<sup>3</sup>

**Effets indésirables** – Dans les études cliniques, les effets indésirables les plus fréquents du brivaracétam ont été une somnolence, des vertiges, une fatigue et des nausées/vomissements. Des effets indésirables psychiatriques (principalement anxiété et dépression) ont été observés; on ne sait pas si leur incidence est la même qu'avec le lévétiracétam.

**Interactions médicamenteuses** – La coadministration de rifampicine (Rimactan et autres – F, CH; Rifadine – B) diminue les concentrations sériques du brivaracétam; la dose de brivaracétam peut devoir être augmentée de jusqu'à 100%. Le brivaracétam augmente les taux sériques de la phénytoïne et d'un métabolite actif de la carbamazépine; des réductions de doses peuvent être nécessaires. Le brivaracétam est un substrat du CYP2C19; les métaboliseurs lents pour le CYP2C19 ou ceux qui prennent des inhibiteurs du CYP2C19 peuvent nécessiter une diminution du dosage du brivaracétam.<sup>4</sup>

#### Traitement de l'épilepsie<sup>1</sup>

##### Epilepsie partielle, y compris crises secondairement généralisées

###### Médicaments de choix

- Carbamazépine
- Lamotrigine
- Lévétiracétam
- Oxcarbazépine

###### Quelques autres médicaments

- Brivaracétam
- Clobazam
- Eslicarbazépine
- Gabapentine
- Lacosamide
- Pérampanel
- Phénytoïne
- Prégabalin
- Topiramate
- Valproate
- Zonisamide

##### Crises tonicocloniques généralisées d'emblée

###### Médicaments de choix

- Lamotrigine
- Lévétiracétam
- Valproate

###### Quelques autres médicaments

- Pérampanel
- Topiramate
- Zonisamide

##### Absences

###### Médicaments de choix

- Ethosuximide
- Valproate

###### Quelques autres médicaments

- Clonazépam
- Lamotrigine
- Lévétiracétam
- Zonisamide

##### Absences atypiques, crises myocloniques ou atoniques

###### Médicaments de choix

- Lamotrigine
- Lévétiracétam
- Valproate

###### Quelques autres médicaments

- Clobazam
- Clonazépam
- Felbamate
- Rufinamide
- Topiramate
- Zonisamide

1. Quelques-uns des médicaments indiqués ici n'ont pas été homologués par la FDA pour une telle utilisation. Les indications approuvées peuvent être trouvées dans le texte.

2. Dans la classification révisée des types d'épilepsies de l'ILAE (*International League Against Epilepsy*), la dénomination des crises « partielles » est remplacée par « focales » et celle des crises « généralisées d'emblée » par « tonicocloniques bilatérales ». Fisher et al. Epilepsia 2017;58:531.

**CARBAMAZÉPINE** – La carbamazépine (Tégrétol – F; Tégrétol et autre – CH; Tegretol et autre – B) est un ancien médicament antiépileptique avec un large spectre d'indications comme anticonvulsivant. Elle est particulièrement efficace pour traiter les crises partielles ou les crises tonicocloniques secondairement généralisées, mais elle peut aggraver les absences ou les crises myocloniques. La carbamazépine induit son propre métabolisme; les concentrations sériques diminuent habituellement après quelques semaines de traitement. Le stockage des comprimés de carbamazépine (aussi bien le médicament original que les génériques) en milieu humide peut provoquer leur précipitation, ce qui diminue la biodisponibilité et peut conduire à des échecs thérapeutiques. La carbamazépine est généralement administrée sous une forme à libération prolongée (Tégrétol LP et autre – F; Tégrétol CR Divitabs et autre – CH; Tegretol CR – B), qui permet un dosage quotidien. Elle est aussi disponible sous forme IV (Carnexiv – USA; non commercialisé – F, CH, B).

**Autres utilisations** – La carbamazépine orale est homologuée par la FDA pour le traitement des douleurs des névralgies du trijumeau. Aux Etats-Unis, l'*Equetro* (USA; non commercialisé – F, CH, B) est aussi approuvé pour le traitement des épisodes maniaques aigus ou mixtes du trouble bipolaire de type I.

**Effets indésirables** – La carbamazépine peut provoquer des assoufissements, des troubles cognitifs, une vision trouble, une diplopie, des céphalées, des vertiges, une ataxie, des nausées et des vomissements. L'utilisation de la forme à libération prolongée a été associée à moins d'effets indésirables au niveau du SNC.

Des leucopénies et des hyponatrémies légères sont relativement fréquentes lors de l'utilisation de la carbamazépine. À hautes doses, des thrombocytopénies peuvent survenir, mais elles sont habituellement réversibles à l'arrêt du traitement. Des anémies aplasiques, des agranulocytoses, une toxicité cardiaque, des méningites aseptiques, des diarrhées profuses et des hépatites se produisent rarement. Les concentrations d'hormones thyroïdiennes circulantes peuvent être abaissées même si les taux de thyréostimuline (TSH) restent normaux. Une perception anormale des couleurs survient rarement.

La carbamazépine peut provoquer des éruptions cutanées, en particulier avec des doses initiales élevées ou lors d'une augmentation rapide de la posologie. Des réactions sévères telles que syndrome de Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique se sont produites rarement; le risque est significativement plus élevé chez les patients porteurs de l'allèle B\*1502 des antigènes des leucocytes humains (HLA).<sup>5</sup> La FDA recommande que les patients asiatiques, qui présentent une incidence 10 fois plus élevée de syndromes de Stevens-Johnson et de nécrolyses épidermiques toxiques que les sujets non asiatiques, soient testés pour dépister cet allèle avant de commencer un traitement avec la carbamazépine.

**Interactions médicamenteuses** – La carbamazépine est un induiteur puissant de multiples enzymes hépatiques; elle peut diminuer les concentrations sériques et peut-être l'efficacité de nombreux autres médicaments, y compris les contraceptifs oraux et les autres antiépileptiques. La carbamazépine est métabolisée par le CYP3A4; les médicaments induisant ou inhibant cette enzyme peuvent modifier ses concentrations sériques.<sup>4</sup>

**CLOBAZAM** – Le clobazam (Urbanyl – F, CH; Frisium – B), une benzodiazépine, est approuvé par la FDA des Etats-Unis seulement comme traitement adjvant des convulsions associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients  $\geq 2$  ans,<sup>6</sup> mais il est largement utilisé depuis des années au Canada et dans d'autres pays pour traiter l'anxiété et de nombreuses autres formes d'épilepsie.

**Effets indésirables** – Les effets indésirables les plus fréquents du clobazam sont une somnolence, une fièvre, une léthargie, une hypersalivation et une constipation. Comme avec les autres benzodiazépines, une amnésie antérograde, une ataxie, des symptômes de sevrage et des convulsions peuvent survenir si le médicament est arrêté brusquement. Aux Etats-Unis, le clobazam appartient à l'annexe IV des substances contrôlées.

**Interactions médicamenteuses** – Le clobazam inhibe le CYP2D6; il peut être nécessaire de réduire la dose des substrats du CYP2D6 comme la fluoxétine (Prozac et autres – F, B; Fluctine et autres – CH) s'ils sont pris en même temps. Le clobazam est principalement métabolisé par le CYP3A4 en son métabolite actif, qui est lui-même ensuite métabolisé par le CYP2C19. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP2C19 comme le fluconazole (Triflucan et autres – F; Diflucan et autres – CH, B) ou l'oméprazole (Mopral et autres – F; Antrumups et autres – CH; Losec et autres – B) peut augmenter les concentrations sériques du métabolite actif du clobazam.<sup>4</sup>

**CLONAZÉPAM** – Le clonazépam (Rivotril – F, CH, B), une benzodiazépine, est approuvé par la FDA comme traitement du syndrome de Lennox-Gastaut (variante du petit mal) et des crises myocloniques et atoniques. Il est aussi utilisé pour traiter les absences résistant aux autres antiépileptiques, mais il est généralement moins efficace que l'éthosuximide ou le valproate dans cette indication, et le développement d'une tolérance à ses effets est fréquent.

**Autres utilisations** – Le clonazépam est homologué par la FDA pour le traitement du trouble panique et est utilisé pour traiter d'autres troubles anxieux.

**Effets indésirables** – Le clonazépam peut provoquer des assoufissements, une ataxie et des troubles du comportement. Comme avec les autres benzodiazépines, une amnésie antérograde, une ataxie, des symptômes de sevrage et des convulsions peuvent survenir si le médicament est arrêté brusquement. Aux Etats-Unis, le clonazépam appartient à l'annexe IV des substances contrôlées.

**Interactions médicamenteuses** – Le clonazépam est partiellement métabolisé par le CYP3A4; les inducteurs du CYP3A4 comme la carbamazépine et la phénytoïne peuvent diminuer les concentrations sériques du clonazépam, et les inhibiteurs puissants comme la clarithromycine (Zelclar et autres – F; Klacid et autres – CH; Biclar et autres – B) peuvent les augmenter.<sup>4</sup>

**ESLICARBAZÉPINE** – L'acétate d'eslicarbazépine (Zebinix – F; non commercialisé – CH, B)<sup>7</sup> est approuvé par la FDA comme monothérapie et traitement adjvant de l'épilepsie partielle chez les adultes.<sup>8</sup> Le médicament est rapidement converti en eslicarbazépine, l'isomère-S du métabolite actif de l'oxcarbazépine, qui est chimiquement similaire à la carbamazépine. Les trois substances ont des mécanismes d'action similaires, mais leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont différentes.<sup>9</sup>

**Effets indésirables** – Les effets indésirables les plus fréquents de l'eslicarbazépine sont des vertiges, une somnolence, des nausées, des céphalées, une diplopie et des tremblements. Des hyponatrémies et des réactions dermatologiques graves, y compris des syndromes de Stevens-Johnson, ont été rapportées; on ne sait pas si elles sont plus ou moins fréquentes qu'avec la carbamazépine ou l'oxcarbazépine.

**Interactions médicamenteuses** – L'eslicarbazépine peut induire le CYP3A4 et inhiber le CYP2C19; elle peut augmenter les concentrations sériques des substrats du CYP2C19 comme le clobazam et diminuer les taux sériques des substrats du CYP3A4 comme la simvastatine (Zocor et autres – F, CH, B) et des contraceptifs oraux. L'INR doit être étroitement surveillé chez les patients qui reçoivent concomitamment de la warfarine (Coumadine et autre – F; Marvan – B; non commercialisé – B). Les médicaments inducteurs enzymatiques comme la carbamazépine, peuvent abaisser les taux sériques de l'eslicarbazépine. Celle-ci ne doit pas être administrée en même temps que l'oxcarbazépine.

**ETHOSUXIMIDE** – L'éthosuximide (Zarontin et autre – F; Petinimid – CH; Zarontin – B) est approuvé par la FDA comme traitement des absences et est généralement bien toléré.<sup>10</sup> Il n'est pas efficace pour traiter les crises tonicocloniques généralisées ou partielles.

**Effets indésirables** – L'éthosuximide peut provoquer des nausées, des vomissements, une léthargie, un hoquet, des céphalées et des modifications du comportement. Un comportement psychotique peut se manifester. Des anomalies hématologiques, des érythèmes multiformes, des syndromes de Stevens-Johnson et des lupus érythémateux systémiques ont été rapportés.

**Interactions médicamenteuses** – L'éthosuximide est partiellement métabolisé par le CYP3A4; les inducteurs du CYP3A4 comme la carbamazépine et la phénytoïne peuvent diminuer les concentrations sériques de l'éthosuximide, et les inhibiteurs puissants comme la clarithromycine peuvent les augmenter.<sup>4</sup>

**GABAPENTINE** – La gabapentine (Neurontin et autres – F, CH, B) est approuvée par la FDA comme traitement adjvant de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les patients âgés de  $\geq 3$  ans. Elle est aussi efficace en monothérapie pour les crises de ce type. Comme la carbamazépine, la gabapentine peut exacerber les crises myocloniques. Le pourcentage de gabapentine absorbé par le tube digestif diminue lorsqu'elle est administrée à hautes doses.

**Autres utilisations** – La gabapentine est également approuvée par la FDA pour le traitement des douleurs neuropathiques. Une formulation pour administration monoquotidienne (Gralise – USA; non

commercialisé – F, CH, B) est homologuée pour le traitement des névralgies postherpétiques.<sup>11</sup> La gabapentine énacarbil (Horizont – USA: non commercialisé – F, CH, B), un promédicament, est homologuée pour le traitement du syndrome des jambes sans repos.<sup>12</sup>

**Effets indésirables** – La gabapentine peut provoquer une somnolence, des vertiges, une ataxie, une fatigue, un nystagmus, une vision trouble et une confusion. Des œdèmes, une prise pondérale et des troubles moteurs ont été rapportés. Des modifications du comportement se sont produites chez des enfants, en particulier ceux présentant des problèmes comportementaux ou développementaux sous-jacents.

**Interactions médicamenteuses** – Contrairement à certains autres antiépileptiques, la gabapentine n'induit pas et n'inhibe pas les isoenzymes du CYP, et elle n'est pas notablement métabolisée.

**LACOSAMIDE** – Le lacosamide oral (Vimpat – F, CH, B) est approuvé par la FDA comme monothérapie ou traitement adjvant pour les adultes présentant une épilepsie partielle.<sup>13</sup> Le lacosamide est également disponible sous forme IV pour une utilisation à court terme.

**Effets indésirables** – les effets indésirables les plus fréquents du lacosamide oral sont des vertiges, des céphalées, des nausées, des vomissements, une fatigue, une ataxie, une diplopie, une somnolence et des tremblements. Aux Etats-Unis, le lacosamide appartient à l'annexe V des substances contrôlées en raison de rapports de cas d'euphorie.

**Interactions médicamenteuses** – Le lacosamide est un substrat et un inhibiteur du CYP2C19, mais aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été rapportée. Le médicament peut provoquer un léger allongement dose-dépendant de l'intervalle PR; la prudence est recommandée chez les patients présentant des anomalies de la conduction cardiaque et chez ceux qui prennent d'autres médicaments susceptibles de prolonger l'intervalle PR, comme les bêtabloquants ou les antagonistes des canaux calciques.

**LAMOTRIGINE** – La lamotrigine (Lamictal et autres – F, CH, B) est approuvée par la FDA comme traitement adjvant chez les patients âgés de  $\geq 2$  ans présentant des crises partielles, des crises tonicocloniques généralisées d'emblée ou des crises généralisées du syndrome de Lennox-Gastaut. Elle est fréquemment utilisée pour traiter les crises secondairement généralisées, les crises tonicocloniques généralisées d'emblée et les absences atypiques, ainsi que les crises myocloniques et atoniques. Chez les patients âgés avec un diagnostic récent de crises partielles ou généralisées, la lamotrigine s'est montrée aussi efficace et mieux tolérée que la carbamazépine.<sup>14</sup> Bien que généralement efficace pour traiter les crises myocloniques, quelques rapports suggèrent que la lamotrigine peut aggraver les myoclonies, en particulier en cas de crises myocloniques sévères dans l'enfance. La lamotrigine peut être moins efficace que l'éthosuximide ou le valproate pour traiter les absences chez les enfants, mais quelques cliniciens l'utilisent en première intention en raison de sa tolérance.<sup>15</sup>

**Effets indésirables** – Les effets indésirables les plus fréquents de la lamotrigine sont des vertiges, une ataxie, une somnolence, des céphalées, une diplopie, des nausées, des vomissements, des éruptions cutanées, des insomnies et des troubles de la coordination. La lamotrigine provoque moins d'effets indésirables cognitifs que la carbamazépine ou le topiramate. Des hépatites aiguës et des méningites aseptiques ont été rapportées. Des atteintes cutanées potentiellement mortelles incluant des syndromes de Stevens-Johnson se sont produites rarement, généralement pendant les deux premiers mois d'utilisation. Le risque peut être augmenté par l'administration de doses initiales élevées, par une augmentation rapide du dosage ou par une administration concomitante avec le valproate. Le fabricant recommande d'arrêter la lamotrigine dès les premiers signes d'une éruption cutanée.

**Interactions médicamenteuses** – La lamotrigine n'induit pas et n'inhibe pas les isoenzymes du CYP. Les médicaments inducteurs enzymatiques, comme la carbamazépine, abaissent les concentrations sériques de la lamotrigine d'environ 40%. Le valproate augmente de plus de deux fois les concentrations de lamotrigine.

**LÉVÉTIRACÉTAM** – Le lévétiracétam oral (Keppra et autres – F, CH, B) est approuvé par la FDA comme traitement adjvant pour les patients âgés de  $\geq 1$  mois présentant des crises épileptiques partielles, pour les patients de  $\geq 6$  ans avec des crises tonicocloniques généralisées d'emblée, et pour les patients de  $\geq 12$  ans avec des crises

myocloniques. Cependant, il est fréquemment utilisé en monothérapie pour les crises partielles et généralisées et peut aussi être efficace pour traiter les absences et le syndrome de Lennox-Gastaut. Un comprimé oral à dissolution rapide du lévétiracétam (Spritam – USA; Keppra – F, CH, B) est homologuée dans les mêmes indications, à l'exception des crises partielles pour lesquelles cette formulation peut être utilisée chez les patients de  $\geq 4$  ans.<sup>16</sup> Le lévétiracétam est aussi disponible sous forme IV (Keppra et autres – F, CH, B).

**Effets indésirables** – Des vertiges, une somnolence et une faiblesse se manifestent fréquemment. Des modifications du comportement, comme une agitation, une hostilité et une irritabilité, des hallucinations et des psychoses se sont aussi produites, en particulier chez les patients avec des troubles psychiatriques sous-jacents. Des difficultés de coordination et des réactions dermatologiques graves, y compris des syndromes de Stevens-Johnson et des nécroses épidermiques toxiques, ont été rapportées. De légères diminutions du nombre de globules blancs et de l'hématocrite, ne nécessitant pas l'interruption du traitement, se produisent rarement. Il semble que l'incidence des effets cognitifs indésirables soit faible avec le lévétiracétam.

**Interactions médicamenteuses** – Le lévétiracétam n'induit pas et n'inhibe pas les isoenzymes du CYP et il n'est pas métabolisé de manière notable. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été rapportée.

**OXCARBAZÉPINE** – L'oxcarbazépine (Trileptal et autres – F; Trileptal et autre – CH, B) est approuvée par la FDA comme monothérapie ou traitement adjvant des crises partielles chez les patients âgés de  $\geq 4$  ans, et comme traitement adjvant chez les enfants de 2-3 ans. La forme à libération prolongée (Oxtellar XR – USA; non commercialisé – F, CH, B) est homologuée comme traitement adjvant des crises partielles chez les patients de  $\geq 6$  ans. L'oxcarbazépine est chimiquement similaire à la carbamazépine, mais elle induit moins fortement les enzymes hépatiques et n'induit pas son propre métabolisme. Ses effets cliniques sont pour la plupart dus à son métabolite 10-monohydroxy, dont la demi-vie est de 8-10 heures. Comme la carbamazépine, l'oxcarbazépine est efficace pour traiter les crises secondairement généralisées, mais elle peut aggraver les crises myocloniques et les absences. L'oxcarbazépine s'est montrée aussi efficace que la carbamazépine pour le traitement des crises partielles et elle pourrait être mieux tolérée.

**Autres utilisations** – L'oxcarbazépine est utilisée hors indication pour traiter le trouble bipolaire et les douleurs neuropathiques.

**Effets indésirables** – Les effets indésirables fréquents de l'oxcarbazépine sont une somnolence, des vertiges, une diplopie, une ataxie, des nausées et des vomissements. La prise de la formulation à libération prolongée avec les repas augmente le pic de concentration du médicament et la probabilité de survenue d'effets indésirables. Des syndromes de Stevens-Johnson et des nécroses épidermiques toxiques se sont produits et des réactions d'hypersensibilité multiorganique ont été rapportées. Des réactions d'hypersensibilité croisées avec la carbamazépine surviennent chez 20-30% des patients. Les hyponatrémies sont plus fréquentes avec l'oxcarbazépine qu'avec la carbamazépine.

**Interactions médicamenteuses** – L'oxcarbazépine induit les CYP4A4/5 et inhibe le CYP2C19.<sup>4</sup> Elle peut augmenter les taux de phénytoïne de jusqu'à 40%. Les concentrations de son métabolite actif sont réduites en présences de médicaments inducteurs enzymatiques comme le phénobarbital ou la phénytoïne. L'oxcarbazépine ne doit pas être administrée concomitamment avec l'eslicarbazépine.

**PÉRAMPANEL** – Le pérampanel (Fycompa – F, CH, B) est approuvé par la FDA comme traitement adjvant des crises partielles et des crises tonicocloniques généralisées d'emblée chez les patients âgés de  $\geq 12$  ans.<sup>17-19</sup>

**Effets indésirables** – Les effets indésirables les plus fréquents du pérampanel sont des étourdissements et des assoupissements. Une prise pondérale, une ataxie, une dysarthrie, une diplopie, des vertiges, des nausées et une fatigue ont aussi été rapportés. Des réactions psychiatriques et comportementales graves, y compris irritabilité, agressivité, colère, modifications de l'humeur et anxiété, peuvent survenir.

**Interactions médicamenteuses** – Le pérampanel est partiellement métabolisé par le CYP3A; les inhibiteurs du CYP3A, comme la clarithromycine, peuvent augmenter les concentrations sériques du pérampanel, et les inducteurs du CYP3A, comme la carbamazépine, peuvent les diminuer.<sup>4</sup>

## Quelques médicaments antiépileptiques oraux

Médicaments	Dosage et forme galéniques	Posologie adulte quotidienne habituelle <sup>1</sup>	Posologie pédiatrique quotidienne habituelle <sup>1</sup>	France €	Coût <sup>2</sup> Suisse CHF (€)	Belgique €
<b>Brivaracétam</b> Brivact; – CH; non commercialisé – F, B	Comprimés pelliculés à 25, 50, 75, 100 mg Solution buvable à 10 mg/ml en flacons de 300 ml	50-200 mg/jour en 2 prises	Non approuvé pour les patients < 16 ans	–	205.05 (186.41)	–
<b>Carbamazépine à libération immédiate</b> Tégrétol – F; Tégrétol et autre – CH; Tegretol et autre – B	<b>F, B</b> : comprimés sécables à 200 mg <b>CH</b> : comprimés sécables à 200 et 400 mg <b>F, CH, B</b> : suspension buvable à 20 mg/ml en flacons de 150 ml	800-1600 mg/jour en 2 ou 3 prises <sup>3</sup>	< 6 ans: 20-35 mg/kg/jour en 3 ou 4 prises <sup>3</sup> 6-12 ans: 400-1000 mg/jour en 3 ou 4 prises <sup>3</sup>	7.06	19.10 (17.36)	21.17
<b>Carbamazépine à libération prolongée</b> Tégrétol LP et autre – F; Tégrétol CR Divitabs et autre – CH; Tegretol CR – B	Comprimés pelliculés sécables à libération prolongée à 200 et 400 mg	800-1600 mg/jour en 2 prises <sup>3</sup>	6-12 ans: 400-1000 mg/jour en 2 prises <sup>3</sup>	3.76	32.60 (29.64)	14.21
<b>Clobazam</b> Urbanyl – F, CH; Frisium – B	<b>F</b> : Gélules à 5 mg et comprimés sécables à 10 et 20 mg <b>CH</b> : comprimés sécables à 10 mg <b>B</b> : comprimés sécables à 10 et 20 mg	10-60 mg 1 x/jour ou en 2 prises	5-20 mg 1 x/jour ou en 2 prises	2.68	14.55 (12.91)	6.77
Likoza – F; non commercialisé dans cette forme galénique – CH, B	Suspension buvable à 1 mg/ml en flacons de 150 ml			ND	–	–
<b>Clonazépam</b> Rivotril – F, CH, B	<b>F, CH, B</b> : comprimés quadrisécables à 2 mg <b>CH, B</b> : comprimés sécables à 0,5 mg <b>F, CH, B</b> : solution buvable à 2,5 mg/ml	1,5-8 mg/jour en 2 ou 3 prises	< 10 ans ou < 30 kg: 0,1-0,2 mg/kg/jour en 2 ou 3 prises	1.45	6.00 (5.44)	5.78
<b>Eslicarbazépine</b> Zébinix – F; non commercialisé – CH, B	Comprimés à 800 mg	800 mg 1 x/jour	Non approuvé pour les patients < 18 ans	91.68	–	–
<b>Ethosuximide</b> Petinimid – F*, CH; non commercialisé dans cette forme galénique – B	<b>F</b> : capsules molles à 250 mg* et gélules à 250 mg** <b>CH</b> : gélules à 250 mg	750-1250 mg/jour en 2 prises	20-30 mg/kg/jour en 2 ou 3 prises	ND	22.65 (20.58)	–
Zarontin – F, B; non commercialisé dans cette forme galénique – CH	Sirop à 250 mg/5 ml en flacons de 200 ml			19.35	–	20.49
<b>Felbamate</b> Taloxa – F, CH, B	Comprimés à 600 mg Suspension buvable à 600 mg/5 ml en flacons de 230 ml	2400-3600 mg en 3 ou 4 prises <sup>4</sup>	2-14 ans: 15-45 mg/kg/jour en 3 ou 4 prises <sup>4,5</sup>	ND	411.90 (274.46)	118.22
<b>Gabapentine</b> Neurontin et autres – F, CH, B	Gélules à 100, 300 et 400 mg Comprimés pelliculés sécables à 600 ou 800 mg	1800-3600 mg/jour en 3 prises	3-4 ans: 40 mg/kg/jour en 3 prises 5-11 ans: 25-35 mg/kg/jour en 3 prises	37.35	116.37 (105.79)	35.80
<b>Lacosamide</b> Vimpat – F, CH, B	Comprimés pelliculés à 50, 100, 150 et 200 mg	200-400 mg/jour en 2 prises	Non approuvé pour les patients < 17 ans	93.00	157.95 (143.62)	93.10

Ce tableau reflète l'édition américaine du *Medical Letter* et ne constitue pas nécessairement une revue exhaustive de toutes les préparations disponibles en Europe francophone.

\* ATUn = autorisation temporaire d'utilisation nominative: elle s'adresse à un seul patient nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale, concerne des médicaments dont le rapport efficacité/sécurité est présumé favorable pour ces patients au vu des données disponibles et est délivrée à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur dès lors que le médicament est susceptible de présenter un bénéfice pour un patient donné.

\*\* ATUc = autorisation temporaire d'utilisation de cohorte: elle concerne des médicaments dont l'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumées, s'adresse à un groupe ou à un sous-groupe de patients traités et surveillés suivant des critères définis dans le cadre d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) et est délivrée à la demande du titulaire des droits d'exploitation, qui a déposé ou s'est engagé à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé.

ND: Non disponible. UH: Usage hospitalier. Le prix n'est pas fixe du fait d'accords spécifiques entre les partenaires.

1. Le traitement avec la plupart des médicaments antiépileptiques est commencé avec une posologie faible progressivement augmentée sur plusieurs semaines. La posologie habituelle peut varier selon que le médicament est prescrit seul ou comme traitement adjvant, ou s'il est utilisé concomitamment avec un ou plusieurs médicaments avec lesquels il interagit. La posologie peut aussi devoir être ajustée en fonction de la présence d'une insuffisance rénale ou hépatique.
2. Prix pour 30 jours à la posologie d'entretien adulte la plus faible en utilisant le plus petit nombre possible de comprimés entiers. Taux de change: 1 € = 1.10 CHF.
3. La mesure des concentrations sériques peuvent être utiles pour guider le traitement. Quelques concentrations sériques thérapeutiques habituelles sont: carbamazépine 4-12 µg/ml, phénobarbital 10-40 µg/ml, phénytoïne 10-20 µg/ml, valproate 50-100 µg/ml. Chez certains patients, le contrôle de l'épilepsie peut être obtenu à des concentrations plus faibles, et d'autres peuvent nécessiter des concentrations plus élevées.
4. Quand le felbamate est prescrit comme traitement adjvant, les posologies des autres médicaments antiépileptiques doivent être réduites de 20%.
5. Chez les enfants âgés de 2-14 ans, le felbamate est approuvé par la FDA uniquement comme traitement adjvant du syndrome Lennox-Gastaut.

## Quelques médicaments antiépileptiques oraux (suite)

Médicaments	Dosage et forme galéniques	Posologie adulte quotidienne habituelle <sup>1</sup>	Posologie pédiatrique quotidienne habituelle <sup>1</sup>	France €	Coût <sup>2</sup> Suisse CHF (€)	Belgique €
<b>Lamotrigine à libération immédiate</b> Lamictal et autres – F, CH, B	Comprimés orodispersibles ou à croquer à 2, 5, 25, 50, 100 et 200 mg	100-500 mg/jour en 2 prises	2-12 ans : 4,5-7,5 mg/kg/jour en 2 prises <sup>6</sup>	23.10	53.25 (48.41)	27.36
<b>Lamotrigine à libération prolongée</b> Lamictal XR – USA; non commercialisé dans cette forme galénique – F, CH, B	Comprimés à libération prolongée à 25, 50, 100, 200, 250, 300 mg	200-600 mg 1 x/jour	Non approuvé pour les patients < 13 ans	–	–	–
<b>Lévétiracétam à libération immédiate</b> Keppra et autres – F, CH, B	Comprimés pelliculés sécables à 250, 500 et 1000 mg Solution buvable à 100 mg/ml en flacons de 300 ml avec seringue doseuse de 10 ml, de 150 ml avec seringue doseuse de 3 ml (enfants < 6 mois à < 4 ans), et de 150 ml avec seringue doseuse de 1 ml (enfants de 1 à < 6 mois)	500-1500 mg 2 x/jour	4-< 16 ans : 30 mg/kg 2 x/jour	28.65	64.30 (58.47)	29.57
<b>Lévétiracétam à libération prolongée</b> Keppra XR – USA; non commercialisé – F, CH, B	Comprimés à libération prolongée à 500 et 750 mg	1000-3000 mg/jour en 2 ou 3 prises	Non approuvé pour les patients < 12 ans	–	–	–
<b>Oxcarbazépine à libération immédiate</b> Trileptal et autres – F; Trileptal et autre – CH, B	<b>F, CH, B</b> : comprimés pelliculés à 150, 300 et 600 mg <b>F, CH</b> : suspension buvable à 60 mg/ml en flacons de 250 ml	1200-2400 mg/jour en 2 ou 3 prises	2-< 4 ans : 30-60 mg/kg/jour en 2 ou 3 prises (maximum 600 mg/jour)	25.32	78.30 (71.18)	33.73
<b>Oxcarbazépine à libération prolongée</b> Oxtellar XR – USA; non commercialisé – F, CH, B	Comprimés retardés à 150, 300 et 600 mg	1200-2400 mg 1 x/jour	≥ 6 ans 20-29 kg : 900 mg 1 x/jour 30-39 kg : 1200 mg 1 x/jour 40-49 kg : 1800 mg 1 x/jour	–	–	–
<b>Pérampanel</b> Fycompa – F, CH, B	Comprimés pelliculés à 2, 4, 6, 8, 10 et 12 mg Suspension orale à 0,5 mg/ml	4-12 mg 1 x/jour	Non approuvé pour les patients < 12 ans	90.16	240.10 (218.28)	137.15
<b>Phénobarbital</b> Gardénal et autres – F; Aphénylebarbital Streuli – CH; Gardénal et autre – B	Comprimés à : <b>F</b> : 10, 50 et 100 mg <b>CH</b> : 15, 50 et 100 mg <b>B</b> : 100 mg	100-150 mg/jour en 2 ou 3 prises <sup>3</sup>	3-6 mg/kg/jour en 2 ou 3 prises <sup>3</sup>	4.77	5.80 (5.26)	2.01
<b>Phénytoïne</b> Diphantoïne – F; Phénytoïne – CH; Epanutin – B	<b>F, CH</b> : comprimés quadrisécables à 100 mg <b>B</b> : gélules à 100 mg	300-400 mg/jour en 1 ou 3 prises <sup>3,7</sup>	4-8 mg/kg/jour en 2 ou 3 prises (max 300 mg/jour) <sup>3</sup>	ND	7.95 (7.24)	10.56
<b>Prégabaline</b> Lyrica – F, CH, B	Gélules à : <b>F, CH</b> : 25, 50, 75, 100, 150, 200 et 300 mg <b>B</b> : 75, 150 et 300 mg	150-600 mg/jour en 2 ou 3 prises	Utilisation non approuvée en pédiatrie	28.71	84.48 (76.80)	22.35
<b>Primidone</b> Mysoline – F, CH, B	Comprimés sécables à 250 mg	750-1250 mg/jour en 3 ou 4 prises	< 8 ans : 125-250 mg 3 x/jour ou 10-25 mg/kg/jour en plusieurs prises	15.14	40.25 (36.61)	20.81
<b>Rufinamide</b> Inovelon – F, CH, B	Comprimés pelliculés sécables à : <b>F</b> : 100, 200 et 400 mg. <b>CH, B</b> : 200 et 400 mg. Suspension buvable à 40 mg/ml	3200 mg/jour en 2 prises	45 mg/kg/jour en 2 prises (maximum 3200 mg/jour)	566.92	728.65 (662.40)	UH

Ce tableau reflète l'édition américaine du *Medical Letter* et ne constitue pas nécessairement une revue exhaustive de toutes les préparations disponibles en Europe francophone.

ND: Non disponible. UH: Usage hospitalier. Le prix n'est pas fixe du fait d'accords spécifiques entre les partenaires.

- Le traitement avec la plupart des médicaments antiépileptiques est commencé avec une posologie faible progressivement augmentée sur plusieurs semaines. La posologie habituelle peut varier selon que le médicament est prescrit seul ou comme traitement adjuvant, ou s'il est utilisé concomitamment avec un ou plusieurs médicaments avec lesquels il interagit. La posologie peut aussi devoir être ajustée en fonction de la présence d'une insuffisance rénale ou hépatique.
- Prix pour 30 jours à la posologie d'entretien adulte la plus faible en utilisant le plus petit nombre possible de comprimés entiers. Taux de change: 1 € = 1.10 CHF.
- La mesure des concentrations sériques peuvent être utiles pour guider le traitement. Quelques concentrations sériques thérapeutiques habituelles sont: carbamazépine 4-12 µg/ml, phénobarbital 10-40 µg/ml, phénytoïne 10-20 µg/ml, valproate 50-100 µg/ml. Chez certains patients, le contrôle de l'épilepsie peut être obtenu à des concentrations plus faibles, et d'autres peuvent nécessiter des concentrations plus élevées.
- Le dosage maximum est de 300 mg/jour. La posologie recommandée chez les patients prenant du valproate est 1-5 mg/kg/jour en 1 ou 2 prises (maximum 200 mg/jour; 1-3 mg/kg/jour pour les patients recevant la lamotrigine et le valproate sans autres médicaments antiépileptiques). Le dosage recommandé pour les patients prenant la lamotrigine avec la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital ou la primidone, mais pas avec le valproate, est 5-15 mg/kg/jour en 1 ou 2 prises (maximum 400 mg/jour).
- Lorsque les doses sont supérieures à 300 mg/jour, les ajustements du traitement d'entretien de phénytoïne chez les adultes doivent généralement s'effectuer par paliers de 25 ou 30 mg.

## Quelques médicaments antiépileptiques oraux (suite)

Médicaments	Dosage et forme galéniques	Posologie adulte quotidienne habituelle <sup>1</sup>	Posologie pédiatrique quotidienne habituelle <sup>1</sup>	France €	Coût <sup>2</sup> Suisse CHF (€)	Belgique €
<b>Topiramate à libération immédiate</b> Epitomax et autres – F; Topamax et autres – CH, B	Gélules à 15, 25 et 50 mg Comprimés pelliculés à: <b>F</b> : 50, 100 et 200 mg <b>CH, B</b> : 25, 50, 100 et 200 mg	100-400 mg/jour en deux prises	5-9 mg/kg/jour en deux prises	ND	59.85 (54.41)	22.74
Topamax Sprinkle – USA; non commercialisé dans cette forme galénique – F, CH, B	Gélules à 15 et 25 mg			–	–	–
<b>Topiramate à libération prolongée</b> Trokendi XR – USA; non commercialisé dans cette forme galénique – F, CH, B Qudexy XR – USA; non commercialisé dans cette forme galénique – F, CH, B	Gélules à libération prolongée à 25, 50, 100, 200 mg Gélules à libération prolongée à 25, 50, 100, 150, 200 mg	100-400 mg 1x/jour	≥ 6 ans: 5-9 mg/kg 1x/jour	–	–	–
<b>Acide valproïque</b> Convulex et autre – CH, B; non commercialisé sous forme acide seule – F	Gélules gastrorésistantes à 150, 300 et 500 mg	1000-3000 mg/jour en 2-3 prises <sup>3</sup>	≥ 10 ans: 20-60 mg/kg/jour en 3 prises <sup>3</sup>	–	60.20 (18.50)	10.84
<b>Valproate de sodium</b> Dépakine et autres – F; Orfirl – CH; Depakine et autres – B	<b>F</b> : comprimés gastrorésistantes à 200 et 500 mg <b>CH</b> : gélules à libération prolongée à 150 et 300 mg Minipack à 500 et 1000 mg <b>B</b> : comprimés gastrorésistantes à 150, 300 et 500 mg	1000-3000 mg/jour en 2-3 prises <sup>3</sup>	≥ 10 ans: 20-60 mg/kg/jour en 3 prises <sup>3</sup>	4.31	31.26 (28.42)	8.73
<b>Divalproex</b> (= complexe acide valproïque/valproate de sodium) Dépakine Chrono LP et autres – F; Depakine Chrono – CH, B	Comprimés pelliculés sécables à libération prolongée à: <b>F</b> : 500 mg <b>CH, B</b> : 300 et 500 mg	1000-3000 mg/jour en 2-3 prises <sup>3</sup>	≥ 10 ans: 20-60 mg/kg/jour en 3 prises <sup>3</sup>	18.58	28.50 (16.89)	14.40
<b>Divalproex à libération retardée</b> Depakote sprinkle – USA; non commercialisé dans cette forme galénique – F, CH, B	Gélules à libération prolongée à 125 mg	1000-3000 mg/jour en 2-3 prises <sup>3</sup>	≥ 10 ans: 20-60 mg/kg/jour en 3 prises <sup>3</sup>	–	–	–
<b>Acide valproïque à libération prolongée</b> Depakote ER- USA; non commercialisé dans cette forme galénique – F, CH, B	Comprimés à libération prolongée à 250 et 500 mg	1250-3500 mg 1x/jour <sup>3</sup>	≥ 10 ans: 20-60 mg/kg/jour en 3 prises <sup>3</sup>	–	–	–
<b>Vigabatrine</b> Sabril – F, CH, B	Comprimés pelliculés sécables à 500 mg <b>F, CH</b> : granulés pour solution buvable à 500 mg	3 g/jour en 2 prises	10-16 ans: 2 g/jour en 2 prises <sup>8</sup>	136.80	181.00 (164.54)	105.71
<b>Zonisamide</b> Zonegran – F, CH; non commercialisé – B	Gélules à 25, 50 et 100 mg	100-400 mg/jour en 1 ou 2 prises	Non approuvé pour les patients < 16 ans	18.80	42.40 (38.52)	–

Ce tableau reflète l'édition américaine du *Medical Letter* et ne constitue pas nécessairement une revue exhaustive de toutes les préparations disponibles en Europe francophone.

ND: Non disponible. UH: Usage hospitalier. Le prix n'est pas fixe du fait d'accords spécifiques entre les partenaires.

- Le traitement avec la plupart des médicaments antiépileptiques est commencé avec une posologie faible progressivement augmentée sur plusieurs semaines. La posologie habituelle peut varier selon que le médicament est prescrit seul ou comme traitement adjvant, ou s'il est utilisé concomitamment avec un ou plusieurs médicaments avec lesquels il interagit. La posologie peut aussi devoir être ajustée en fonction de la présence d'une insuffisance rénale ou hépatique.
- Prix pour 30 jours à la posologie d'entretien adulte la plus faible en utilisant le plus petit nombre possible de comprimés entiers. Taux de change: 1 € = 1.10 CHF.
- La mesure des concentrations sériques peuvent être utiles pour guider le traitement. Quelques concentrations sériques thérapeutiques habituelles sont: carbamazépine 4-12 µg/ml, phénobarbital 10-40 µg/ml, phénytoïne 10-20 µg/ml, valproate 50-100 µg/ml. Chez certains patients, le contrôle de l'épilepsie peut être obtenu à des concentrations plus faibles, et d'autres peuvent nécessiter des concentrations plus élevées.
- Les patients pesant >60 kg doivent recevoir la posologie adulte.

**PHÉNYTOÏNE** – La phénytoïne (Diphantoin – F; Phenhydan – CH; Epanutin – B) est aussi efficace que la carbamazépine pour traiter l'épilepsie partielle et les crises tonicocloniques secondairement généralisées, mais elle n'est plus considérée comme un médicament de choix en raison de sa pharmacocinétique compliquée, de ses effets indésirables et de ses nombreuses interactions médicamenteuses. Les différentes formulations de phénytoïne peuvent ne pas être bioéquivalentes, en particulier à fortes doses. La fosphénytoïne (Prodilantin – F; non commercialisé – CH, B) est un promédicament de la phénytoïne soluble dans l'eau, disponible pour administration IV et IM.

**Effets indésirables** – Un nystagmus peut survenir avec des concentrations sériques thérapeutiques de phénytoïne et est habituellement présent à des concentrations plus élevées. Un assoupiissement, une ataxie et une diplopie sont plus enclins à se manifester à des concentrations sériques  $> 20 \mu\text{g/ml}$ , mais ils peuvent aussi survenir à concentrations plus faibles, en particulier chez les patients avec des taux d'albumine sérique bas et chez les sujets âgés. La phénytoïne peut interférer avec les fonctions cognitives. Une atrophie cérébelleuse a été rapportée lors de l'utilisation à long terme et après intoxication aiguë.

Une éruption cutanée morbilliforme ou scarlatiniforme peut survenir, généralement durant les quatre premières semaines de traitement, parfois accompagnée d'une hépatite, de fièvre et de lymphadénopathies; rarement, l'éruption évolue vers une dermatite exfoliative ou un syndrome de Stevens-Johnson. Les patients asiatiques positifs pour l'allèle HLA-B\*1502 peuvent présenter un risque augmenté de réactions cutanées graves avec la phénytoïne ou la fosphénytoïne. Les patients qui développent des réactions d'hypersensibilité à la phénytoïne sont souvent susceptibles de présenter des réactions similaires avec la carbamazépine et le phénobarbital.

Les effets indésirables moins fréquents incluent une anémie mégaloblastique, un syndrome semblable au lupus, une neuropathie périphérique, une néphrite et une hépatite conduisant rarement à une nécrose du foie mortelle. Une ostéopénie, une hyperplasie gingivale, un épaississement des traits du visage et un hirsutisme peuvent se produire lors d'une utilisation à long terme. Les concentrations sériques d'acide folique, de thyroxine et de vitamine K peuvent s'abaisser en cas de traitement chronique. La fosphénytoïne cause moins souvent des atteintes des tissus mous que les formulations IV plus anciennes, mais une perfusion rapide peut provoquer des parasthésies transitoires et un prurit.

**Interactions médicamenteuses** – La phénytoïne est métabolisée par les CYP2C9 et 2C19; les inducteurs et les inhibiteurs de ces enzymes peuvent affecter ses concentrations sériques.<sup>4</sup> Comme la carbamazépine, la phénytoïne est un inducteur enzymatique puissant; elle peut abaisser les concentrations sériques et peut-être l'efficacité de nombreux autres médicaments, y compris les contraceptifs oraux et les autres antiépileptiques. La phénytoïne peut initialement augmenter la réponse à la warfarine, suivie d'une réduction de son effet anticoagulant.

**PRÉGABALINE** – La prégabaline (Lyrica – F, CH, B) est approuvée par la FDA comme traitement adjvant des crises partielles chez les adultes.<sup>20</sup> Son mécanisme d'action est similaire à celui de la gabapentine, ce qui suggère qu'elle ne sera pas efficace pour traiter les crises myocloniques. Une étude randomisée comparant la prégabaline et la gabapentine chez des patients présentant des crises focales réfractaires suggère une efficacité similaire.<sup>21</sup>

**Autres utilisations** – La prégabaline est aussi homologuée par la FDA pour le traitement des douleurs neuropathiques et de la fibromyalgie.<sup>22</sup> Elle a été utilisée hors indication aux Etats-Unis pour traiter l'anxiété généralisée; elle est approuvée en Europe dans cette indication.

**Effets indésirables** – La prégabaline peut provoquer une somnolence, des vertiges, une ataxie, une prise pondérale, une sécheresse buccale, une vision trouble, des œdèmes périphériques et une confusion. Des myoclonies sont survenues chez des patients épileptiques recevant la prégabaline. Aux Etats-Unis, la prégabaline appartient à l'annexe V des substances contrôlées en raison de la survenue possible d'une euphorie.

**Interactions médicamenteuses** – Comme la gabapentine, la prégabaline n'induit pas et n'inhibe pas les isoenzyme du CYP et elle n'est pas non plus métabolisée de manière notable.

**RUFINAMIDE** – Le rufinamide (Inovelon – F, CH, B) est approuvé par la FDA comme traitement adjvant du syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients âgés de  $\geq 1$  an.<sup>23</sup> Il semble être particulièrement efficace pour traiter les crises toniques-atoniques.<sup>24</sup> Il existe

aussi des évidences qu'un traitement adjvant de rufinamide réduit la fréquence des crises partielles.<sup>25</sup>

**Effets indésirables** – Les effets indésirables les plus fréquents du rufinamide sont une somnolence et des vomissements. Des céphalées, des vertiges, une fatigue, des nausées, une diplopie et des tremblements ont été rapportés. Le rufinamide peut raccourcir l'intervalle QT chez certains patients; il ne doit pas être utilisé chez les patients avec un syndrome du QT court ou chez ceux qui prennent des médicaments qui raccourcissent l'intervalle QT comme la digoxine (Digoxine Native – F; Digoxine Sandoz – CH; Lanoxin-B) et le magnésium.

**Interactions médicamenteuses** – Le rufinamide est un inducteur léger du CYP3A4. Il a été montré qu'il diminue les concentrations sériques de l'éthinylestradiol (Minulet et autres – F, CH, B), de la noréthindrone (Primolut et autres – CH; non commercialisé – F, B) et du triazolam (Halcion et autres – F, CH, B) et qu'il peut avoir un effet similaire sur d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4.

**TOPIRAMATE** – Le topiramate (Epitomax et autres – F; Topamax et autres – CH, B; Qudexy XR<sup>26</sup> – USA; Trokendi XR – USA) est approuvé par la FDA comme monothérapie ou traitement adjvant pour l'épilepsie partielle et les crises tonicocloniques généralisée d'emblée chez les patients  $\geq 2$  ans. Il est aussi homologué comme traitement adjvant chez les enfants  $\geq 2$  ans avec un syndrome de Lennox-Gastaut et il est efficace pour traiter les crises atoniques chez les enfants.<sup>27</sup> Le Trokendi XR est approuvé pour les mêmes indications chez les patients  $\geq 6$  ans.<sup>28</sup>

**Autres utilisations** – Le topiramate est aussi homologué par la FDA pour la prévention de la migraine,<sup>29</sup> et est disponible en combinaison à doses fixes avec la phentermine (Qsymia – USA; non commercialisé – F, CH, B) pour la prise en charge du surpoids chronique.<sup>30</sup>

**Effets indésirables** – Les effets indésirables les plus fréquents du topiramate sont des assoupiissements, des vertiges, des céphalées et une ataxie. Une nervosité, une confusion, des paresthésies, une perte de poids et une diplopie peuvent survenir. Un ralentissement psychomoteur, des difficultés à trouver ses mots, des troubles de la concentration et des interférences avec la mémoire sont fréquents, en particulier lors de l'augmentation rapide du dosage et avec des doses d'entretien plus élevées; cela peut nécessiter une réduction de la dose ou un arrêt du traitement. Une myopie aiguë associée à un glaucome à angle étroit secondaire, qui est rare mais sévère, se produit typiquement dans le mois suivant le début du traitement. Une insuffisance hépatique, une oligohydrose, une hyperthermie et des coups de chaleur ont été rapportés. Le topiramate est un inhibiteur léger de l'anhydrase carbonique, il peut donc induire une acidose métabolique qui augmente le risque de lithiasés rénales symptomatiques.

**Interactions médicamenteuses** – Le topiramate est un inducteur du léger du CYP3A et un inhibiteur du CYP2C19. Il peut augmenter la lithémie, en particulier à fortes doses. La carbamazépine et la phénytoïne diminuent les concentrations sériques du topiramate. La co-administration d'acide valproïque et de topiramate a été associée à une hyperammoniémie et à une hypothermie. L'utilisation du topiramate avec d'autres inhibiteurs de l'anhydrase carbonique comme le zonisamide ou l'acétzolamide (Diamox – F, B; Diamox et autre – CH) peut augmenter la sévérité de l'acidose métabolique.

**VALPROATE** – L'acide valproïque (Convulex et autre – CH, B; non commercialisé sous forme acide seul – F) et le divalproex sodique (Depakote – USA; non commercialisé dans cette forme galénique – F, CH, B) se dissocient en valproate dans le tube digestif. Le valproate est approuvé par la FDA comme monothérapie ou traitement adjvant des crises épileptiques partielles complexes et des absences, et comme traitement adjvant de multiples crises impliquant des absences. Comme le valproate est efficace et habituellement bien toléré, il est largement utilisé pour traiter les crises myocloniques et atoniques et il est considéré comme un médicament de choix pour les crises tonicocloniques généralisées d'emblée. Il est hautement efficace pour traiter l'épilepsie photosensible et les crises myocloniques juvéniles. Le valproate est moins efficace que la carbamazépine pour contrôler les crises partielles complexes, mais tout aussi efficace pour contrôler les crises généralisées secondaires.

Une formulation à libération prolongée de divalproex sodique s'administre une fois par jour (Depakote ER – USA; Dépakine Chrono LP et autres – F; Dépakine Chrono – CH, B) est aussi efficace que le Depakote. Elle n'est pas bioéquivalente aux autres formulations; lors d'un changement depuis les capsules de valproate ou les comprimés à libération retardée de Depakote ER, la dose quotidienne doit être augmentée de 8 à 20%. Le valproate est aussi disponible sous forme IV (Depacon – USA; non commercialisé – F, CH, B).

**Autres utilisations** – Le valproate est homologué par la FDA pour la prévention des migraines et le divalproex sodique pour le traitement des épisodes maniques du trouble bipolaire.

**Effets indésirables** – Les assouplissements induits par le valproate sont habituellement légers et transitoires, et les effets indésirables cognitifs en général minimes. Les nausées et les vomissements peuvent être limités en utilisant les comprimés enrobés gastrorésistants, en prenant le médicament avec de la nourriture et en augmentant progressivement les doses jusqu'à atteindre le dosage optimal. Une prise de poids est fréquente. L'utilisation du valproate a été associée à des syndromes des ovaires polykystiques, des hyperinsulénies, des anomalies des lipides sanguins, un hirsutisme et des troubles menstruels chez les femmes et à une augmentation des taux sériques d'androgènes chez les hommes. Des tremblements proportionnels à la dose, un amincissement et une perte transitoire des cheveux, une diminution de la fonction plaquettaire et une thrombocytopénie peuvent aussi survenir.

Les effets indésirables graves du valproate sont rares, mais des insuffisances hépatiques mortelles se sont produites, en particulier chez des enfants < 2 ans recevant le valproate en combinaison avec d'autres médicaments antiépileptiques et chez des patients présentant un retard de développement et/ou des troubles métaboliques; des insuffisances hépatiques ont aussi été rapportées chez des enfants plus âgés et des adultes prenant le valproate seul. Le valproate peut interférer avec la conversion de l'ammoniaque en urée, ce qui provoque une léthargie associée à une hyperammoniémie. Des encéphalopathies hyperammoniémiques mortelles se sont produites chez des patients présentant des anomalies génétiques du métabolisme de l'urée; le médicament est contre-indiqué chez ces patients. Des pancréatites potentiellement mortelles, des néphrites interstitielles, un parkinsonisme réversible et des œdèmes nécessitant l'administration de diurétiques se sont produits rarement.

**Interactions médicamenteuses** – Le valproate interagit avec moins de médicaments que la carbamazépine ou la phénytoïne. Les antiépileptiques inducteurs enzymatiques augmentent la clairance du valproate. Les antibiotiques de la famille des carbapénèmes comme l'imipénem (Tienam et autres – F; Tienam et autre – CH; Tienam – B) peuvent significativement diminuer les concentrations sériques du valproate. Le valproate est un inhibiteur enzymatique faible; il peut augmenter les concentrations sériques de certains autres antiépileptiques, y compris la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, l'éthosuximide, la lamotrigine et le rufinamide, ainsi que celles des antidépresseurs tricycliques.

**ZONISAMIDE** – Le zonisamide (Zonegran – F, CH; non commercialisé – B) est approuvé par la FDA comme traitement adjvant de l'épilepsie partielle chez les adultes. Il semble posséder un large spectre d'activité (spasmes infantiles, crises myocloniques et généralisées, et absences atypiques), et l'expérience dans le monde concernant son utilisation en monothérapie pour de nombreux types d'épilepsies et chez les enfants est considérable.

**Autres utilisations** – Le zonisamide semble aussi être efficace pour prévenir les migraines et pour la perte de poids chez les patients obèses, mais il n'est pas homologué par la FDA dans ces indications.<sup>31,32</sup>

**Effets indésirables** – Les effets indésirables du zonisamide incluent une somnolence, des vertiges, une confusion, une anorexie, des nausées, des diarrhées, une perte de poids, une agitation, une irritabilité et des éruptions cutanées. Des décès liés à des syndromes de Stevens-Johnson et à des nécroses épidermiques toxiques ont été rapportés. Une oligohydrose, une hyperthermie et des coups de chaleur se sont produits chez des enfants. Des psychoses, des ralentissements psychomoteurs, des difficultés à trouver ses mots et des troubles de la concentration peuvent survenir. Des anémies aplasiques et des agranulocytoses ont été rapportées. Une augmentation progressive de la dose et la prise du médicament avec de la nourriture peut réduire l'incidence des effets indésirables. Le zonisamide est un inhibiteur léger de l'anhydrase carbonique; il peut donc induire une acidose métabolique qui augmente le risque de lithiasés rénales symptomatiques.

**Interactions médicamenteuses** – Le zonisamide est métabolisé par le CYP3A4; les médicaments qui induisent ou inhibent le CYP3A4 peuvent affecter ses concentrations sériques.<sup>4</sup> Le zonisamide n'inhibe pas les isoenzymes du CYP. L'utilisation du zonisamide avec d'autres inhibiteurs de l'anhydrase carbonique comme le topiramate peut augmenter le risque de formation de lithiasés rénales.

**AUTRES MÉDICAMENTS** – Le **felbamate** (Taloxa – F, CH, B) est approuvé par la FDA comme monothérapie et traitement adjvant

pour les crises partielles et secondairement généralisées, ainsi que pour le traitement adjvant des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients dont la maladie n'a pas répondu à d'autres médicaments. Des anémies aplasiques et des insuffisances hépatiques se sont produites rarement.

Le **phénobarbital** (Gardénal et autres – F; Aphénylbarbrite Streuli – CH; Gardénal et autre – B) et la **primidone** (Mysoline – F, CH, B) sont efficaces pour traiter les crises partielles et les crises tonico-cloniques secondairement généralisées, mais ces médicaments sont beaucoup plus sédatifs que les autres antiépileptiques.

La **tiagabine** (Gabitril – F, B; non commercialisé – CH) est approuvée par la FDA comme traitement adjvant des crises partielles. Elle provoque des effets indésirables gastro-intestinaux et au niveau du SNC. Son utilisation hors indication pour le traitement du trouble bipolaire, de l'anxiété et des douleurs neuropathiques chez des patients non épileptiques a été associée à la survenue de nouvelles convulsions et d'un état de mal épileptique.<sup>33</sup>

La **vigabatrine** (Sabril – F, CH, B) est approuvée par la FDA comme monothérapie pour traiter les spasmes infantiles et comme traitement adjvant des crises partielles complexes réfractaires à plusieurs autres antiépileptiques.<sup>34</sup> Elle est disponible seulement par le biais d'un programme de distribution restrictif en raison d'inquiétudes relatives à une toxicité rétinienne et à une altération définitive du champ visuel.

Le gel rectal de **diazépam** (Diazépam rectal tube et autre – F\*; Stesolid – CH; Valium – B) est approuvé par la FDA pour le traitement intermittent d'une augmentation de la fréquence des crises chez des patients prenant d'autres médicaments antiépileptiques. Administré par voie rectale, le diazépam est rapidement et complètement absorbé. L'utilisation à domicile du diazépam rectal chez les enfants peut aider à terminer les crises et à diminuer le nombre de consultations en urgence.<sup>35</sup>

**CANNABIS** – Le cannabidiol (Sativex – CH, B; non commercialisé – F), un cannabinoïde majeur issu du cannabis, s'est montré efficace pour réduire la fréquence des convulsions induites par les médicaments chez les enfants souffrant d'un syndrome de Dravet.<sup>36</sup> Les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation d'un quelconque cannabinoïde pour traiter les patients présentant d'autres formes plus courantes d'épilepsie.

**AUTRES PROBLÈMES – Risque suicidaire** – Les résultats d'une grande étude de cohorte américaine suggèrent que les patients prenant la gabapentine, la lamotrigine, l'oxcarbazépine ou la tiagabine présentent un risque plus élevé d'actes suicidaires que ceux recevant le topiramate ou la carbamazépine.<sup>37</sup> Dans une étude de cohorte anglaise, l'utilisation des médicaments antiépileptiques chez des patients épileptiques n'était pas associée à un risque supérieur d'actes suicidaires, mais une augmentation du risque a été constatée chez les patients dépressifs prenant des antiépileptiques.<sup>38</sup>

**Densité osseuse** – L'utilisation prolongée de médicaments antiépileptiques, en particulier ceux qui induisent les enzymes hépatiques (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, primidone), peut augmenter le risque d'ostéoporose. Le valproate a aussi été associé à une diminution de la densité minérale osseuse.

**Antiépileptiques et contraceptifs oraux** – Les antiépileptiques inducteurs enzymatiques comme la carbamazépine, la phénytoïne, la primidone et le phénobarbital, ainsi que dans une moindre mesure le felbamate, le topiramate, l'oxcarbazépine, l'eslicarbazépine, le rufinamide, le clobazam et le pérامpanel, peuvent abaisser les concentrations plasmatiques des œstrogènes et/ou des progestatifs, avec pour conséquence un possible échec de la contraception.<sup>39</sup> Les contraceptifs hormonaux peuvent augmenter la fréquence des crises chez certaines femmes épileptiques.<sup>40</sup>

**Antiépileptiques et grossesse** – Pour l'enfant, le risque lié à la prise d'antiépileptiques est généralement considéré comme moindre que celui lié aux convulsions pendant la grossesse.<sup>41</sup> La plupart des femmes enceintes exposées à des médicaments antiépileptiques ont donné naissance à des enfants sans malformation congénitale, mais l'exposition fœtale aux anciens antiépileptiques, en particulier le valproate et le phénobarbital, peut induire des anomalies congénitales, y compris des fentes palatines et des malformations cardiaques, urinaires et du tube neural.<sup>42</sup> L'exposition au valproate *in utero* a aussi été associée à des scores de QI inférieurs et à un risque augmenté d'autisme.<sup>43,44</sup> Le topiramate semble augmenter le risque de fentes palatines<sup>45</sup> et a été associé à des hypospadias.

\* ATUn: autorisation temporaire d'utilisation nominative

La grossesse elle-même tend à induire le métabolisme des antiépileptiques, en particulier celui de la lamotrigine; une surveillance des concentrations sériques de lamotrigine peut améliorer le contrôle des crises.<sup>46</sup> L'utilisation d'un médicament antiépileptique inducteur enzymatique comme la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital ou la primidone peut provoquer des hémorragies néonatales en raison d'un déficit en vitamine K; tous les nouveau-nés doivent recevoir de la vitamine K à la naissance.<sup>47</sup> Une supplémentation en vitamine K est recommandée pour les futures mères durant le dernier mois de la grossesse, mais on ne sait pas si cela diminue le risque de complications hémorragiques.

**Substitution par des génériques** – De nombreux médicaments antiépileptiques sont disponibles sous forme de génériques. Ces médicaments doivent être conformes aux standards de la FDA pour la bioéquivalence avec leurs homologues de marque (paramètres pharmacocinétiques dans une fourchette de 80 à 125%) et sont généralement moins coûteux. Une méta-analyse d'études randomisées et contrôlées comparant l'utilisation des formulations originales et génériques de la phénytoïne, de la carbamazépine et du valproate n'a pas montré de différence pour ce qui concerne le contrôle des crises épileptiques.<sup>48</sup> Une étude randomisée croisée en double aveugle avec deux génériques de la lamotrigine a confirmé leur bioéquivalence et n'a pas montré de modifications significative de la fréquence des crises ou des effets indésirables.<sup>49</sup> Lors du passage à un médicament d'un autre fabricant, les variations d'aspect des comprimés peuvent poser problème à certains patients, mais dans une étude, le passage à un médicament d'un autre fabricant n'a pas été associé à un risque augmenté de crises épileptiques.<sup>50</sup>

## Références

1. Fisher RS, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017;58:531.
2. Brivaracétam pour traiter l'épilepsie. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2016;38:109.
3. Kwan P, et al. Adjunctive brivaracetam for uncontrolled focal and generalized epilepsies: results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose trial. *Epilepsia* 2014;55:38.
4. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and p-glycoprotein. *Med Lett Drugs Ther* 2017. May 18 (epub). Accessible à: [medicalletter.org/downloads/CYP\\_PGP\\_Tables.pdf](http://medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf). Consulté le 18 juillet 2017.
5. Chen P, et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B\*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med* 2011;364:1126.
6. Clobazam pour traiter le syndrome de Lennox-Gastaut. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2012;34:27.
7. Acétate d'eslicarbazépine pour traiter l'épilepsie. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2014;36:54.
8. Sperling MR, et al. Conversion to eslicarbazepine acetate monotherapy: a pooled analysis of 2 phase III studies. *Neurology* 2016;86:1095.
9. Shorvon SD, et al. Eslicarbazepine acetate: its effectiveness as adjunctive therapy in clinical trials and open studies. *J Neurol* 2017;264:421.
10. Vining EP. Ethosuximide in childhood absence epilepsy—older and better. *N Engl J Med* 2010;362:843.
11. Gabapentine une fois par jour pour traiter les névralgies postopératoires. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2011;33:102.
12. Gabapentine enacarbil pour traiter le syndrome des jambes sans repos. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2011;33:79.
13. Lacosamide contre l'épilepsie. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2009;31:58.
14. Saetre E, et al. Antiepileptic drugs and quality of life in the elderly: results from a randomized double-blind trial of carbamazepine and lamotrigine in patients with onset of epilepsy in old age. *Epilepsy Behav* 2010;17:395.
15. Glaser TA, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months. *Epilepsia* 2013;54:141.
16. *Spritam* – Une nouvelle formulation de lévétiracétam pour traiter l'épilepsie. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2016;38:92.
17. Krauss GL, et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2012;78:1408.
18. French JA, et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology* 2012;79:589.
19. French JA, et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia* 2013;54:117.
20. Prégabalin contre les douleurs neuropathiques et l'épilepsie. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2005;77:113.
21. French J, et al. Adjunctive pregabalin vs gabapentin for focal seizures: interpretation of comparative outcomes. *Neurology* 2016;87:1242.
22. Prégabalin pour traiter la fibromyalgie. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2007;29:87.
23. Rufinamide contre l'épilepsie. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2009;31:27.
24. Kluger G, et al. Adjunctive rufinamide in Lennox-Gastaut syndrome: a long-term, open-label extension study. *Acta Neurol Scand* 2010;122:202.
25. Biton V, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of rufinamide as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures. *Epilepsia* 2011;52:234.
26. In brief: Topiramate extended-release capsules (Qudexy XR). *Med Lett Drugs Ther* 2014;56:e126.
27. Montouris GD, et al. The efficacy and tolerability of pharmacologic treatment options for Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2014;55 Suppl 4:10.
28. Topiramate à libération prolongée pour traiter l'épilepsie. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2013;35:99.
29. Topiramate pour la prévention de la migraine. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2005;27:19.
30. Deux nouveaux médicaments pour perdre du poids. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2012;34:77.
31. Mohammadiannejad SE, et al. Zonisamide versus topiramate in migraine prophylaxis: a double-blind randomized clinical trial. *Clin Neuropharmacol* 2011;34:174.
32. Gadde KM, et al. Zonisamide for weight reduction in obese adults: a 1-year randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2012;172:1557.
33. Flowers CM, et al. Seizure activity and off-label use of tiagabine. *N Engl J Med* 2006;354:773.
34. Vigabatrine pour traiter l'épilepsie. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2010;32:23.
35. O'Dell C, et al. Rectal diazepam gel in the home management of seizures in children. *Pediatr Neurol* 2005;33:166.
36. Devinsky O, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med* 2017;376:2011.
37. Patorno E, et al. Anticonvulsant medications and the risk of suicide, attempted suicide, or violent death. *JAMA* 2010;303:1401.
38. Arana A, et al. Suicide-related events in patients treated with antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2010;363:542.
39. Reddy DS. Clinical pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraceptives. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2010;3:183.
40. Reddy DS. Do oral contraceptives increase epileptic seizures? *Expert Rev of Neurother* 2017;17:129.
41. Harden CL, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009;73:133.
42. Jentink J, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med* 2010;362:2185.
43. Meador KJ, et al. Effects of fetal antiepileptic drug exposure: outcomes at age 4.5 years. *Neurology* 2012;78:1207.
44. Christensen J, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309:1696.
45. Hernández-Díaz S, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012;78:1692.
46. Pennell PB, et al. Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology* 2008;70:2130.
47. Harden CL, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009;73:142.
48. Kesselheim AS, et al. Seizure outcomes following the use of generic versus brand-name antiepileptic drugs: a systematic review and meta-analysis. *Drugs* 2010;70:605.
49. Privitera MD, et al. Generic-to-generic lamotrigine switches in people with epilepsy: the randomised controlled EQUIGEN trial. *Lancet Neurol* 2016;15:365.
50. Kesselheim AS, et al. Switching generic antiepileptic drug manufacturer not linked to seizures. *Neurology* 2016;87:1796.

---

L'ÉDITION de The Medical Letter, paraît chaque quinzaine.	Abonnement annuel individuel (26 N°s),	pour la Suisse,	CHF 138.-	
		pour l'étranger	CHF 145.-	€ 106.- (€ 66.-)*
	Abonnement annuel institutionnel	pour la Suisse	CHF 159.-	
		pour l'étranger	CHF 169.-	€ 124.-

**Edition et abonnements:** Editions Médecine et Hygiène, Case postale 475, CH – 1225 Chêne-Bourg  
Tél. 022/702 93 11 – Fax 022/702 93 55 – E-mail: abonnements@medhyg.ch

*Toute reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement écrit et préalable de l'éditeur ou de ses ayants droit ou ayants cause, est illicite. Cette interdiction recouvre notamment l'utilisation de la revue, de nos ouvrages et des textes les composant par tout procédé tel que saisie et stockage dans une banque de données, reproduction ou transmission par quels que moyens et formes que ce soient : électronique, mécanique, photographique, photocomposition, cinématographique, magnétique, informatique, télématique, ainsi que par tout autre moyen existant ou à créer. En conclusion, toute représentation ou adaptation par quel que procédé que ce soit constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par le Code Pénal.*