

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 11 Juin 2013  
Par M<sup>elle</sup> BALMER Charlotte**

---

**Apport de deux nouveaux antiépileptiques dans  
la prise en charge de l'EPPR de l'adulte au sein du  
service de neurophysiologie clinique  
du CHRU de Lille**

---

**Membres du jury :**

**Président :**

Dine Thierry, PU-PH, Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie de Lille 2

**Assesseur :**

Gressier, Bernard, PU-PH Pharmacologie Faculté de Pharmacie De Lille 2

**Membre extérieur :** Duterte, Laurence, Docteur en pharmacie

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 11 Juin 2013  
Par M<sup>elle</sup> BALMER Charlotte**

---

**Apport de deux nouveaux antiépileptiques dans  
la prise en charge de l'EPPR de l'adulte au sein du  
service de neurophysiologie clinique  
du CHRU de Lille**

---

**Membres du jury :**

**Président :**

Dine Thierry, PU-PH, Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie de Lille 2

**Assesseur :**

Gressier, Bernard, PU-PH Pharmacologie Faculté de Pharmacie De Lille 2

**Membre extérieur :** Duterte, Laurence, Docteur en pharmacie



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille



Université Lille 2  
Droit et Santé

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Christian SERGHERAERT
Vice- présidents :	Madame Stéphanie DAMAREY Professeur Marie-Hélène FOSSE-GOMEZ Professeur Régis MATRAN Professeur Salem KACET Professeur Paul FRIMAT Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE Professeur Patrick PELAYO Madame Claire DAVAL Madame Irène LAUTIER Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Rémy PAMART
Secrétaire général :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

### Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mlle	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Générale

Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	VION	Daniel	Droit et déontologie pharmaceutique

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie et Virologie Cliniques
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GAMOT	André	Chimie Analytique
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LHERMITTE	Michel	Toxicologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
M.	BONTE	Jean-Paul	Chimie Analytique et (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Générale
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BOUTILLON	Christophe	Chimie Organique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mlle	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire

M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLAMENT	Marie-Pierre	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Melle	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Virologie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Melle	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Pharmacie Galénique
Mme	POMMERY	Nicole	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Melle	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
Mme	VITSE	Annie	Parasitologie
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
<hr/>			
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Clinique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	CREN	Yves	Information Médicale - Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques - Pharmacie virtuelle

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## **Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# **REMERCIEMENTS**

**A Monsieur Philippe Derambure et toute l'équipe du service de Neurophysiologie Clinique du CHRU de Lille,**

Pour m'avoir confié ce travail sur le Lacosamide qui m'a inspiré ce sujet de thèse et pour votre aide et votre gentillesse tout au long de mes stages dans le service.

**A Monsieur Bernard Gressier,**

Pour avoir accepté d'être mon conseiller de thèse, et pour vos conseils quant à la réalisation de ce mémoire,

**A Monsieur Thierry Dine,**

Pour me faire l'honneur d'être le président de jury de ma thèse,

**A Mademoiselle Laurence Duterte,**

Pour tes conseils et messages de motivation quand je perdais de vue l'objectif et pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse

**A Kévin,**

Pour ta présence à mes côtés tous les jours et pour ton soutien dans mon travail même dans les moments compliqués, tu m'as bien aidé avec tes dons de reformulations... Tes talents d'orateurs feront de toi un excellent Ministre de la Santé...

**A Mitch,**

Pour ton aide plus que précieuse qui a permis de faire aboutir ce travail, avec toi La Poste n'a qu'à bien se tenir !

**A mes parents, mes frères et sœurs,**

Pour leur soutien sans faille tout au long de mes études et encore aujourd'hui à plus de 800 kilomètres d'eux... Non les pharmaciens ne sont pas (tous) des épiciers !

**A Rudy,**

Parce-que tu me l'as demandé... et que je suis trop gentille...

**Et à tous mes amis.**

# SOMMAIRE

I. Introduction .....	11
Première partie : Généralités sur l'Epilepsie.....	12
II. L'épilepsie .....	13
III. Causes de l'épilepsie .....	14
1. Epilepsies symptomatiques .....	14
2. Epilepsies constitutionnelles ou idiopathiques.....	14
3. Epilepsies dites cryptogénique .....	14
IV. Classification générale des crises d'épilepsie.....	15
1. Crises généralisées :.....	15
2. Crises partielles :.....	15
V. Epilepsie Partielle Pharmaco-Résistante .....	17
1. Présentation de l'Epilepsie Partielle .....	17
2. EEG normal et EEG des crises partielles .....	18
3. Neurotransmetteurs et Epilepsie : .....	21
VI. Les médicaments Antiépileptiques en général.....	22
Schéma résumé des principaux modes d'action des médicaments anti épileptiques .....	24
VII. Règles d'observance d'un traitement antiépileptique.....	26
VIII. Conduite à tenir face à une crise d'épilepsie convulsive.....	27
IX. Les médicaments antiépileptiques dans la prise en charge de l'EPPR .....	29
1. Les antiépileptiques de première génération .....	29
2. Les antiépileptiques de deuxième génération .....	32
3. Les nouveaux antiépileptiques.....	37
4. Les Benzodiazépines.....	50
X. Prise en charge complémentaire de l'EPPR.....	52
1. la stimulation du nerf vague .....	52
2. La prise en charge chirurgicale de l'épilepsie .....	54
Deuxième partie : Etudes sur le Lacosamide et le Zonisamide .....	55
I. Etudes sur le Lacosamide et la Lacosamide dans la prise en charge de l'Epilepsie Partielle PharmacoRésistante (EPPR) .....	56
II. Première étude sur le Lacosamide (VIMPAT®) .....	57
1. Population: .....	57
2. Méthodologie:.....	57
3. Concernant le Lacosamide :.....	57

4.	Place du Lacosamide dans la prise en charge de l'EPPR.....	59
5.	Les doses maximales de lacosamide reçue au cours de l'étude .....	60
6.	Evolution des crises en fonction de la dose maximale de lacosamide reçue .....	61
7.	Apparition d'Effets Indésirables sous Lacosamide .....	62
8.	Les différents effets indésirables sous Lacosamide .....	63
9.	La tolérance a la Lacosamide fonction de la dose maximale reçue .....	64
10.	Tolérance à la Lacosamide et Palier d'instauration.....	65
11.	Impact de la Lacosamide sur la fréquence des crises en « ressenti-patient »	66
12.	Influence de la Lacosamide sur les crises d'épilepsies en fonction de son délai d'inclusion à la thérapeutique.....	67
13.	Tolérance à la Lacosamide en fonction des molécules associées.....	68
14.	Efficacité de la Lacosamide en fonction du type d'épilepsie .....	69
	Articles publiés concernant l'efficacité et la tolérance du Lacosamide en pratique clinique.....	70
III.	Deuxième étude sur le Zonisamide (ZONEGRAN®) .....	72
1.	Population : .....	72
2.	Méthodologie :.....	72
3.	Concernant le Zonisamide :.....	72
4.	Place du Zonisamide dans la prise en charge de l'EPPR.....	75
5.	Répartition du Zonisamide en fonction des doses maximales de Zonisamide reçues au cours du traitement.....	76
6.	Evolution de la fréquence des crises d'épilepsie en fonction des doses maximales reçues de Zonisamide.....	77
7.	Tolérance du Zonisamide chez les patients de l'étude .....	78
8.	Tolérance au Zonisamide en fonction de la Dose Maximale Reçue .....	79
9.	Distribution des Effets Indésirables du Zonisamide dans l'étude.....	80
10.	Efficacité observée par les patients du Zonisamide sur la survenue des crises .....	81
11.	Avenir du Zonisamide dans la prise en charge thérapeutique des patients du service.....	82
12.	Tolerance au Zonisamide en fonction des molécules associées au traitement	83
	Articles publiés concernant l'efficacité et la tolérance du Zonisamide en pratique clinique.....	84
	Avenir du Lacosamide et du Zonisamide dans la prise en charge de l'EPPR .....	85
	Conclusion.....	86
	BIBLIOGRAPHIE.....	88

# I. INTRODUCTION

---

L'épilepsie est la deuxième affection neurologique la plus fréquente après la migraine et on considère qu'elle touche près de 500 000 personnes en France<sup>1</sup>.

Cette pathologie reste un défi pour les neurologues notamment d'une part, à cause de sa complexité de diagnostic précis et d'autre part, à cause de sa difficulté de prise en charge thérapeutique.

Nous verrons dans une première partie les généralités concernant l'épilepsie. Dans cette même partie, nous ferons un récapitulatif des traitements médicamenteux actuellement sur le marché, ainsi que les alternatives existantes.

Dans une seconde partie, nous étudierons l'apport de deux molécules récemment mises sur le marché que sont le Lacosamide et le Zonisamide. Ces deux études ont été réalisées dans le service de neurophysiologie clinique du C.H.R.U de Lille du professeur Derambure. Le travail sur le Lacosamide a fait l'objet d'un poster qui a été présenté aux journées françaises de l'Épilepsie de 2011. Nous avons cherché à voir leur intérêt dans l'arsenal thérapeutique déjà existant pour le traitement de l'épilepsie.

Nous concluons enfin quant à l'apport de ces deux molécules dans la prise en charge de l'Épilepsie Partielle Pharmaco-Résistante de l'Adulte.

**PREMIERE PARTIE :**

**GENERALITES**

**SUR L'ÉPILEPSIE**



## II. L'ÉPILEPSIE

---

Le mot Epilepsie vient du verbe grec « epilambanein » qui signifie « prendre par surprise ».

En effet, l'**épilepsie** peut être un événement isolé qui ne se produit qu'une fois au cours d'une vie contrairement à la **maladie épileptique** qui est caractérisée par la répétition de crises spontanées. Plus couramment, on parle de *crise d'épilepsie* comme la manifestation clinique de l'hyperactivité neuronale et d'*épilepsie* comme une affection neurologique en cas de récurrence des crises.

L'épilepsie touche indifféremment les personnes des deux sexes peu importe le rang social et les origines. La prévalence en France est de 0,5% soit 5 cas pour 1000 habitants. Chaque année, on recense 50 nouveaux cas pour 100 000 habitants <sup>2</sup>;

Une personne sur vingt présentera au cours de sa vie une crise d'épilepsie. Cette pathologie évolue en moyenne pendant 14 ans mais elle n'est pas systématiquement une pathologie qui dure toute une vie.

C'est une affection chronique qui se caractérise par la succession de décharges électriques d'une population neuronale cérébrale. Cette crise peut-être partielle quand la décharge se limite à une zone précise du cerveau ou générale quand celle-ci embrase tout le cerveau.

En général, un patient épileptique verra la fréquence de ces crises augmentés progressivement jusqu'à l'adolescence puis cela se stabilisera à l'âge adulte avant de ré-augmenter dans des âges plus avancés. C'est aux âges extrêmes de la vie que les crises sont maximales, c'est-à-dire dans les premières années de vie et au-delà de 65 ans.

L'épilepsie est une pathologie qui se manifeste le plus souvent par des crises tonico-cloniques et débutant généralement de manière brutale mais une crise d'épilepsie peut aussi se déclarer de manière plus discrète avec des symptômes surnois de type confusion, troubles de l'élocution, troubles de la marche,...

Le diagnostic repose principalement sur le tableau clinique mais le neurologue y associera systématiquement un électroencéphalogramme (EEG). A noter que cet EEG peut tout à fait être normal chez un épileptique ou à l'inverse on peut y observer des anomalies chez un sujet ne souffrant pas d'épilepsie.

La principale difficulté de prise en charge de cette maladie réside dans le fait que dans l'état actuel des connaissances, aucune thérapeutique ne peut garantir une disparition totale des crises.

# III. CAUSES DE L'ÉPILEPSIE

---

Elles sont variées, on les divise en trois catégories :

## **1. ÉPILEPSIES SYMPTOMATIQUES**

Elles ont une cause identifiable. Cela signifie que le cerveau a été atteint par une maladie (séquelle d'asphyxie d'accident vasculaire, hypoglycémie,..) ou par un accident qui a laissé des lésions, responsables de la répétition des crises. Cela peut être aussi parfois du à des lésions congénitales : malformations cérébrales, anomalies chromosomiques, séquelles de maladies infectieuses ou autres.

## **2. ÉPILEPSIES CONSTITUTIONNELLES OU IDIOPATHIQUES**

Elles ne s'accompagnent ni de lésions ni d'autres symptômes. Elles peuvent être héréditaires ou secondaires à l'apparition d'une modification génétique. Le plus souvent ces épilepsies sont bénignes.

## **3. ÉPILEPSIES DITES CRYPTOGENIQUES**

Ce sont celles dont l'origine est inconnue à ce jour. Elles diffèrent des critères habituels des épilepsies idiopathiques mais aucune cause précise ne peut être mise en évidence avec les moyens d'investigations actuels.

# IV. CLASSIFICATION GENERALE DES CRISES D'ÉPILEPSIE

---

## **1. CRISES GENERALISEES :**

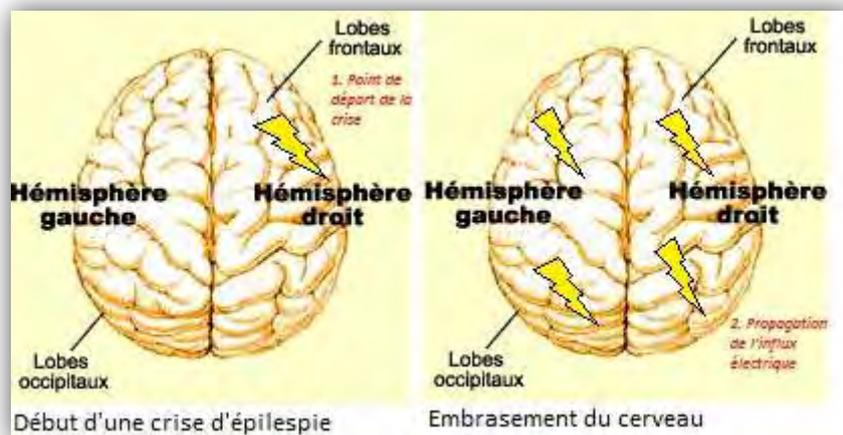
- **CRISE TONICO-CLONIQUE OU « GRAND MAL »** : Cette crise se divise en 2 phases : tout d'abord la phase tonique qui est caractérisée par un état de rigidité et de contracture généralisée de tout le corps. Cette phase dure de 10 à 30 secondes. Puis la phase clonique qui est, elle, caractérisée par des spasmes et des secousses désordonnées et violentes affectant la face et les membres. Cette phase dure de 30 secondes à 2 ou 3 minutes. On constate enfin un retour progressif à la normale. La personne ne se souvient pas de la crise.
- **CRISES MYOCLONIQUES** : Secousses musculaires brèves surtout des membres supérieurs et de la face sans perte de conscience
- **ABSENCES EPILEPTIQUES** : Suspension brève de la conscience avec interruption de l'activité

## **2. CRISES PARTIELLES :**

Il existe 2 catégories principales d'Epilepsies Partielles :

- **Crise d'épilepsie partielle simple** : maintien du contact avec la réalité ;
  - **Crise d'épilepsie partielle complexe** : perte de contact momentanée avec la réalité (hébétude, confusion) ; aucun souvenir de la crise.
- **CRISES PARTIELLES SIMPLES :**
- **Crises somato-motrices** : clonique ou tonico-clonique localisée ou encore type démarche jacksonienne avec extension progressive d'un hémicorps, possible déficit moteur postcritique ; pas de perte de conscience sauf généralisation secondaire
  - **Crises versives ou posturales** : surtout un point de départ du lobe frontal avec des phénomènes dystoniques et dyskinétiques parfois avec des comportements moteurs complexes
  - **Crise somato-sensitives** : elles peuvent être paresthésiques si le point de départ est pariétal retro-rolandique ou plus sensibles avec illusion corporelle si le point de départ est pariétal postérieur
    - **CRISES SENSORIELLES** : qu'elles soient visuelles, auditives, olfactives, gustatives ou encore vertigineuses
    - **CRISES APHASIQUES** : concernent les zones du langage de l'hémisphère dominant

- **CRISES AVEC SIGNES PSYCHIQUES** : les structures profondes du lobe temporal sont en interdépendance fonctionnelle avec le cortex insulaire, frontal et temporal et d'autre part avec le système limbique : l'ensemble constitue un système essentiel à l'élaboration des expériences affectives, la motivation et la mémoire. Une décharge électrique au sein de cette entité peut se manifester par une expérience vécue dont le sujet garde un souvenir prégnant bien que difficilement définissable et/ou une activité psychomotrice dont il ne garde pas le souvenir. Ex : sensation épigastrique ascendante, sensation de peur, état de rêve, impression de déjà-vu, reviviscence d'une scène du passé
- **CRISES PARTIELLES COMPLEXES** : altération de la conscience qui peut survenir d'emblée ou secondairement après l'une des manifestations précédentes, il peut y avoir suspension de l'activité ou activité automatique : Ex : mouvements de mâchonnements, de déglutition.



**Figure 1 : Généralisation d'une crise d'épilepsie à point de départ localisé.**

Une crise d'épilepsie partielle peut démarrer dans une région bien localisée et se généraliser secondairement à l'ensemble du cerveau par propagation de l'influx électrique initial.

# V. EPILEPSIE PARTIELLE PHARMACO-RESISTANTE

---

## 1. PRESENTATION DE L'EPILEPSIE PARTIELLE

L'épilepsie partielle représente 70% des épilepsies, les 30% restant correspondant à l'épilepsie généralisée.

A la différence de la crise d'épilepsie généralisée, la crise d'épilepsie partielle se limite quant à elle à un endroit précis du cerveau. On peut, grâce à l'expression clinique de l'épilepsie, déterminer la zone atteinte : centre du langage, de la vision, région locomotrice, centre du contrôle des émotions.

On distingue 2 types de crises d'épilepsies :

- L'épilepsie partielle « simple » où l'on garde un contact avec la réalité
- L'épilepsie partielle « complexe » où l'on perd ce contact

Attention toutefois, une crise partielle peut se généraliser : l'orage électrique démarre dans une zone précise du cerveau puis s'étend pour embraser tout le cerveau.

Il existe des crises d'épilepsie partielle idiopathique mais le plus souvent elles résultent d'une lésion cérébrale avérée ou présumée. Cette lésion peut avoir une des origines diverses: manque d'oxygène à la naissance, utilisation de forceps, grave blessure à la tête, hémorragie cérébrale, anévrisme, malformation congénitale ou cérébrale, thrombophlébites, infection encéphalique ou méningée, tumeur, etc. On parle d'épilepsie partielle « cryptogénique » quand les lésions au cerveau sont trop petites pour être décelées malgré des examens minutieux. Ces épilepsies sont en baisse constante grâce au développement de nouvelles techniques d'exploration.

Le développement d'un foyer épileptique est un processus plutôt long au terme duquel une population de neurones acquiert un état d'hyperexcitabilité et une tendance à décharger de façon hyper synchrone.

L'imagerie fonctionnelle montre au niveau du foyer épileptique une augmentation du débit sanguin, de la consommation d'oxygène et de glucose lors de la crise tandis qu'à distance des crises, le foyer apparaît comme une zone d'hypo métabolisme<sup>3</sup>.

## **2. EEG NORMAL ET EEG DES CRISES PARTIELLES<sup>4</sup>**

### ***a. L'électroencéphalogramme : généralités***

---

Pour réaliser un EEG, on va disposer plusieurs dizaines d'électrodes sur le cuir chevelu du patient qui seront ensuite reliées à l'appareil d'enregistrement. Cet appareil va mesurer le potentiel électrique de chaque électrode mise précédemment et les comparer deux à deux pour produire des tracés de dérivation. La réactivité électroencéphalographique est évaluée au moyen d'épreuves simples : ouverture des yeux, hyperpnée (respiration ample et lente), stimulation lumineuse intermittente obtenue grâce à des éclairs lumineux brefs et intenses dont la fréquence est progressivement croissante.

Plus rarement, on pratique un enregistrement pendant le sommeil dans un centre spécialisé, le malade pouvant être simultanément filmé.

L'appareil dessine de 5 à 10 tracés les uns au-dessous des autres, qui correspondent chacun à une dérivation. Chaque tracé est formé d'une succession d'ondes caractérisées par leur fréquence (nombre d'ondes par seconde), leur forme (pointue, arrondie), leur amplitude (hauteur), leur réactivité aux stimulations (ouverture des yeux, respiration ample, éclairs lumineux répétés). L'étude de la fréquence, particulièrement importante, permet de distinguer les ondes delta (moins de 3,5 par seconde), thêta (entre 4 et 7,5), alpha (entre 8 et 13) et bêta (plus de 13). Chez l'adulte sain éveillé, les ondes alpha et bêta prédominent.



***Figure 2: Exemple de casques d'enregistrement d'EEG<sup>5</sup>***

On peut y voir la répartition des électrodes uniformément sur toute la surface du crâne. Ce sont ces électrodes qui vont mesurer l'influx électriques dans le cerveau.

## **b. L'électroencéphalogramme normal de l'adulte éveillé**

---

L'électroencéphalogramme standard est enregistré chez le patient éveillé, autant que possible au repos, détendu, les yeux fermés et dure une trentaine de minutes. Il se divise en plusieurs phases :

- Un **tracé de repos** pendant lequel le patient doit ouvrir puis fermer les yeux à la demande
- Une **épreuve d'hyperpnée ou hyperventilation** qui est une période de respiration rapide sur commande
- Une **épreuve de stimulations lumineuses** intermittentes à des fréquences différentes (stroboscope).

On étudie ainsi l'influence de l'ouverture des yeux, de périodes d'hyperpnée, de la stimulation lumineuse intermittente.

Dans ces conditions on observe :

1. Le rythme alpha, constitué d'ondes régulières Ce rythme est recueilli avec une prédominance occipitale bilatérale et s'étend plus ou moins largement vers les régions antérieures.
2. Les rythmes rapides ou bêta, de plus faible amplitude (5 à 15 mV) sont surtout visibles sur les régions fronto-rolandiques.

### **Réactivité encéphalographique en fonction des facteurs environnementaux :**

- L'ouverture des yeux fait disparaître le rythme alpha en conservant les rythmes rapides.
- L'hyperpnée est normalement peu active, mais, et surtout si elle est énergiquement exécutée, elle peut ralentir le tracé et faire apparaître des bouffées d'ondes lentes bilatérales à prédominance antérieure sans signification pathologique précise, notamment si elles sont symétriques.
- La stimulation lumineuse intermittente (S.L.I.) provoque sur les aires visuelles, occipitales, des réponses de même fréquence, avec parfois des rythmes harmoniques ou sous-harmoniques.

### c. L'électroencéphalogramme des crises d'épilepsies partielles

Entre les crises le tracé peut être normal ou mettre en évidence un foyer d'ondes lentes correspondant à la lésion focale ou encore révéler un foyer épileptogène sous la forme de pointes, de pointes-ondes ou d'ondes lentes à front raide

Pour permettre l'enregistrement d'une crise d'épilepsie, on réalise un enregistrement EEG-vidéo qui se déroule sur 2 à 5 jours au sein du service de neurologie de l'hôpital. Il permet de voir simultanément les manifestations électriques et cliniques.

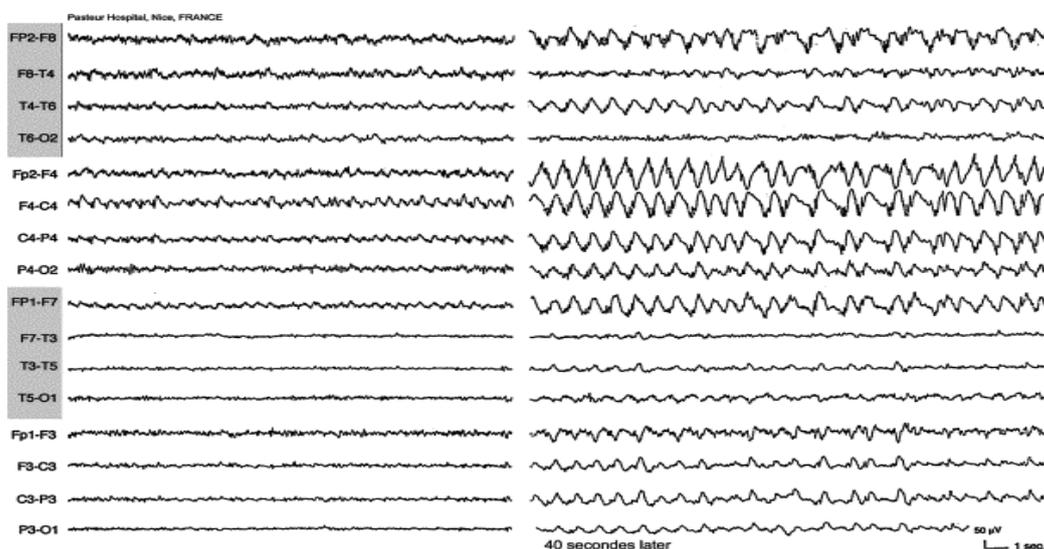
En pratique, des électrodes sont collées sur le cuir chevelu pour rester en place plusieurs jours. Deux caméras sont reliées à l'ordinateur afin d'observer le déroulement de l'enregistrement.

Un infirmier technicien assure le suivi de l'examen durant la journée, la nuit, l'équipe infirmière prend le relais.

L'objectif de cet examen est de faire la corrélation entre les manifestations cliniques et infra-cliniques.

Le début d'une crise se marque au niveau du foyer par la substitution aux pointes sporadiques d'une décharge hyper synchrone très rapide et soutenue. On notera ensuite une augmentation de l'amplitude des pointes, une fréquence élevée de la décharge et extension du territoire initial.

La fin de la crise est marquée par un espacement des pointes et une multiplication des ondes lentes. C'est l'épuisement des réserves énergétiques des neurones ou de l'oxygène disponible ainsi que l'accumulation de certains métabolites qui rend compte de l'interruption de l'activité épileptique.



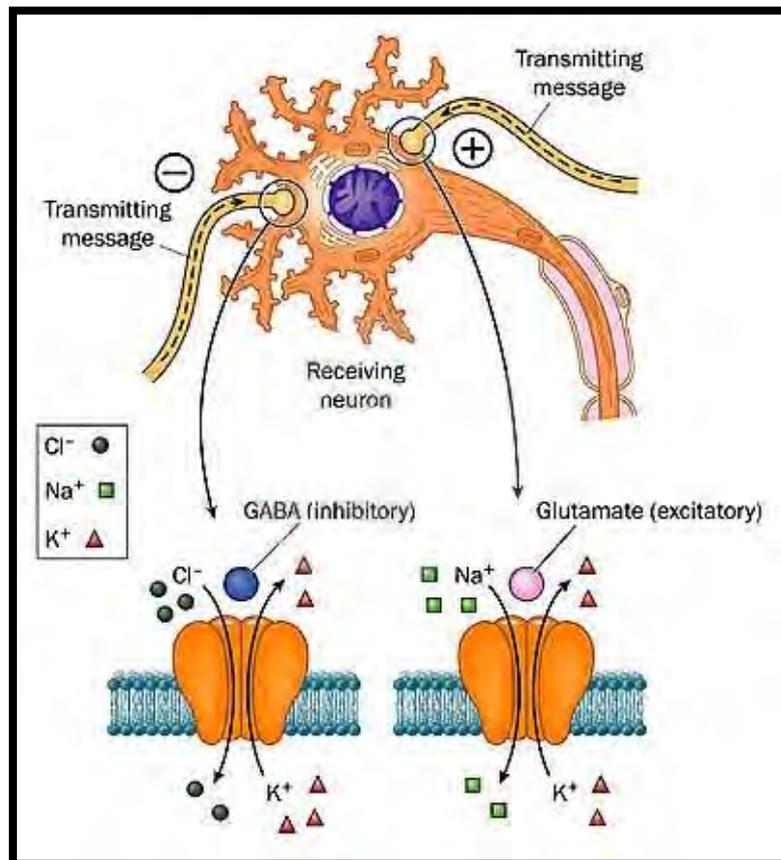
**Figure 3: EEG d'un patient dans un état de mal épileptique non convulsif frontal droit ayant une épilepsie partielle symptomatique frontale<sup>6</sup>**

On peut voir des décharges récurrentes de longue durée et constituées de pointes ondes rythmiques frontales droites.

### **3. NEUROTRANSMETTEURS ET EPILEPSIE :**

L'activité neuronale normale résulte d'un juste équilibre entre les neurotransmetteurs inhibiteurs (GABA) et les neurotransmetteurs excitateurs (Glutamate et Aspartate).

Lors d'un stimulus physiologique, il se produit une ouverture des canaux sodiques voltage dépendants suivie d'une dépolarisation rapide<sup>7</sup>.



**Figure 3 : Mode d'action des neurotransmetteurs GABA (Inhibiteur) et Glutamate (Activateur)<sup>8</sup>**

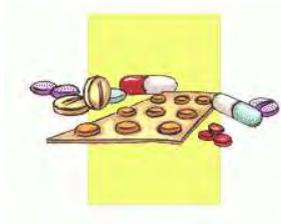
Ce schéma permet de montrer l'influence des neuromédiateurs sur la transmission de l'influx nerveux par transfert ionique. Le GABA va permettre l'entrée de chlore dans la cellule et la sortie de potassium favorisant la repolarisation de la cellule. A l'inverse, le Glutamate va induire l'entrée de sodium dans la cellule et la sortie de potassium, provoquant la dépolarisation de la cellule.

# VI. LES MEDICAMENTS ANTIÉPILEPTIQUES EN GENERAL

---

Il existe aujourd'hui un très large choix de médicaments antiépileptiques mais la prescription de tel ou tel médicament suit des règles très strictes.

Il apparaît nécessaire de connaître le type de syndrome épileptique puisqu'ils existent des médicaments antiépileptiques qui ne sont pas utilisables dans certains types d'épilepsie. Ils peuvent être inefficaces voire aggravant pour l'épilepsie.



Ensuite, le choix de la molécule se fait selon des critères d'efficacité et de tolérance selon le terrain du patient.

L'instauration du traitement est très progressive peu importe la molécule choisie. Elle permet d'optimiser la tolérance et ainsi évite un arrêt du traitement non pas sur un critère d'efficacité mais plutôt d'intolérance.

Malheureusement, malgré le large choix pour la prise en charge de l'épilepsie, il reste encore beaucoup de patients en échec thérapeutique.

C'est la sémiologie clinique combinée à l'EEG qui permet de déterminer assez précisément le type d'épilepsie.<sup>9</sup>

On définit différentes classes d'antiépileptiques, ceux dits « à spectre étroit » et ceux « à spectre large ».

- **Les antiépileptiques « à spectre étroit »** sont ceux qui ne peuvent pas être utilisés dans toutes les épilepsies au risque d'en aggraver certaines. On y trouve par exemple l'Ethosuximide (ZARONTIN®) qui n'agit que sur les absences, ou à l'inverse, la Carbamazépine (TEGRETOL®) ou la Gabapentine (NEURONTIN®) données à un patient souffrant d'épilepsie-absence entraîne un risque d'augmentation des crises.
- **Les antiépileptiques « à spectre large »** ont une efficacité sur un plus grand nombre de syndromes épileptiques. Ce sont eux que l'on privilégiera face à une épilepsie mal identifiée. Toutefois ces antiépileptiques n'ont pas d'AMM pour l'ensemble des épilepsies.



Pour choisir l'antiépileptique le plus adéquat, le neurologue tiendra compte de l'âge et du sexe du patient, de son poids, ses co-morbidités éventuelles et de la prise d'un traitement parallèle ou d'un contraceptif oral.

La fréquence d'apparition des effets indésirables est la première cause de changement de thérapeutique dans la prise en charge de l'EPPR (Epilepsie Partielle Pharmacologique Résistante).

Un traitement de fond antiépileptique est instauré après 2 crises spontanées et rapprochées.

On ne traitera après une crise unique que si l'on constate :

- Des anomalies persistantes à l'EEG
- Des anomalies corticales sur l'IRM cérébrale
- Des anomalies à l'examen neurologique
- Ou enfin en fonction du contexte socioprofessionnel (danger si éventuelle 2e crises)

L'instauration de n'importe quel traitement antiépileptique se fera de façon très progressive pour optimiser au maximum la tolérance à la molécule. On impose alors des paliers-type avec un certain dosage à augmenter toutes les semaines voire toutes les quinzaines.

On cherche ensuite à obtenir une posologie minimale efficace. Si malgré tout, on constate une persistance des crises il convient d'attendre un délai raisonnable (quelques semaines à quelques mois) avant de majorer la posologie ou de changer de traitement soit par ajout d'une molécule soit par substitution d'une molécule.

L'arrêt d'un traitement doit lui aussi toujours se faire progressivement.

On évitera dans la prise en charge de l'EPPR :

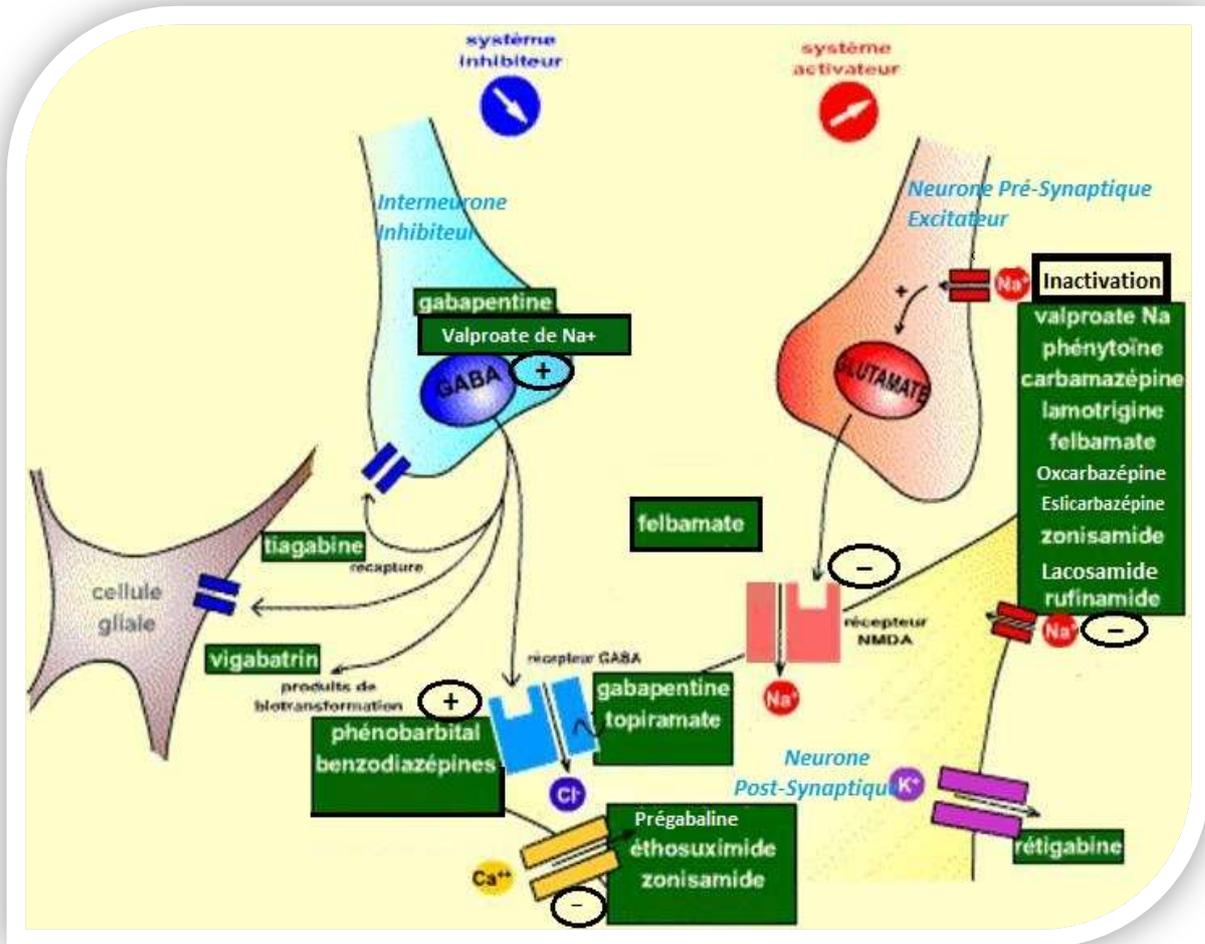
- De mettre plus de 2 antiépileptiques en association
- De prescrire des Benzodiazépines au long terme

Il est important de bien fixer les objectifs thérapeutiques avec le patient :

Dans le cas d'une épilepsie généralisée idiopathique, on cherche à supprimer complètement les crises, tandis que dans une EPPR, on vise principalement une diminution du nombre et/ou de l'intensité des crises et une amélioration de la qualité de vie.



## SCHEMA RESUME DES PRINCIPAUX MODES D'ACTION DES MEDICAMENTS ANTI EPILEPTIQUES



**Figure 4 : Mécanismes d'action des antiépileptiques d'utilisation courante<sup>10</sup>**

La plupart des antiépileptiques modulent des canaux ioniques dont l'ouverture a un effet excitateur (ions en rouge), ou inhibiteur (ion en blanc) sur l'activité du neurone. Les canaux peuvent être inhibés (-) ou activés (+). D'autres antiépileptiques modulerait la libération des neurotransmetteurs (Glutamate ; GABA: acide gamma-aminobutyrique) en empêchant leur dégradation ou leur recapture par exemple. Seuls les principaux mécanismes sont mentionnés.

# ARBRE DECISIONNEL DE PRISE EN CHARGE DE L'ÉPILEPSIE



**Figure 5 : La prise en charge de l'épilepsie adulte**<sup>11</sup>

Ce schéma permet d'introduire une certaine hiérarchie dans la prise en charge thérapeutique globale de l'épilepsie. La distinction des deux types d'épilepsies : généralisée ou partielle, est indispensable pour le choix des molécules. Dans le cadre d'une pharmaco-résistance, de nombreux examens complémentaires sont nécessaires et on a parfois recours à une prise en charge chirurgicale.

## VII. REGLES D'OBSERVANCE D'UN TRAITEMENT ANTIÉPILEPTIQUE

---

Un patient souffrant d'épilepsie doit tout d'abord suivre des règles de vie strictes avec un nombre d'heures de sommeil suffisant et une abstention totale d'alcool.

Le traitement antiépileptique en lui-même suit également des règles rigoureuses :

La prise doit se faire à des heures précises et régulières sans oubli qui favoriserait la survenue d'une crise d'épilepsie.

Certains médicaments ne nécessitent qu'une prise unique journalière et ont une durée d'action de 24h. D'autres doivent être pris plusieurs fois par jour avec des horaires régulièrement répartis puisqu'ils ont une durée d'action courte. Un médicament peut-être administré le soir au coucher avec une durée d'action suffisante pour limiter les crises d'épilepsie nocturnes.

On considère que pour envisager l'arrêt d'un traitement antiépileptique il faut un minimum de 2 années sans aucune crise d'épilepsie. Certains spécialistes iront même jusque 3 années sans crises. Mais la survenue durant cet intervalle de temps d'une seule crise d'épilepsie même minime impose une remise à zéro du compteur.

Dans la perspective où aucune crise n'aurait été notée pendant ces 2 années, le traitement est diminué très progressivement avant un arrêt complet. Toute nouvelle crise imposera de remonter la posologie à la dose minimale efficace. Il arrive fréquemment que le traitement qui avait stabilisé pendant 2 ans le patient ne fonctionne plus suite à cette ré-augmentation du dosage.

Une diminution de posologie doit toujours être la plus progressive possible que ce soit pour un arrêt de traitement ou un changement de médicament.

Dans le cas d'un changement de médicament, on diminuera progressivement le médicament à enlever tout en introduisant simultanément très progressivement le nouveau médicament.

Le traitement antiépileptique va le plus souvent permettre de réduire la fréquence voire l'intensité des crises mais rarement de les faire totalement disparaître.

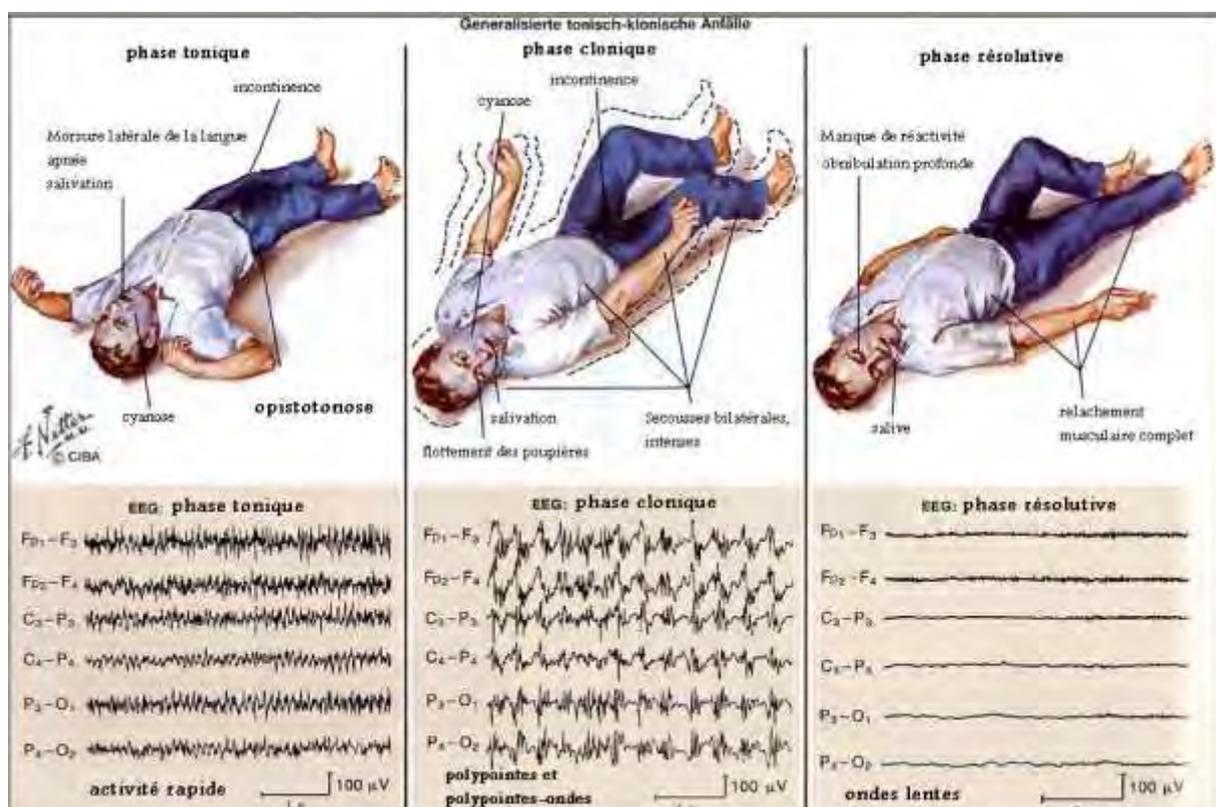
La plupart des épileptiques sont stabilisés par une monothérapie mais dans 30 à 40% des cas, on doit envisager la polythérapie qui consiste le plus souvent en une bithérapie, rarement une trithérapie. Le facteur limitant étant l'accumulation des effets indésirables<sup>12</sup>.

# VIII. CONDUITE A TENIR FACE A UNE CRISE D'ÉPILEPSIE CONVULSIVE

La durée d'une crise est variable : de quelques dizaines de secondes à plusieurs minutes.

Déroulement d'une crise d'épilepsie Tónico-clonique:

1. **Phase Tonique** : La victime tombe brusquement, et est raide pendant quelques instants ;
2. **Phase Clonique** : Elle s'agite ensuite en mouvements convulsifs : l'ensemble des membres fléchissent et s'étendent en alternance ;
3. **Phase Résolutive** : période d'inconscience, relâchement sphinctérien, amnésie totale de la crise



**Figure 6 : Déroulement en 3 phases d'une crise tonico-clonique généralisée<sup>13</sup>**

Cette représentation permet de relier l'EEG à l'état clinique à chaque étape d'une crise d'épilepsie tonico-clonique. L'opisthotonos est une contracture généralisée prédominant sur les muscles extenseurs, de sorte que le corps est incurvé en arrière et les membres sont en extension<sup>14</sup>.

Aux trois stades de la crise il existe une conduite à tenir spécifique :

- Lors de la chute, il faut éviter que la victime ne se fasse mal en tombant.
- Lors des mouvements convulsifs, il faut faire le vide autour de la victime, en écartant les objets dangereux sur lesquels elle pourrait se blesser à l'aide de couvertures ou de vêtements pour tenter d'amortir les chocs.
- Lors de la période d'inconscience, il faudra basculer la tête en arrière et libérer les voies aériennes puis mettre la victime en position latérale de sécurité. Enfin, surveiller la personne jusqu'à son rétablissement.

Dans tous les cas il faut appeler le SAMU, en décrivant précisément la chronologie de la crise, et en donnant l'adresse pour localiser la personne.

Cependant, certaines crises d'épilepsies restent discrètes on n'y observe parfois qu'un tremblement d'un seul membre ou encore d'une partie du visage.

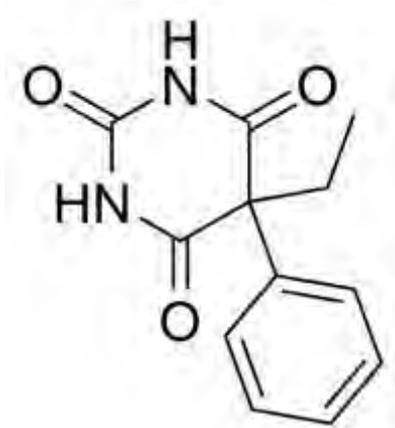
On constate rarement des morsures de langues et elles se ne sont jamais des coupures totales de langue.

Ils existent certaines situations favorisant le risque de survenue d'une crise d'épilepsie:

- Fatigue et insomnie, nuit blanche
- Abus de café ou d'alcool
- Stimulations sonores ou visuelles répétées : arbres et poteaux au bord d'une route, boules lumineuses à facettes en boîte de nuit, jeux vidéo, clips télé, écran informatique...
- Arrêt brutal du traitement antiépileptique
- Intoxication au monoxyde de carbone
- Traumatisme crânien, hémorragie cérébrale<sup>15</sup>.

# IX. LES MEDICAMENTS ANTIÉPILEPTIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'ÉPPR

## 1. LES ANTIÉPILEPTIQUES DE PREMIÈRE GÉNÉRATION



### **PHENOBARBITAL : GARDENAL®**

#### **MODE D'ACTION :**

Le phénobarbital est un barbiturique. Il agit en renforçant l'action du GABA<sup>a</sup> par liaison à un site du récepteur GABA<sub>A</sub>/canal chlorure, une propriété partagée avec les benzodiazépines; cependant, les sites de liaison des deux types de médicaments diffèrent, de sorte que l'action des barbituriques est moins spécifique. Il présente des propriétés anti-convulsivantes, sédatives et hypnotiques

#### **INDICATION :**

- Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques
- Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.



#### **EFFETS INDESIRABLES :**

**Effets systémiques :** Ostéomalacie, rachitisme carenciel

**Effets neurotoxiques :** somnolence chez l'adulte, hyperactivité et insomnie chez l'enfant

**Effets indésirables rares mais graves :** syndrome de Stevens-Johnson<sup>b</sup>

Adjonction systématique de vitamine D chez l'enfant

#### **INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :**

**C'est un inducteur enzymatique : surveiller les interactions médicamenteuses.**

CI avec le Saquinavir, AD avec le Lopinavir et le Ritonavir

AD avec les contraceptifs oraux

CI avec le Voriconazole



Diminution de leur efficacité

CI avec l'Ifosfamide

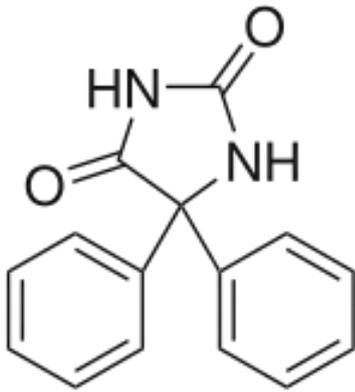
AD avec l'alcool



Augmentation de leur toxicité

<sup>a</sup> GABA = Acide Gamma Amino Butyrique

<sup>b</sup> Syndrome de Stevens-Johnson = maladie touchant la peau, les membranes et les muqueuses avec une expression grave d'un érythème multiforme ; Les symptômes sont la fièvre, l'atteinte simultanée de plusieurs muqueuses, la destruction par nécrose de la couche superficielle de la peau, l'atteinte de certains organes internes, des myalgies et un méléna.



## PHENYTOÏNE : DIHYDAN®

### MODE D'ACTION :

La Phénytoïne diminue l'entrée de sodium dans le neurone en agissant sur la partie intracellulaire des canaux sodium voltage-dépendants et diminue ainsi l'excitabilité neuronale.

La Phénytoïne a été le premier antiépileptique non sédatif à être utilisé en thérapeutique.

### INDICATION :

- Traitement des épilepsies généralisées : crises tonico-cloniques
- Traitement des épilepsies partielles : crises partielles, avec ou sans généralisation secondaire

### EFFETS INDESIRABLES :

*Effets systémiques :* hypertrophie gingivale, hirsutisme, rashs cutanés, acné, épaissement des traits du visage

*Effets neurotoxiques :* confusion mentale, diplopie, ataxie, dyskinésies, neuropathie en cas d'usage prolongé

*Effets indésirables rares mais graves :* agranulocytose, syndrome de Stevens-Johnson, anémie aplasique, insuffisance hépatique

Surveillance NFS et transaminases.

Adjonction systématique de vitamine D et d'acide folique

Surveillance de l'hygiène de la bouche et de l'état des gencives



### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

C'est également un inducteur enzymatique, il convient donc de s'assurer de la bonne prise en charge des interactions médicamenteuses en cas d'association à d'autres thérapeutiques.

CI avec le Saquinavir, AD avec le Lopinavir et le Ritonavir

AD avec les contraceptifs oraux

CI avec le Voriconazole



Diminution de leur efficacité

AD avec Le Chloramphénicol, la Cimétidine à haute dose

AD avec le Disulfirame, la Phénylbutazone,

AD avec le Sulfaméthoxazole



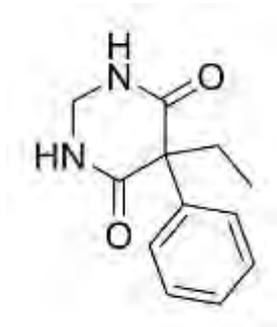
Surdosage en Phénytoïne

AD avec l'Itraconazole



Risque d'inefficacité de l'Itraconazole

## CAS PARTICULIER: PRIMIDONE : MYSOLINE®



La Primidone est métabolisée en partie en phénobarbital. Elle semble être moins active que le phénobarbital, la Phénytoïne ou encore la Carbamazépine dans l'épilepsie ; mais son effet est intéressant dans le traitement du tremblement essentiel de l'adulte.

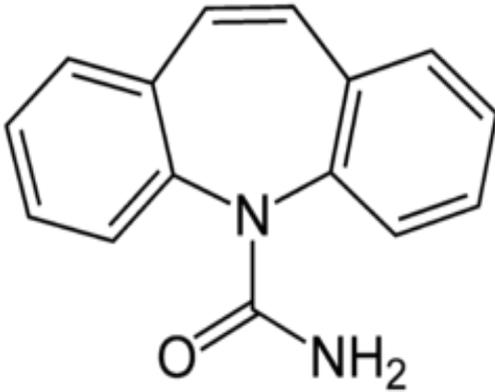
Il n'est plus utilisé dans le cadre de l'épilepsie.



## 2. LES ANTIÉPILEPTIQUES DE DEUXIÈME GÉNÉRATION

---

### **CARBAMAZÉPINE : TEGRETOL®**



#### **MODE D'ACTION :**

La Carbamazépine agit en prolongeant l'état d'inactivation des canaux sodiques, augmentant ainsi la période réfractaire, sans altérer le potentiel d'action initial. Elle bloque préférentiellement les canaux sodiques activés : plus le neurone se dépolarise de manière répétitive et à haute fréquence, plus la Carbamazépine est donc efficace. Cette caractéristique est très intéressante dans le cas de l'épilepsie.

En revanche, sous Carbamazépine, les neurones gardent leur capacité à générer des potentiels d'action pour les fréquences d'activation neuronale rencontrées lors d'un fonctionnement normal du cerveau<sup>16</sup>.

#### **INDICATIONS :**

##### **Epilepsies :**

- Traitement des épilepsies partielles, avec ou sans généralisation secondaire.
- Traitement des épilepsies généralisées : crises tonico-cloniques.

##### **Psychiatrie :**

- Prévention des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires, notamment chez les patients présentant une résistance relative, des contre-indications ou une intolérance au lithium.
- Traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque.

##### **Douleurs :**

- Traitement des névralgies du trijumeau et du glossopharyngien.
- Traitement des douleurs neuropathiques de l'adulte.

#### **EFFETS INDESIRABLES :**

*Effets systémiques :* Nausées, vomissements, diarrhées, hyponatrémie, rash, prurit, rétention hydrique

*Effets neurotoxiques :* Vertiges, diplopie, céphalées, somnolence

*Effets indésirables rares mais graves :* Agranulocytose, anémie, thrombopénie, insuffisance hépatique, pancréatite, syndrome de Stevens-Johnson

Surveiller NFS et Transaminases.

**INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :**

**C'est également un inducteur enzymatique.**

CI avec le Saquinavir, AD avec le Lopinavir et le Ritonavir

AD avec les contraceptifs oraux

CI avec le Voriconazole

AD avec la Clozapine,  Majoration des EI hématologiques graves

AD avec l'Erythromycine, l'Isoniazide  Surdosage Carbamazépine

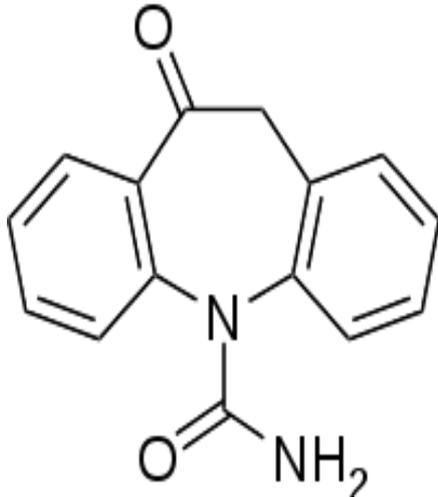
AD avec le Lithium  Risque de neurotoxicité

AD avec le Tramadol  Diminution efficacité du Tramadol



Diminution de leur efficacité





## **OXCARBAZEPINE : TRILEPTAL®**

### **MODE D'ACTION :**

De par sa structure chimique, l'oxcarbazépine ressemble beaucoup à la Carbamazépine mais elle semble avoir moins d'interactions médicamenteuses, moins d'allergies et moins d'hyponatrémies.

Elle agit en bloquant préférentiellement les canaux sodiques voltage-dépendants des cellules excitées de façon répétitives et permet ainsi de prolonger l'état inactif des canaux et donc de stabiliser les membranes neuronales.

Par ailleurs, elle module également les canaux calciques voltage-dépendants et augmente la conductance au potassium

### **INDICATION :**

Traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire. En monothérapie ou en association à un autre traitement antiépileptique chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans.

### **EFFETS INDESIRABLES :**

*Effets systémiques* : Nausées, vomissements, hyponatrémie, asthénie, rash cutané

*Effets neurotoxiques* : Céphalées, vertiges, dipopie, somnolence

*Effets indésirables rares mais graves* : Leucopénie, thrombopénie, hépatite, syndrome de Stevens-Johnson

Surveiller la NFS et les transaminases

### **INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :**

**C'est un inducteur enzymatique.**

CI avec les IMAO non sélectifs

AD avec les contraceptifs oraux

Alcool

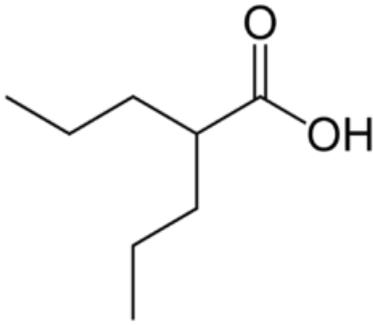


Diminution de leur efficacité

Majoration de la sédation



# VALPROATE DE SODIUM : DEPAKINE®, MICROPAKINE®



## MODE D'ACTION :

L'acide valproïque a un mécanisme d'action complexe. Il agit de 3 façons :

- effet gabamimétique par augmentation de la synthèse de GABA par la GABA décarboxylase et diminution de son catabolisme par inhibition de la GABA

transaminase

- effet antagoniste du glutamate
- inhibition des canaux sodiques voltage-dépendants

## INDICATIONS :

- Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, et syndrome de Lennox-Gastaut<sup>c</sup> 17.
- Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

## EFFETS INDESIRABLES :

*Risque tératogène*

*Effets systémiques :* Prise de poids, nausées, vomissements, alopecie dose-dépendante

*Effets neurotoxiques :* Tremblements

*Effets indésirables rares mais graves :* Agranulocytose, anémie aplasique, insuffisance hépatique, syndrome de Stevens-Johnson, pancréatite

Surveillance NFS et Transaminases.

## INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

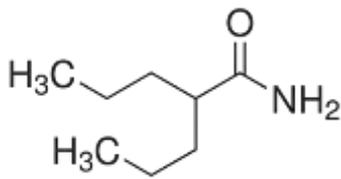
C'est un inhibiteur enzymatique.

- **CI avec la Méfloquine**  $\Rightarrow$  risque de survenue de crises d'épilepsie par augmentation du métabolisme de l'Acide Valproïque et augmentation de l'effet convulsivant de la Méfloquine
- **AD avec la Lamotrigine**  $\Rightarrow$  augmentation de la concentration de la Lamotrigine donc augmentation des effets indésirables notamment des réactions cutanées

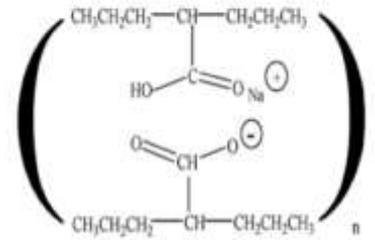


<sup>c</sup> Syndrome de Lennox-Gastaut : C'est une épilepsie généralisée cryptogénique ou symptomatique, caractérisée par la triade des symptômes suivants: différentes crises épileptiques (absences atypiques, crises toniques axiales et chutes subites atoniques ou myocloniques); un tracé particulier de l'électroencéphalogramme (EEG); un ralentissement du développement mental avec troubles de la personnalité. Le SLG apparaît entre 2 et 7 ans.

# CAS PARTICULIER : VALPROMIDE : DEPAMIDE®, DIVALPROATE DE SODIUM : DEPAKOTE®



Ces deux molécules, dont la métabolisation permet la libération d'Acide Valproïque, sont utilisées pour leur triple action : **anticonvulsivante, antimaniaque et stabilisatrice de l'humeur.**



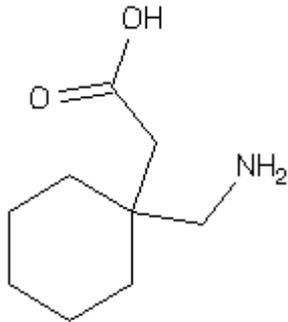
Leur indication principale est le traitement des épisodes maniaques chez les patients souffrant de troubles bipolaires en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium. Hors AMM, on les utilise en traitement de fond des migraines rebelles.



### 3. LES NOUVEAUX ANTIÉPILEPTIQUES

---

#### GABAPENTINE : NEURONTIN®



##### MODE D'ACTION :

Sa structure est proche du GABA. Elle va agir en augmentant la synthèse de GABA par augmentation de l'activité de la glutamate décarboxylase et en stimulant sa libération dans la fente synaptique.

##### INDICATIONS :

###### **Epilepsie :**

Traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et en association chez l'enfant à partir de 6 ans voire en monothérapie chez l'enfant de plus de 12 ans

###### **Douleurs :**

Traitement des douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte

##### EFFETS INDESIRABLES :

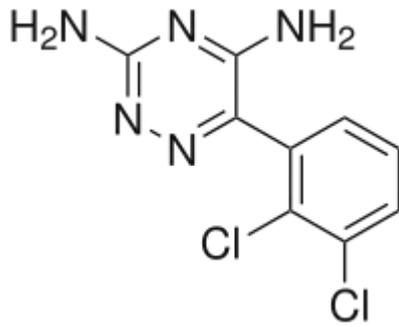
*Effets systémiques* : Asthénie, céphalées, nausées, vomissements

*Effets neurotoxiques* : Somnolence, vertiges, convulsions

##### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

La Gabapentine ne présente aucune interaction médicamenteuse significative.





## LAMOTRIGINE : LAMICTAL®

### MODE D'ACTION :

Elle va agir en bloquant spécifiquement les canaux sodiques voltage-dépendants. C'est ainsi qu'elle va réguler la libération excessive de glutamate dans la fente synaptique.

### INDICATIONS :

#### **Épilepsie :**

- Traitement en monothérapie ou en association (systématique avant 12 ans) des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonico-cloniques.
- Crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut seul ou en association.
- Traitement en monothérapie des absences typiques.

#### **Troubles bipolaires :**

- Prévention (uniquement) des épisodes dépressifs chez les patients présentant des troubles bipolaires et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs.

### EFFETS INDESIRABLES :

*Effets systémiques :* nausées et rashes cutanées fréquents dans les 8 premières semaines de traitement surtout

*Effets neurotoxiques :* vertiges, somnolence, diplopie, agressivité

*Effets indésirables rares mais graves :* syndrome de Stevens-Johnson<sup>d 18</sup>, hypersensibilité

Augmenter progressivement les posologies pour faciliter la tolérance au traitement.

### INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

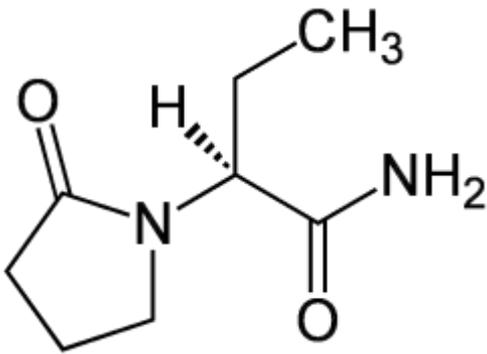
AD avec l'Acide Valproïque → risque majoré de réactions cutanées graves et augmentation des concentrations plasmatiques de Lamotrigine



<sup>d</sup> C'est une maladie provoquée par les médicaments, touchant la peau et les membranes muqueuses, une expression grave d'un érythème multiforme nécessitant une hospitalisation.

Il est caractérisé par une pluralité de symptômes, pouvant ou non être associés : de la fièvre, l'atteinte simultanée de plusieurs muqueuses (une conjonctivite purulente, des efflorescences dans la bouche, le nez, le pénis ou la vulve, l'anus, ...), la destruction par nécrose de la couche superficielle de la peau, l'atteinte de certains organes internes, des myalgies et un méléna.

## LEVETIRACETAM : KEPPRA®



### MODE D'ACTION :

A l'heure actuelle, on ne connaît toujours pas le mode d'action du Lévétiracétam

### INDICATIONS :

Le Keppra® est indiqué en **monothérapie** dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.

Le Keppra® est indiqué en **association** :

- dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson à partir de 1 mois présentant une épilepsie ;
- dans le traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile ;
- dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique.

### EFFETS INDESIRABLES :

*Effets systémiques* : asthénie

*Effets neurotoxiques* : vertiges, somnolence

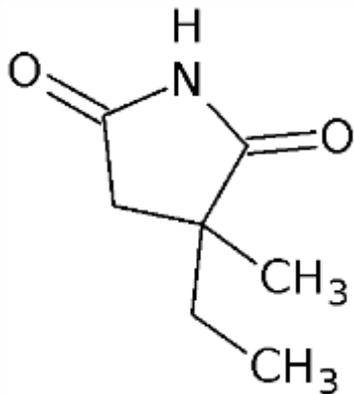
*Effets indésirables rares mais graves* : troubles hématologiques, éruptions cutanées

Surveiller la NFS.

### INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

Le Lévétiracétam ne présente pas d'interactions notables avec les autres médicaments, ni même avec la prise concomitante d'alcool (que l'on évitera tout de même).





## **ETHOSUXIMIDE : ZARONTIN®**

### **MODE D'ACTION :**

Il va inhiber les canaux calciques de type T et réduire ainsi l'excitabilité neuronale.

### **INDICATION:**

Traitement des épilepsies généralisées : absences, crises myocloniques et atoniques.

### **EFFETS INDESIRABLES :**

*Effets systémiques* : nausées, vomissements

*Effets neurotoxiques* : ébriété, perturbation du sommeil, hyperactivité

*Effets indésirables rares mais graves* : agranulocytose, syndrome de Stevens-Johnson, anémie aplasique

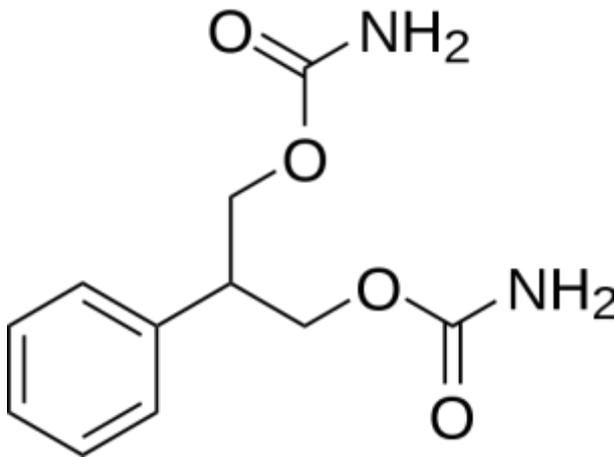
Surveillance NFS, fonction rénale et transaminases

### **INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :**

PE avec la Carbamazépine et les autres médicaments métabolisés par les CYP 3A4 ainsi qu'avec le millepertuis  $\Rightarrow$  compétition au niveau de la métabolisation



## FELBAMATE : TALOXIA®



### MODE D'ACTION :

Il est encore peu connu mais il agirait en bloquant les canaux sodiques voltages dépendants et en agissant directement sur les récepteurs glutamaergiques et sur les voies gabaergiques. Il augmenterait ainsi le seuil épileptogène et limiterait la généralisation des crises

### INDICATIONS :

Traitement de l'épilepsie dans le cas d'un syndrome de Lennox-Gastaut

### EFFETS INDESIRABLES :

*Effets systémiques* : nausées, vomissements, perte de poids, anorexie

*Effets neurotoxiques* : étourdissements, insomnies, céphalées, vertiges, ataxie

*Effets indésirables rares mais graves* : troubles sanguins nécessitant une surveillance étroite : aplasie médullaire, leucopénie, thrombopénie, insuffisance hépatique, hypersensibilité

Surveiller NFS et Transaminases

### INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

C'est un **inducteur modéré du CYP 3A4** et **inhibiteur du CYP 2C19**.

PE avec Acide Valproïque, Carbamazépine, Phénobarbital et Phénytoïne

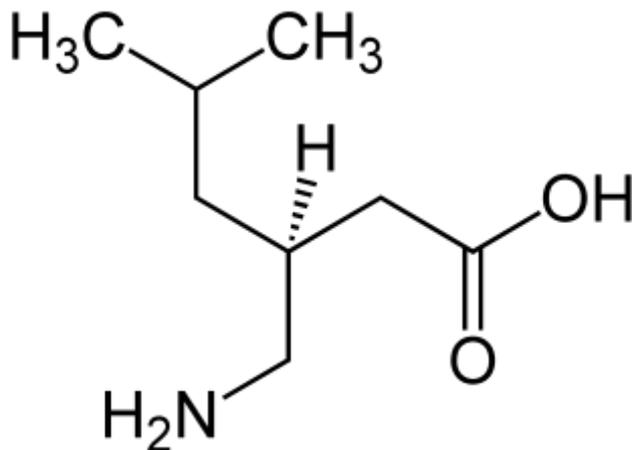
⇒ Augmentation de leur concentration (il faudra donc diminuer leur posologie)

PE avec Clonazépan, Vigabatrin et tous médicaments métabolisés par le CYP450

⇒ Compétition au niveau de la métabolisation



## PREGABALINE : LYRICA®



### MODE D'ACTION :

Sa structure est dérivée de celle du GABA mais, contrairement à ce qu'on pourrait croire, son mode d'action n'a aucun impact sur la neurotransmission gabaergique : il va agir en se fixant sur les canaux calciques voltages-dépendants et en les inhibant<sup>19</sup>.

### INDICATIONS :

#### **Épilepsie :**

- Traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, en association.

#### **Douleurs :**

- Traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte.

#### **Trouble anxieux généralisé :**

- Traitement du trouble anxieux généralisé (TAG) chez l'adulte.

### EFFETS INDESIRABLES :

*Effets systémiques :* Prise de poids, dyspnée, constipation, diplopie, bouche sèche, œdèmes périphériques, troubles de la marche, troubles de l'érection, diminution de la libido

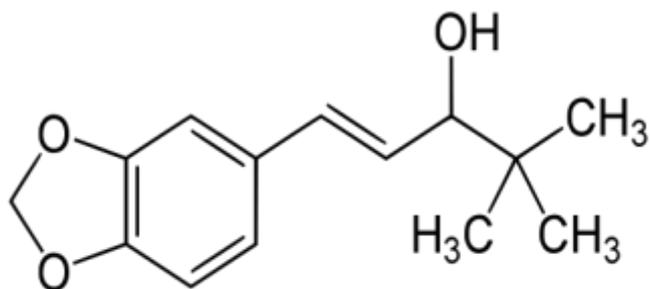
*Effets neurotoxiques :* étourdissements, somnolence, troubles de la mémoire, tremblements, dysarthrie<sup>e</sup>, sensation d'ébriété

### INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

Les seules interactions rapportées l'ont été suite à la commercialisation de la Prégabaline. En effet, des cas d'insuffisance respiratoire et de coma ont été décrits dans des associations avec des médicaments déprimeurs du SNC. L'effet de la prégabaline semble s'additionner à celui de l'Oxycodone sur l'altération de la fonction cognitive et motrice globale. La prégabaline peut potentialiser les effets de l'Ethanol et du Lorazépam.



<sup>e</sup> Une dysarthrie est une difficulté à parler et à émettre des sons (au sens large), d'origine centrale (due à des lésions de l'encéphale de façon générale, les noyaux gris centraux et le cervelet étant compris dans l'encéphale) donc liée à une lésion anatomique du système nerveux sans qu'il existe une paralysie ou des lésions des organes de la phonation



## **STIRIPENTOL: DIACOMIT®**

### **MODE D'ACTION :**

Il inhibe sélectivement l'activité de la GABA transaminase et renforce ainsi l'inhibition physiologique par GABA

### **INDICATIONS :**

On l'utilise en association dans le traitement du Syndrome de Dravet<sup>f 20 21</sup> aussi connu sous le nom d'Epilepsie Myoclonique Sévère du Nourrisson (EMSN) en 2<sup>e</sup> intention.

Ceci est un médicament « orphelin » car utilisé pour traiter une maladie rare.

### **EFFETS INDESIRABLES :**

*Effets indésirables fréquents :* augmentation de la Gamma-GT, anorexie, diminution de l'appétit, perte de poids, insomnie, irritabilité, troubles du comportement, hyperexcitabilité, troubles du sommeil, somnolence, ataxie, nausées et vomissements

*Effets indésirables rares :* photosensibilité, éruption, allergie cutanée, fatigue, neutropénie disparaissant à l'arrêt du traitement, diplopie

### **INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :**

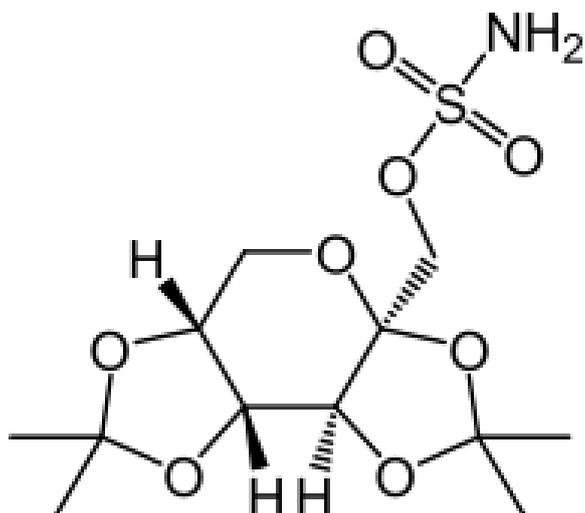
Il aurait une **inhibition potentielle de l'iso-enzyme CYP 1A2** mais non-prouvée ; par principe on évitera les associations à la théophylline et à la caféine.

AD avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle, les immunosuppresseurs et les statines

⇒ Augmentation de leurs toxicités respectives<sup>22</sup>.



<sup>f</sup> Le **syndrome de Dravet** est une encéphalopathie épileptique réfractaire survenant chez des enfants en bonne santé. La maladie débute pendant la première année de vie avec des crises cloniques/tonico-cloniques, généralisées et unilatérales. Les crises surviennent tous les mois ou tous les deux mois et initialement, elles sont souvent associées à de la fièvre. Un état de mal hémiclonique ou généralisé est fréquent. Les autres types de crises épileptiques (généralement myoclonie, absences atypiques ou crises partielles complexes) commencent dans la 2<sup>nd</sup>e ou 3<sup>è</sup>me année de vie où la durée des crises cloniques/tonico-cloniques diminue mais où leur fréquence augmente. L'évolution de la maladie est marquée par un ralentissement du développement psychomoteur et la survenue de troubles du comportement et d'une ataxie avec une photosensibilité fréquente.



## **TOPIRAMATE : EPITOMAX®**

### **MODE D'ACTION :**

Il agit en augmentant l'activité de GABA, le neuroméiateur inhibiteur.

### **INDICATIONS :**

#### **Epilepsie :**

- Traitement des épilepsies partielles et des crises généralisées tonico-cloniques
- Inefficace dans les absences

#### **Migraine :**

- Traitement des migraines rebelles aux autres traitements

### **EFFETS INDESIRABLES :**

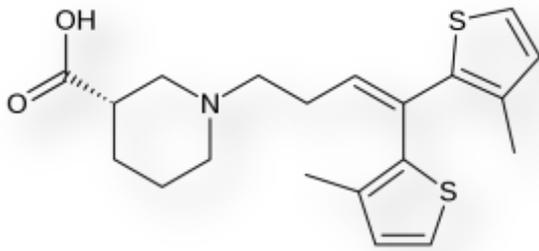
*Effets systémiques* : troubles digestifs, perte de poids, lithiase urinaire

*Effets neurotoxiques* : troubles neuropsychiatriques : troubles cognitifs, céphalées, asthénie, somnolence, sensations vertigineuses, troubles du langage, agressivité...

### **INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :**

AD avec les contraceptifs oraux  $\Rightarrow$  Diminution de l'efficacité contraceptive





## TIAGABINE : GABITRIL®

### MODE D'ACTION :

C'est un inhibiteur puissant et sélectif de la recapture de GABA. Il agirait par liaison à une protéine responsable de la recapture de GABA et augmenterait ainsi la quantité de GABA dans l'espace synaptique et donc la quantité de GABA qui pourrait se fixer aux récepteurs post-synaptiques GABAergiques<sup>23 24 25</sup>.

### INDICATIONS :

Traitement de deuxième voire troisième intention des épilepsies partielles avec ou sans crises secondairement généralisées en association chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 12 ans.

### EFFETS INDESIRABLES :

*Effets systémiques* : diarrhées

*Effets neurotoxiques (plus fréquents)* : vertiges, fatigue, sédation, tremblements

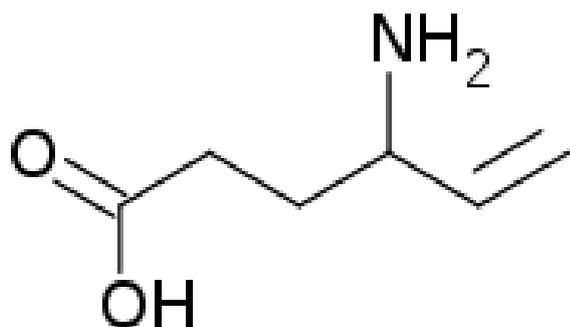
### INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

Il n'est ni inducteur, ni inhibiteur enzymatique mais comme il est systématiquement utilisé en association il faudra surveiller les associations à des molécules qui elles agissent au niveau des systèmes enzymatiques :

Les inducteurs enzymatiques (Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne,...) vont augmenter le métabolisme de la Tiagabine et il faudra donc augmenter les doses de Tiagabine<sup>26</sup>.



## VIGABATRIN : SABRIL®



### MODE D'ACTION :

Il va agir au niveau de la dégradation du GABA en inhibant de façon irréversible l'enzyme responsable de son catabolisme la GABA-transaminase. On va donc avoir une concentration intracérébrale de GABA plus importante dans l'espace synaptique<sup>27</sup>.

### INDICATIONS :

On l'utilise en dernière intention car il a une toxicité oculaire le plus souvent irréversible.

- Traitement des spasmes infantiles<sup>g 28 29</sup> en monothérapie, résistants à la corticothérapie (notamment dans le cas des scléroses de Bourneville<sup>h</sup>)<sup>30</sup>
- Traitement des épilepsies rebelles notamment les épilepsies partielles en association uniquement.

### EFFETS INDESIRABLES :

*Effets systémiques* : troubles gastro-intestinaux, prise de poids

*Effets neurotoxiques* : rétrécissement concentrique du champ visuel le plus souvent définitif, somnolence, fatigue, vertige, hallucinations, agressivité.

Une surveillance ophtalmologique est obligatoire tous les 3 à 6 mois et en urgence en cas d'apparition d'un signe d'atteinte ophtalmologique. Le traitement sera stoppé net en cas de toxicité oculaire.

### INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

PE avec la Phénytoïne  $\Rightarrow$  Diminution des taux plasmatiques de la Phénytoïne.



<sup>g</sup> Le syndrome de West ou spasmes infantiles associe, chez un nourrisson, des spasmes axiaux en salves, une détérioration psychomotrice et un tracé EEG intercritique hypsarythmique. C'est le type le plus fréquent d'encéphalopathie épileptique. Il peut survenir chez un nourrisson antérieurement sain ou chez un enfant au développement cognitif altéré. Les spasmes sont des mouvements axiaux brefs, plus souvent en flexion qu'en extension, qui peuvent être associés une révulsion oculaire. Ces contractions sont mieux visibles aux membres supérieurs et sont fréquemment suivies d'un pleur. A minima, il peut s'agir d'une élévation des yeux isolée. Les spasmes se répètent toutes les 5 à 30 secondes en salves qui peuvent durer jusqu'à plusieurs dizaines de minutes. L'étiologie de ce syndrome est variable : une anomalie ou une anomalie génétique ou enfin une maladie métabolique

<sup>h</sup> Dans le cadre d'une sclérose de Bourneville, l'épilepsie est essentiellement liée à la présence dans le cerveau des personnes atteintes de certaines tumeurs cérébrales bénignes, les tubers corticaux, qui sont des amas de cellules malformées (neurones et astrocytes) situés au niveau du pourtour du cerveau dans la matière grise (cortex cérébral).



## RUFINAMIDE : INOVELON®

### MODE D'ACTION :

Le Rufinamide stabiliserait à l'état inactif les canaux sodiques mais ses effets ne sont pas totalement élucidés à l'heure actuelle.

### INDICATIONS :

Traitement des crises d'épilepsies associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients de plus de 4 ans

### EFFETS INDESIRABLES :

*Effets indésirables très fréquents* : somnolence, asthénie, céphalées, vertiges, nausées, vomissements

*Effets indésirables fréquents* :

Infections des voies aériennes : pneumonie, syndrome grippal, rhino-pharyngite, sinusite, rhinite

Diminution de l'appétit, anorexie

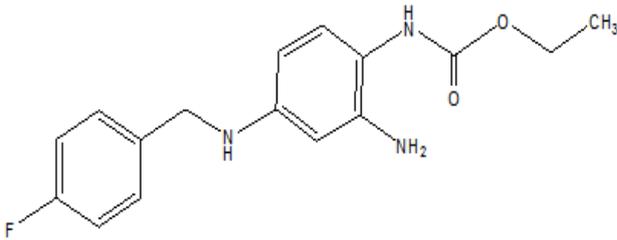
### INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

Il n'y en a pas mais par mesure de précaution, on s'assurera de l'absence de variation des taux plasmatiques pendant les 2 semaines suivant l'ajout d'un nouveau médicament<sup>31</sup>.



## **RETIGABINE :**

### **TROBALT®**



#### **MODE D'ACTION <sup>32</sup> :**

La Retigabine semble agir essentiellement par l'ouverture des canaux potassiques neuronaux. Ceci stabilise le potentiel de repos de la

membrane et contrôle l'excitabilité électrique infraliminaire dans les neurones, prévenant ainsi le déclenchement d'éventuels potentiels d'action épileptiformes

#### **INDICATIONS :**

On l'utilise en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients épileptiques âgés de 18 ans et plus.

#### **EFFETS INDESIRABLES :**

Les événements indésirables les plus souvent observés et dose-dépendants sont ceux de la plupart des médicaments antiépileptiques : somnolence, étourdissements, fatigue, vertiges, confusion, troubles du langage, tremblements, amnésie. On a aussi pu noter une augmentation de l'appétit avec prise de poids chez certains patients.

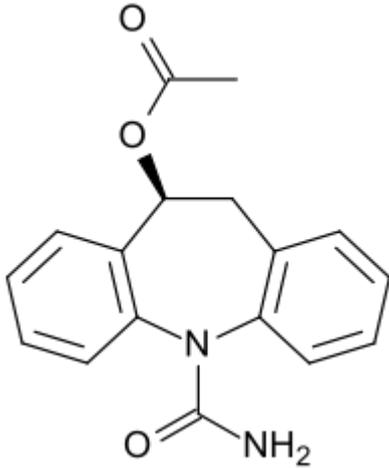
Plus rarement, des effets indésirables type hallucinations et psychoses dose-dépendantes ont été décrits, également des troubles rénaux ou urinaires, ainsi qu'une augmentation modérée et dose-dépendante de l'intervalle QT.

#### **INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :**

A priori pas d'interactions majeures avec les autres antiépileptiques

- Avec l'alcool  $\Rightarrow$  augmentation des troubles visuels
- Avec la digoxine  $\Rightarrow$  augmentation de la concentration plasmatique de digoxine
- Avec certains anesthésiques (Thiopental par exemple)  $\Rightarrow$  augmentation de la durée d'action des anesthésiques.





## **ESLICARBAZÉPINE : ZEBINIX®, EXALIEF®**

### **Mode d'action** <sup>33</sup>:

On ne connaît pas encore avec exactitude le mode d'action de l'Eslicarbazépine et de ses métabolites actifs mais il semblerait qu'ils agissent en stabilisant l'état inactif des canaux sodiques voltage-dépendants, empêchant ainsi le retour à un état activé avec décharges neuronales.

### **Indications :**

Cette molécule est indiquée en association chez le patient adulte dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire.

### **Effets indésirables :**

Les principaux événements indésirables observés ont été vertiges, somnolence et maux de tête.

On note également des effets indésirables de type troubles digestifs : nausées, vomissements,...



### **Interactions médicamenteuses :**

L'Eslicarbazépine a un léger effet **inducteur** enzymatique sur le CYP3A4 notamment.

#### **Avec d'autres antiépileptiques :**

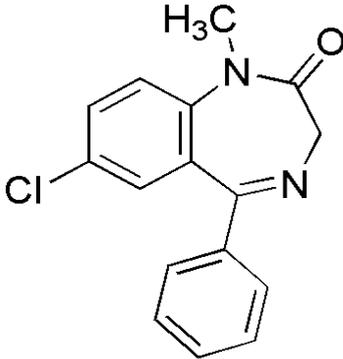
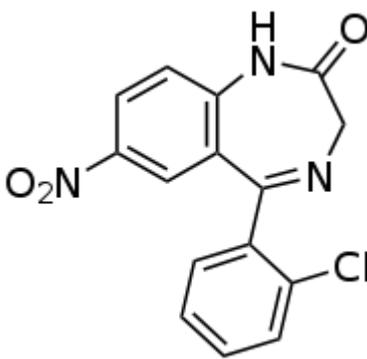
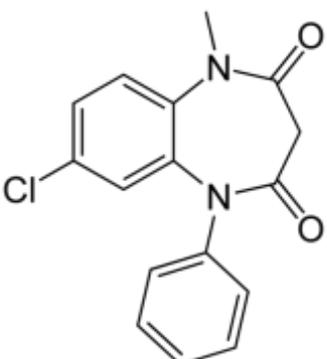
- **Carbamazépine** : diminution de l'exposition au métabolite actif de l'Eslicarbazépine ⇒ augmentation des doses mais augmentation des effets indésirables type dipopie, troubles de la coordination et vertiges.
- **Phénytoïne** : diminution de l'exposition au métabolite actif de l'Eslicarbazépine et augmentation de l'exposition à la Phénytoïne ⇒ augmentation de la dose d'Eslicarbazépine et diminution de la dose de Phénytoïne

#### **Avec d'autres médicaments :**

- **Les contraceptifs oraux** : diminution de leur efficacité ⇒ utilisation d'une autre méthode de contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à la fin du cycle en cas d'arrêt de l'Eslicarbazépine
- **La Simvastatine** : diminution de l'efficacité de la simvastatine par induction probable du CYP3A4 ⇒ augmentation des doses de Simvastatine
- **La warfarine** : A priori par d'interactions ayant un effet significatif sur la coagulation mais nécessité d'une surveillance renforcée de l'INR les premières semaines de l'association ou en cas d'arrêt du traitement.

## 4. LES BENZODIAZEPINES

### BENZODIAZEPINES LES PLUS COURAMMENT UTILISEES DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'ÉPILEPSIE<sup>34</sup> :

<u>Diazépam : Valium®</u>	<u>Clonazépam : Rivotril®</u>	<u>Clobazam: Urbanyl®</u>
		

#### Mode d'action :

Ces benzodiazépines vont se fixer sur la sous-unité  $\alpha$  du complexe « canal Chlore-GABA<sub>a</sub> » et favoriser l'ouverture du canal chlore et donc l'entrée du chlore dans les cellules (principalement localisées au niveau du cortex cérébral). Ceci facilitera la transmission GABAergique.

Sur le plan clinique on notera des effets : anxiolytique, sédatif, hypnotique, myorelaxant et anticonvulsivant. C'est ce dernier effet qui présente un intérêt dans les crises d'épilepsie.

On utilise principalement ces trois molécules car elles ont un effet antiépileptique prédominant par rapport aux autres benzodiazépines. Mais le traitement au long cours est à éviter car il y a un risque de diminution de l'efficacité au bout de plusieurs mois.

#### Indications :

Traitement de l'épilepsie, seul ou en association des épilepsies généralisées et des épilepsies partielles avec ou sans généralisation.

#### Effets indésirables :

- Effets indésirables neuro-psychiatriques: Amnésie antérograde, le risque augmentant proportionnellement à la dose.
- Troubles du comportement, modifications de la conscience, irritabilité, agressivité, agitation.
- Dépendance physique et psychique, même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement.

- Sensations ébrieuses, céphalées, ataxie.
- Confusion, baisse de vigilance voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), insomnie, cauchemars, tension.
- Modifications de la libido.

Des crises convulsives peuvent apparaître lors d'un traitement prolongé par diminution de l'efficacité de la benzodiazépine.

Ces benzodiazépines peuvent provoquer un état dépressif chez certains patients, particulièrement en cas d'antécédents de dépression, souvent associée à l'épilepsie.

### **Interactions médicamenteuses :**

**AD** avec l'alcool  $\Rightarrow$  majoration par l'alcool de l'effet sédatif des benzodiazépines.

**PE** avec la Carbamazépine  $\Rightarrow$  augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif de la Carbamazépine et diminution des concentrations plasmatiques du Clonazépam par augmentation du métabolisme hépatique par la Carbamazépine.

Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation éventuelle des posologies des deux antiépileptiques.

### **A prendre en compte :**

Autres déprimeurs du SNC  $\Rightarrow$  Majoration de la dépression centrale.

Dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution)

$\Rightarrow$  Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.<sup>35</sup>



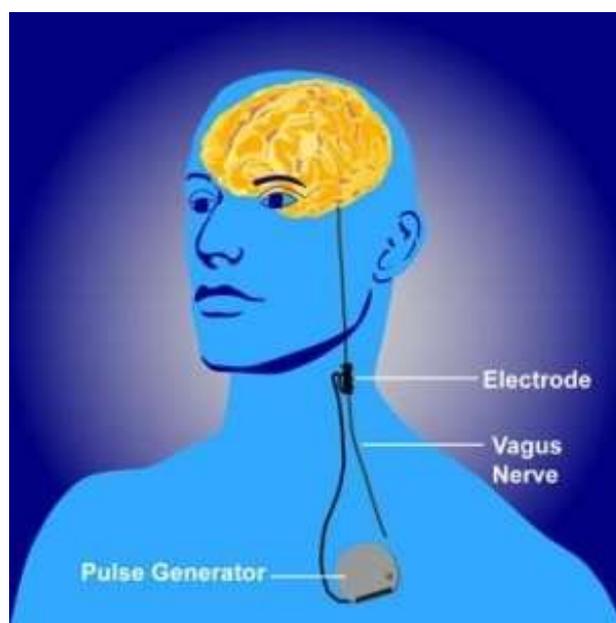
# X. PRISE EN CHARGE COMPLÉMENTAIRE DE L'EPPR

---

## 1. LA STIMULATION DU NERF VAGUE

---

La stimulation du nerf vague est une stimulation électrique légère du nerf vague situé dans le cou et responsable de la transmission des informations au cerveau et donc aux foyers épileptogènes. Cette stimulation permettrait d'interférer avec l'activité cérébrale désorganisée dans une crise d'épilepsie permettant ainsi de prévenir la survenue d'une crise<sup>36</sup>.



***Figure 7 : Positionnement du stimulateur du nerf vague dans le corps humain<sup>37</sup>***

La mise en place du stimulateur consiste en une chirurgie d'une à deux heures sous anesthésie générale : on place un générateur d'impulsions électriques dans la paroi thoracique du patient et on rattache des fils électriques au nerf vague dans le cou. Ce générateur envoie des impulsions électriques à intervalles réguliers au nerf vague. Par exemple, on envoie une « dose » de 30 secondes de stimulation à 0,25 milliampères toutes les 5 minutes. Le générateur est ajusté par le neurologue au cours des visites de suivi si nécessaire.

Concernant les effets indésirables, on retrouve fréquemment un picotement dans la gorge ou un enrouement de la voix. Parfois, on a pu rapporter des douleurs à la gorge, aux oreilles et aux dents, de la toux et un essoufflement surtout aux fréquences d'intensité élevées et en continu, pas uniquement au moment de l'impulsion électrique.

Cette technique permet de diminuer la fréquence des crises d'environ 50% mais ne permet pas de guérir l'épilepsie. La réponse peut être immédiate ou alors tardive après plusieurs mois.

Approuvée par les services médicaux depuis 1997, cette technique est utilisée chez les personnes de plus de 12 ans souffrant d'EPPR mais on l'expérimente également pour d'autres types d'épilepsies notamment les généralisées symptomatiques ainsi que chez des enfants souffrant du syndrome de Lennox-Gastaut<sup>38</sup>

## 2. LA PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE DE L'ÉPILEPSIE

---

La chirurgie ne s'adresse qu'à un nombre très limité d'épilepsie qui ne sont pas stabilisée par un traitement médicamenteux donc pharmaco résistantes.

Dans le cadre de certaines épilepsies partielles, la chirurgie va avoir pour objectif de supprimer les crises ou d'au moins diminuer leurs fréquences pour obtenir un effet bénéfique important et donc améliorer la qualité de vie du patient.

Une première modalité chirurgicale se limite à l'exérèse de la lésion responsable de l'épilepsie lorsque cette dernière a pu être identifiée (« lésionectomie »). Mais le plus souvent l'ablation du foyer épileptique lui-même (« cortectomie ») est nécessaire. Il convient de s'assurer au préalable que l'exérèse de cette zone est sans risque fonctionnel mais également que c'est l'unique zone épileptogène du cerveau.

D'autres interventions vont avoir pour but de diminuer uniquement l'expression clinique des crises pour les rendre plus tolérables en sectionnant les voies de propagation préférentielles et limitant ainsi la crise à une zone réduite du cerveau. Elles s'adressent surtout aux épilepsies d'origine bi-frontale (bilatéralisation de la crise) mais ont été également proposées pour certaines formes d'épilepsies généralisées cryptogénique ou symptomatiques telles que le syndrome de LENNOX-GASTAUT.

Il est absolument nécessaire de s'assurer que la crise persistante est bien une crise d'épilepsie et non une crise psychogène (EEG vidéo nécessaire). Il faut aussi s'assurer que les précédents traitements ont échoués non pas à cause d'un souci d'observance du patient mais bien d'une pharmaco-résistance à ces médicaments.

Lorsque le patient et le neurologue envisage la chirurgie de l'épilepsie, une série d'examens complémentaires est réalisée : EEG vidéo, examen neuropsychologique, prise de sang, IRM (Imagerie par Résonance Magnétique)...

Suite à ces résultats, le neurologue réunit plusieurs de ces confrères neurologues et neurochirurgiens pour décider ensemble de la prise en charge chirurgicale (ou non) du cas présenté<sup>39</sup>.

**DEUXIEME PARTIE :**

**ETUDES SUR**

**LE LACOSAMIDE**

**ET LE**

**ZONISAMIDE**

# **I. ETUDES RETROSPECTIVES SUR LE LACOSAMIDE ET LE ZONISAMIDE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'ÉPILEPSIE PARTIELLE PHARMACO RESISTANTE (EPPR)**

---

Lors de mes stages de 5<sup>e</sup> année hospitalo-universitaire au Centre Hospitalier Universitaire de Lille, les neurologues de l'équipe de Neurophysiologie avaient des opinions différentes quant à leurs expériences cliniques concernant deux nouvelles molécules récemment mises sur le marché.

Pour pouvoir être fixé définitivement quant à la façon de les utiliser : dosage, paliers d'instaurations, place dans l'arsenal thérapeutique à disposition, effets indésirables, associations médicamenteuses ; Monsieur le Professeur Derambure m'a demandé de consulter les dossiers de chaque patient ayant été traité par l'une ou l'autre de ces molécules pour parvenir à établir l'intérêt de ces nouveautés dans la prise en charge de l'épilepsie.

Dans un premier temps, nous verrons la molécule Lacosamide que j'ai pu étudier lors de mon premier stage dans le service de neurophysiologie du professeur Derambure, puis dans un second temps, le Zonisamide que j'ai souhaité approfondir lors de mon dernier stage hospitalier.

Pour ces études, les populations étaient insuffisantes pour donner des statistiques de probabilité cohérentes et le regroupement de population aurait donné des résultats inexploitable.

## II. PREMIERE ETUDE RETROSPECTIVE SUR LE LACOSAMIDE (VIMPAT®)

---

### **1. POPULATION:**

- 100 patients (39 hommes, 61 femmes) (âge moyen 39 ans +/- 6,5)
- 69% d'épilepsies temporales, 17% d'épilepsies frontales, 14% autres localisations ou multifocales
- 17 avaient reçu moins de 4 traitements avant la Lacosamide (LCM)
- La dose maximale moyenne reçue lors de la dernière consultation était de 283 mg/j

### **2. METHODOLOGIE:**

Etude rétrospective sur dossiers personnels

#### **CRITERES D'INCLUSION :**

- Patient de plus de 18 ans
- Instauration et suivi du traitement par LCM dans le service de neurophysiologie clinique du CHR de Lille.
- Au moins 6 mois de suivi sous Vimpat® (qu'il soit arrêté ou poursuivi au cours du dernier RDV)
- Arrêt de l'inclusion au 31/12/2010

### **3. CONCERNANT LE LACOSAMIDE :**

Uniquement pour les formes orales de type  
« comprimés »



#### **POSOLOGIE :**

Le Vimpat® doit être administré en deux prises par jour. La dose initiale recommandée est de 50 mg deux fois par jour, et doit être augmentée jusqu'à la dose thérapeutique initiale de 100 mg deux fois par jour après une semaine.

En fonction de la réponse et de la tolérance, la dose d'entretien peut être à nouveau augmentée de 50 mg deux fois par jour chaque semaine, jusqu'à la dose quotidienne maximale recommandée de 400 mg (200 mg deux fois par jour).

Le Vimpat® peut être administré pendant ou en dehors des repas.

#### **ARRET DU VIMPAT® :**

Conformément à la pratique clinique actuelle, si VIMPAT doit être interrompu, il est recommandé d'arrêter le traitement progressivement (par exemple en diminuant la dose quotidienne de 200 mg par semaine).

### **PRECAUTIONS D'EMPLOI :**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une IR ou une IH.

Le Vimpat® est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active, à l'arachide, au soja ou à l'un des excipients ainsi que chez les patients ayant un bloc auriculo-ventriculaire (AV) connu du 2ème ou du 3ème degré.

### **EFFETS INDESIRABLES :**

Les effets indésirables, généralement d'intensité légère à modérée, les plus fréquemment rapportés pendant le traitement par le Lacosamide ont été : des sensations vertigineuses, des céphalées, des nausées et une diplopie.

Certains d'entre eux ont été dépendants de la dose et ont pu être soulagés en réduisant la posologie.

L'incidence et la sévérité des réactions indésirables affectant le système nerveux central et le tractus gastro-intestinal ont généralement diminué avec le temps.

Des effets indésirables associés à un allongement de l'espace P-R (bloc Auriculo-ventriculaire, syncope, bradycardie) peuvent survenir

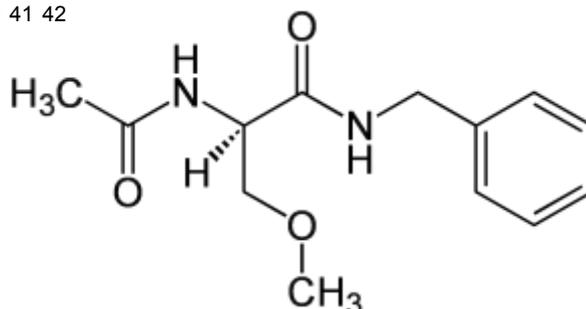
Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. En conséquence, une prise en charge appropriée devra être considérée chez les patients traités par Lacosamide et présentant ce type de symptômes

### **MISE SUR LE MARCHÉ :**

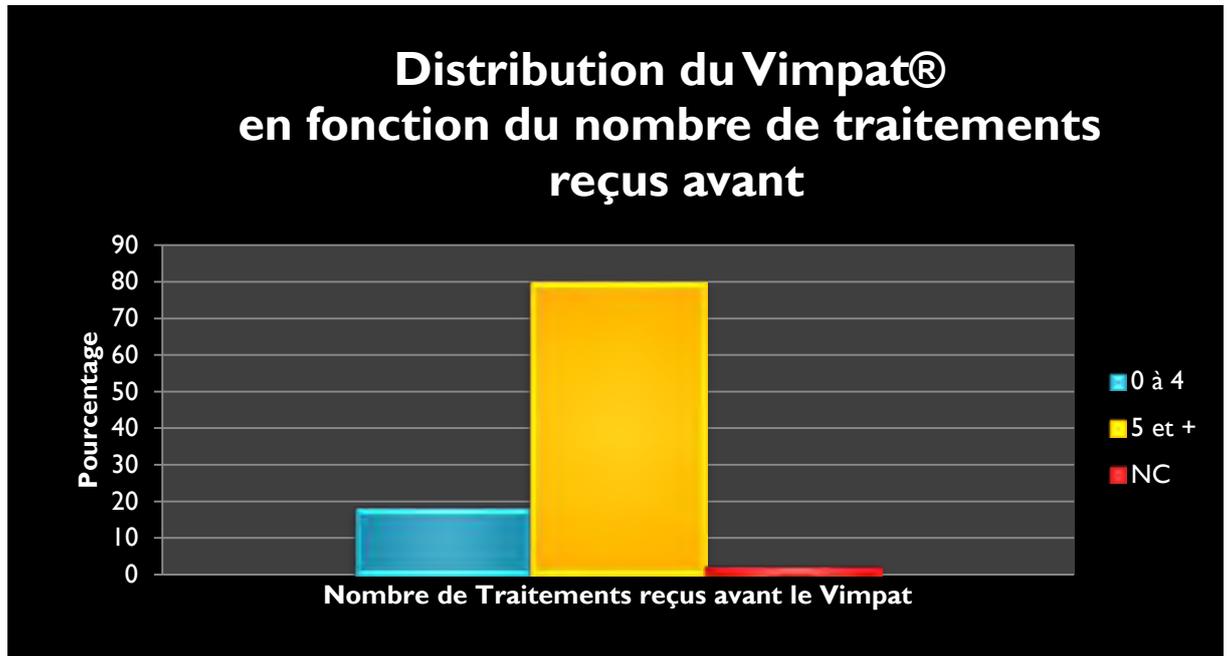
Obtention de l'AMM le 29 août 2008 pour l'Europe et en juin 2009 pour les États-Unis.

### **MODE D'ACTION :**

Le principe actif du Vimpat®, la Lacosamide, est un médicament antiépileptique. L'épilepsie est due à un excès d'activité électrique dans le cerveau. Le mode d'action exact de la Lacosamide est encore inconnu, mais elle semble réduire l'activité des canaux à sodium en favorisant l'inactivation lente des canaux sodiques, ce qui va entraîner la stabilisation des membranes neuronales hyperexcitables. La Lacosamide est également supposée intervenir dans le développement des cellules nerveuses qui ont été endommagées. Ensemble, ces actions peuvent empêcher l'extension de l'activité électrique anormale à tout le cerveau, réduisant ainsi le risque de survenue d'une crise d'épilepsie.<sup>40 41 42</sup>

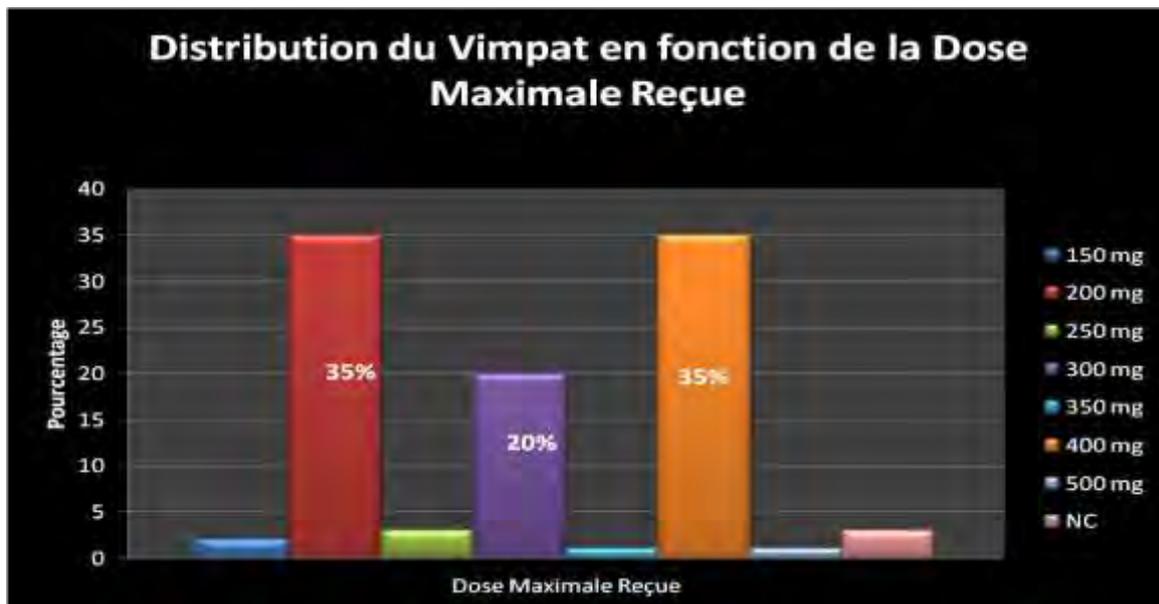


## 4. PLACE DU LACOSAMIDE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'EPPR



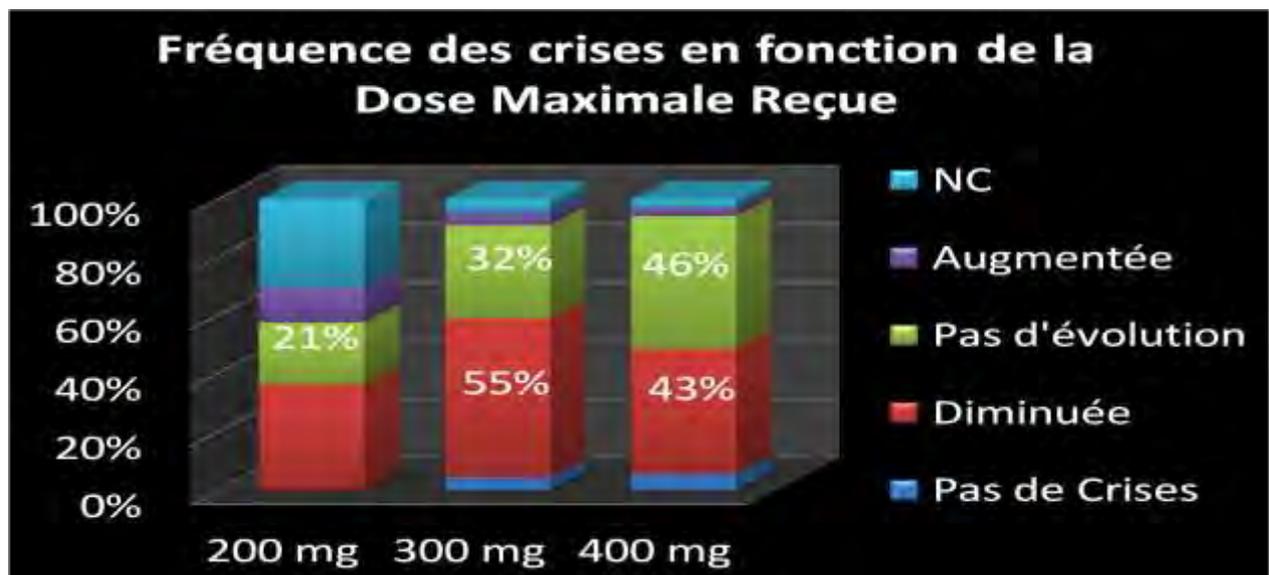
Certains neurologues ont choisi d'introduire la Lacosamide relativement tôt dans le parcours thérapeutique du patient ce qui nous a permis d'évaluer son intérêt dans les premières intentions de traitement, ce qui représente 17% des patients de l'étude. Mais pour respecter le consensus de 2004 sur la prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes, 81% des patients ont reçu du Vimpat après avoir reçu plus de 5 traitements différents.

## **5. LES DOSES MAXIMALES DE LACOSAMIDE REÇUE AU COURS DE L'ETUDE**



L'AMM du Vimpat recommande des doses de 200mg/j minimum et allant jusqu'à 400mg/j ce qui semble avoir été respecté par les praticiens. On a choisi ici de prendre les doses maximales reçues au cours du traitement mais il convient de garder en tête que ces doses peuvent avoir été diminuées par la suite en fonction de la tolérance au traitement. Toutefois, les cas de diminutions de la DMR ont été relativement rares dans cette étude. Ces doses vont nous permettre de pouvoir juger de l'efficacité de la molécule et de sa tolérance. On note que beaucoup de patients (plus de 55%) n'ont pas encore atteints ou n'arriveront pas à atteindre la dose maximale préconisée par l'AMM de 400mg/j.

## 6. EVOLUTION DES CRISES EN FONCTION DE LA DOSE MAXIMALE DE LACOSAMIDE REÇUE



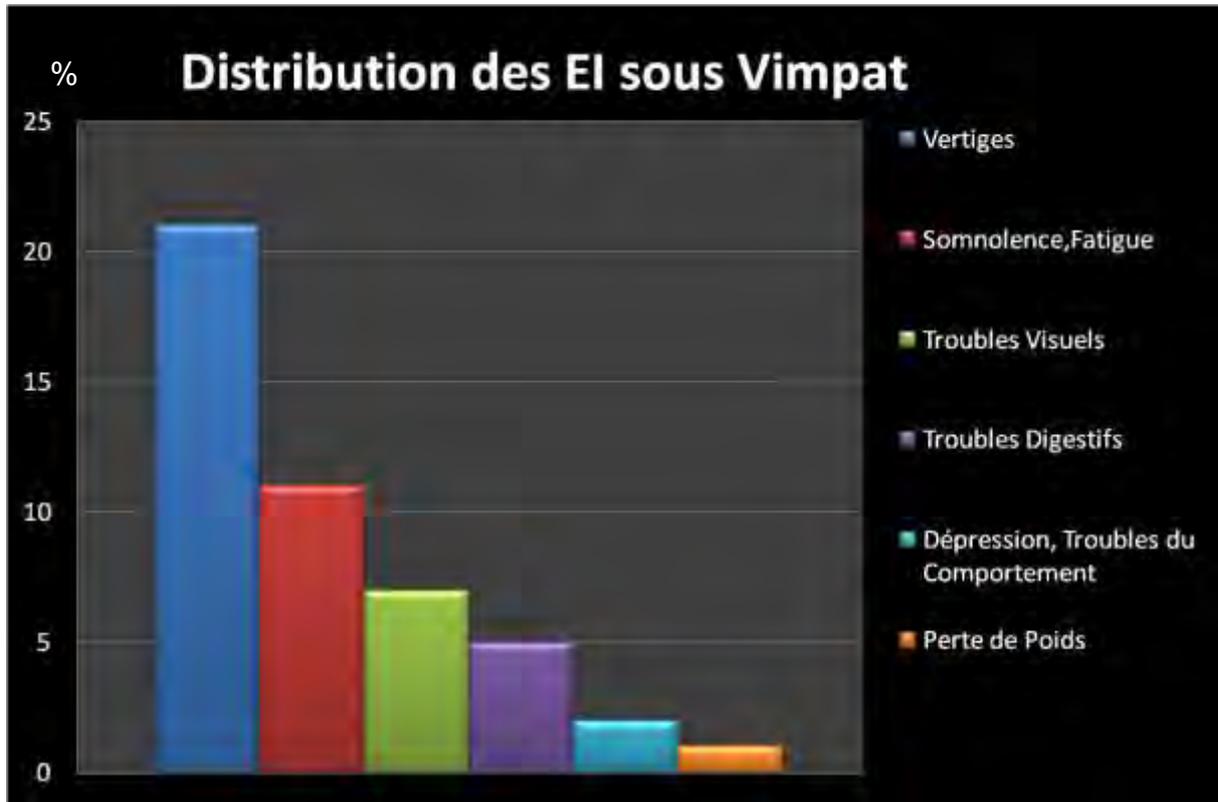
On note une diminution de la survenue de crises plus importante aux doses plus élevées de 300 et 400mg/j ce qui reste logique mais il paraît intéressant de noter qu'à une dose plus faible de 300mg/j (donc à moindre risque de survenue d'EI), il y a eu une plus forte diminution de la fréquence des crises. On précise cependant que le critère d'évaluation de la fréquence des crises est subjectif puisque même s'il relève principalement du « calendrier » des crises, il découle aussi du « ressenti » patient qui juge lui-même de l'efficacité du nouveau traitement.

## 7. APPARITION D'EFFETS INDESIRABLES SOUS LACOSAMIDE



45% des patients sous Vimpat ont déclarés avoir eu au moins un effet indésirable contre 48% qui ont déclarés ne pas en avoir eu. Ces effets indésirables peuvent être plus ou moins handicapants et c'est au praticien de juger de la bonne balance bénéfique/risque. Ce critère de tolérance est extrêmement important : dans les traitements de l'épilepsie on cherche à obtenir un minimum d'effets indésirables pour une efficacité notable mais il est très rare qu'un épileptique trouve l'accord parfait avec un médicament lui supprimant complètement les crises et ne lui provoquant aucun effet indésirable.

## 8. LES DIFFERENTS EFFETS INDESIRABLES SOUS LACOSAMIDE



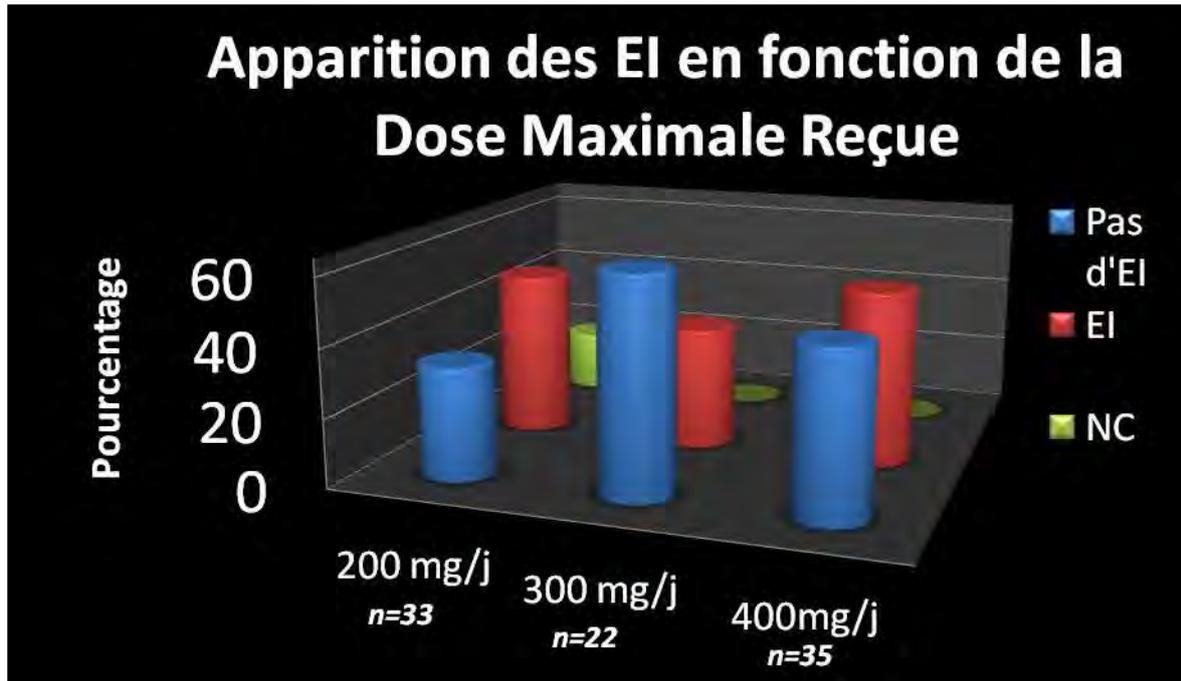
Dans notre population de 45 patients ayant déclaré avoir eu un ou plusieurs effets indésirables, on retrouve les mêmes fréquences d'effets indésirables que ceux décrit dans le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit).

La sensation vertigineuse est l'effet indésirable le plus souvent retrouvé.

La somnolence, la fatigue et les troubles visuels sont aussi fréquemment retrouvés dans la description des patients.

Deux patients ont présentés des syndromes dépressifs et un patient des troubles comportementaux.

## 9. LA TOLERANCE A LA LACOSAMIDE FONCTION DE LA DOSE MAXIMALE REÇUE

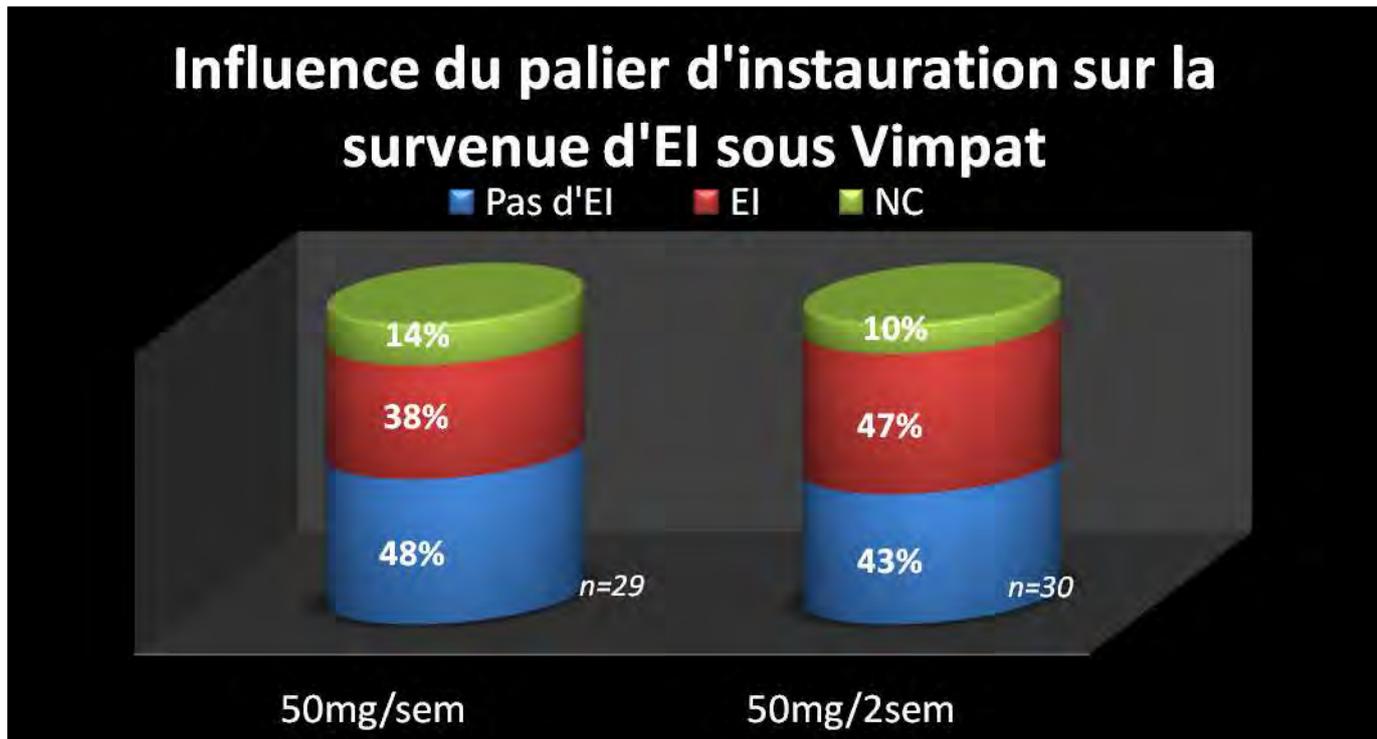


Sur ce graphique, on remarque que c'est le groupe de 300mg/j qui déclare le moins d'Effets Indésirables, ce qui signifie qu'à cette posologie on obtient le meilleur rapport efficacité/tolérance.

On en déduit également que beaucoup de patient on du stopper l'augmentation des posologies à cause des effets indésirables survenus très tôt dans l'instauration du traitement. Le principal problème de ce traitement, c'est qu'il faut un temps d'adaptation pour voir s'atténuer les effets indésirables or la plupart de ces patients on déjà essayé bon nombre d'autres médicaments et ils ne sont pas confiants à l'idée de changer de nouveau leur traitement et préfèrent reprendre leur ancien traitement auquel ils s'étaient habitués.

La bataille d'un épileptique c'est de rechercher le meilleur compromis entre efficacité et tolérance au traitement en cherchant à limiter au maximum l'épuisement de l'effet antiépileptique.

## 10. TOLERANCE A LA LACOSAMIDE ET PALIER D'INSTAURATION



On ne note pas de différence significative entre une augmentation de 50mg/semaine et une augmentation plus lente de 50mg/2semaines sur l'apparition des effets indésirables.

Il y avait deux groupes de médecins qui travaillaient différemment quant aux paliers d'augmentation mais il s'avère au final que la tolérance est presque identique, peu importe leur décision.

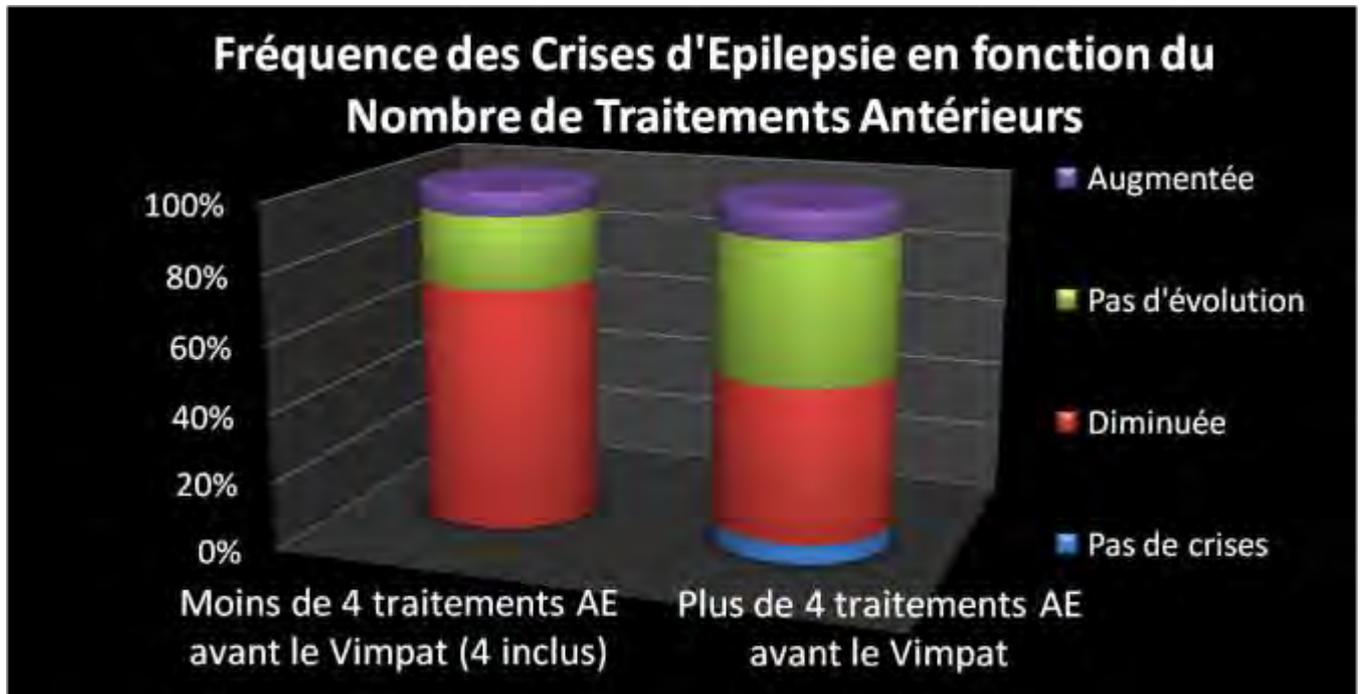
## 11. IMPACT DE LA LACOSAMIDE SUR LA FREQUENCE DES CRISES EN « RESENTI-PATIENT »



Pour établir ce graphique, on a regroupé les « légèrement » diminuées ou augmentées et les « fortement » diminuées ou augmentées dans des catégories plus globales qui sont : soit « diminuée », soit « augmentée ».

On note qu'une grosse partie des patients ont constaté une amélioration depuis l'instauration du Vimpat et que certains patients ont même réussi à obtenir une absence totale de crise grâce au Vimpat. Comme pour la majorité des antiépileptiques on a observé une absence d'efficacité dans plus de 30% des cas.

## 12. INFLUENCE DE LA LACOSAMIDE SUR LES CRISES D'ÉPILEPSIES EN FONCTION DE SON DELAI D'INCLUSION A LA THERAPEUTIQUE

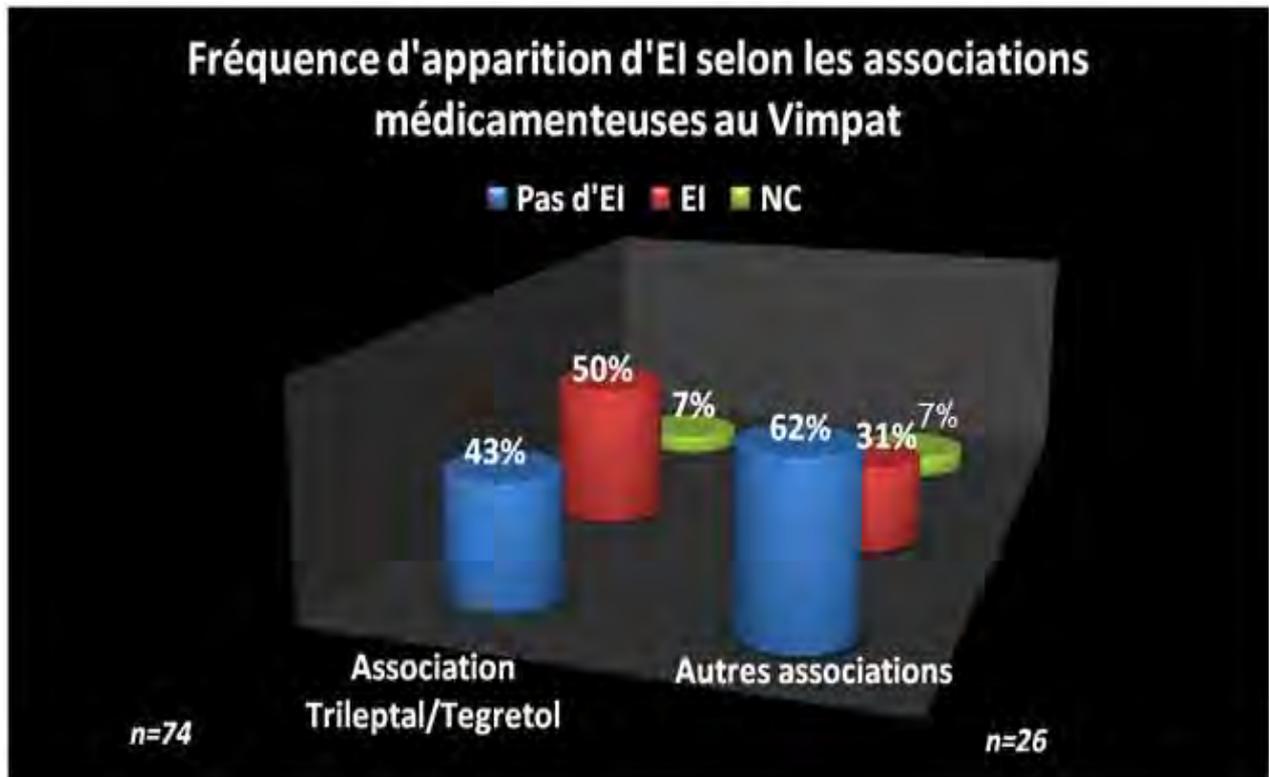


Ici on a cherché à évaluer l'intérêt de la Lacosamide dans la prise en charge précoce de l'épilepsie c'est-à-dire en première intention.

Dans les 17% des patients ayant reçu moins de 4 traitements on a 10 personnes ayant noté une diminution du nombre de crises contre 3 chez lesquelles on a pu remarquer une absence d'efficacité et enfin, une personne a relevé une augmentation du nombre de crises.

Grâce à ces données on pourrait envisager d'introduire plus précocement la lacosamide dans la prise en charge de l'épilepsie partielle.

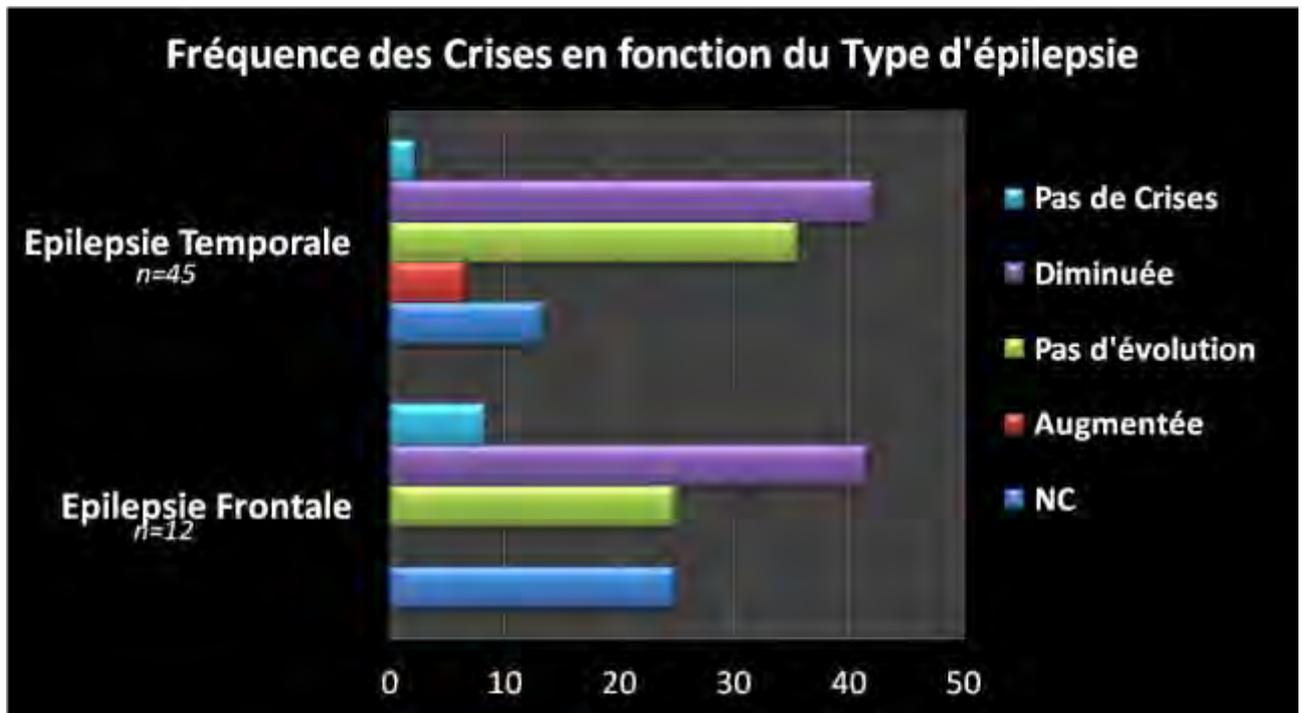
### 13. TOLERANCE A LA LACOSAMIDE EN FONCTION DES MOLECULES ASSOCIEES



D'après ce graphique, la tolérance à la Lacosamide est nettement diminuée lorsque celle-ci est associée au Tégrétol ou au Trileptol (c'est-à-dire à la Carbamazépine et à l'Oxcarbazépine). Or ces deux molécules sont connues pour influencer la pharmacocinétique par leurs effets inducteurs enzymatiques.

On préconisera donc de limiter un maximum ces associations pour favoriser la tolérance au traitement.

## 14. EFFICACITE DE LA LACOSAMIDE EN FONCTION DU TYPE D'EPILEPSIE



On ne note pas de différence évidente sur l'efficacité de la Lacosamide en fonction de la localisation principale de l'épilepsie.

Que ce soit dans l'épilepsie temporale ou frontale on note une diminution courante du nombre de crises d'épilepsie. Il convient de noter que les épilepsies temporales représentent ici 45 patients car c'est l'épilepsie la plus fréquente dans la population générale.

L'épilepsie frontale quant à elle ne concerne que 12 patients de l'étude mais l'efficacité sur les crises y est notable pour les données renseignées.

Les autres patients classés comme atteints d'épilepsie multifocale, qu'elle soit idiopathique ou encore symptomatique, n'ont pas été inclus ici car la localisation du foyer principal du point de départ de la crise d'épilepsie n'est pas clairement spécifiée dans le dossier des patients, soit parce qu'il est inconnu, soit parce qu'il n'est pas déterminable.

# **ARTICLES PUBLIES CONCERNANT L'EFFICACITE ET LA TOLERANCE DU LACOSAMIDE EN PRATIQUE CLINIQUE**

## **1. « CLINICAL EXPERIENCE WITH ORAL LACOSAMIDE AS ADJUNCTIVE THERAPY IN ADULT PATIENTS WITH UNCONTROLLED EPILEPSY: A MULTICENTRE STUDY IN EPILEPSY CLINICS IN THE UNITED KINGDOM (UK) »<sup>43</sup>**

Cette étude concerne plus de 400 patients souffrant d'EPDR et chez qui on va évaluer l'apport du Lacosamide à 3 mois et au dernier RDV de suivi.

On y constate qu'à 3 mois : 31% des patients ont noté une diminution de plus de 50% de la fréquence des crises et un peu moins de 10% des patients n'ont plus eu de crises.

Au dernier RDV de suivi : 37.5% des patients ont constaté une diminution de 50% de la fréquence des crises avec toujours environ 10% de patients sans crise.

Cependant, plus de 50% de la population traitée a souffert d'effets indésirables parmi lesquels on retrouve : la sédation, des vertiges, suivis de nausées.

Le Lacosamide a été stoppé dans 38% des cas à cause des effets indésirables.

## **2. « CLINICAL EXPERIENCE WITH USING LACOSAMIDE FOR THE TREATMENT OF EPILEPSY IN A TERTIARY CENTRE »<sup>44</sup>**

Dans la population étudiée, on a également noté une forte diminution de la fréquence des crises avec environ 41% de patients ayant une baisse du nombre de crises de plus de 50% et 11% sans crises pendant environ 35 semaines en moyenne.

Plus de 40% des patients ont soufferts d'effets indésirables qui ont conduit 19% de la population à arrêter le traitement.

Les effets indésirables ont été plus fréquents lorsque le Lacosamide était associée à des molécules dont le mode d'action consiste à bloquer les canaux sodiques voltage-dépendants, notamment la Carbamazépine (Tégrétol) et l'Oxcarbazépine (Trileptal) soit 58% de patients avec cette association relevant des effets indésirables contre 28% pour les autres associations.

## **3. « LACOSAMIDE IN PATIENTS WITH PHARMACORESISTANT EPILEPSY »<sup>45</sup>**

Cette étude a permis de mettre en évidence que cet antiépileptique était relativement moins sédatif que les autres traitements classiques et que le Lacosamide occasionnait peu d'effets indésirables sur le système nerveux central par rapport à ces confrères. Ainsi, cette molécule devient un choix préférentiel pour les patients ayant des atteintes cérébrales prononcées.

#### **4. « PROFILE OF LACOSAMIDE AND ITS ROLE IN THE LONG-TERM TREATMENT OF EPILEPSY: A PERSPECTIVE FROM THE UPDATED NICE GUIDELINE »<sup>46</sup>**

La comparaison Lacosamide versus placebo a permis de montrer une bonne efficacité avec une diminution de plus de 50% du nombre de crises courante sous Lacosamide mais à l'inverse les effets indésirables sont très fréquents. Le bénéfice reste donc modeste et incertain pour une tolérance très limitée.

En conclusion, depuis sa mise sur le marché, le Lacosamide a su montré qu'il pouvait être une véritable solution pour des patients en échec thérapeutique. L'association à la Carbamazépine et à l'Oxcarbazépine est à éviter au maximum en pratique clinique grâce à la mise en évidence d'une recrudescence d'effets indésirables. Cependant, comme pour tout autre traitement, le facteur limitant reste la tolérance au médicament.

# III. DEUXIEME ETUDE RETROSPECTIVE SUR LE ZONISAMIDE (ZONEGRAN®)

---

## **1. POPULATION :**

- 78 patients (30 hommes, 48 femmes)
- Age Moyen 39 ans +/- 12,5
- 14 avaient reçu moins de 4 traitements avant le Zonisamide (ZNG)
- 17% d'Epilepsie Frontale, 44% Epilepsie Temporale, 40% Epilepsie Multifocale, autres localisations
- La dose Maximale moyenne reçue était de 338 mg/j

## **2. METHODOLOGIE :**

Etude rétrospective sur dossiers personnels

### **CRITERES D'INCLUSION :**

- Patient de plus de 18 ans
- Instauration et suivi du traitement par Zonegran® (ZNG) dans le service de neurophysiologie clinique du CHR de Lille.
- Au moins 6 mois de suivi sous Zonegran® (qu'il soit arrêté ou poursuivi au cours du dernier RDV)
- Arrêt de l'inclusion au 30/09/2011

## **3. CONCERNANT LE ZONISAMIDE <sup>47</sup> :**

C'est un dérivé du benzisoxazole

### **POSOLOGIE :**

Il est administré en association au traitement en cours à des posologies quotidiennes de 300 mg à 500mg.

La dose initiale recommandée est de 50 mg par jour répartis en deux prises. La dose peut être augmentée à 100 mg par jour après une semaine et la posologie peut ensuite être augmentée tous les sept jours, par paliers de 100 mg au maximum.

### **PRECAUTIONS D'EMPLOI :**

Le Zonisamide et ses métabolites sont excrétés par voie rénale, il convient donc d'adapter la posologie chez les Insuffisants Rénaux. Il en est de même chez les IH.

Le Zonegran ne doit pas être utilisé chez les personnes hypersensibles (allergiques) au zonisamide, à l'un des autres composants, ou aux sulfamides (tels que certains antibiotiques).

## **ARRET DU TRAITEMENT PAR ZONEGRAN :**

Quand il est nécessaire d'arrêter le traitement par Zonegran, l'interruption doit être progressive. Lors des études cliniques, la posologie a été réduite de 100 mg tous les sept jours avec ajustement concomitant des doses des autres médicaments antiépileptiques.

## **EFFETS INDESIRABLES :**

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sous Zonegran (observés chez plus d'un patient sur 10) sont les suivants: perte d'appétit, agitation, irritabilité, confusion, dépression, ataxie (une incapacité à coordonner les mouvements musculaires), vertiges, troubles de la mémoire, somnolence, diplopie (vision double) et baisse des taux de bicarbonate sanguin.

Des éruptions cutanées sévères sont survenues chez des patients prenant Zonegran, y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson (le groupement sulfamide a été mis en cause dans ces cas particulier).

## **MISE SUR LE MARCHÉ :**

Initialement mis sur le marché au Japon en 1989, le zonisamide est couramment utilisé en mono ou en polythérapie dans la prise en charge de l'épilepsie partielle et généralisée chez les adultes comme chez les enfants. Aux USA, le zonisamide a été validé par la FDA (Food and Drug Administration) en 2000 comme adjuvant dans le traitement de l'épilepsie partielle.

Il se distingue de par sa formule chimique de tous les autres antiépileptiques et se révèle être une alternative intéressante dans les EPPR.

Obtention de l'AMM en Europe le 10/03/2005.

## **MODE D'ACTION :**

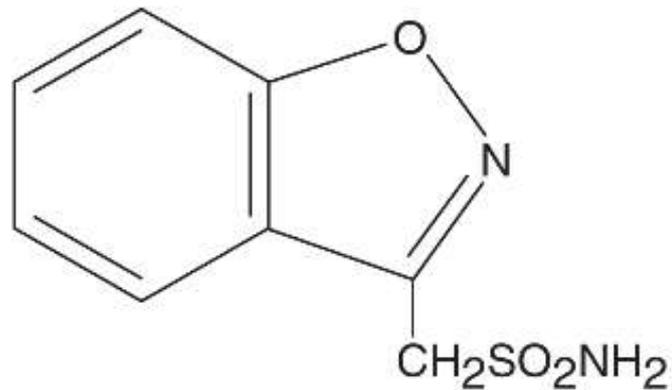
Le zonisamide possède des propriétés pharmacologiques communes à la Phénytoïne, la Carbamazépine et au Valproate de Sodium.

Il bloquerait les canaux sodiques et calciques (de type T sans affecté ceux de type L) situés à la surface des cellules nerveuses empêchant ainsi la transmission des impulsions électriques entre ces cellules et leur synchronisation. Cela réduit le risque de crise d'épilepsie.

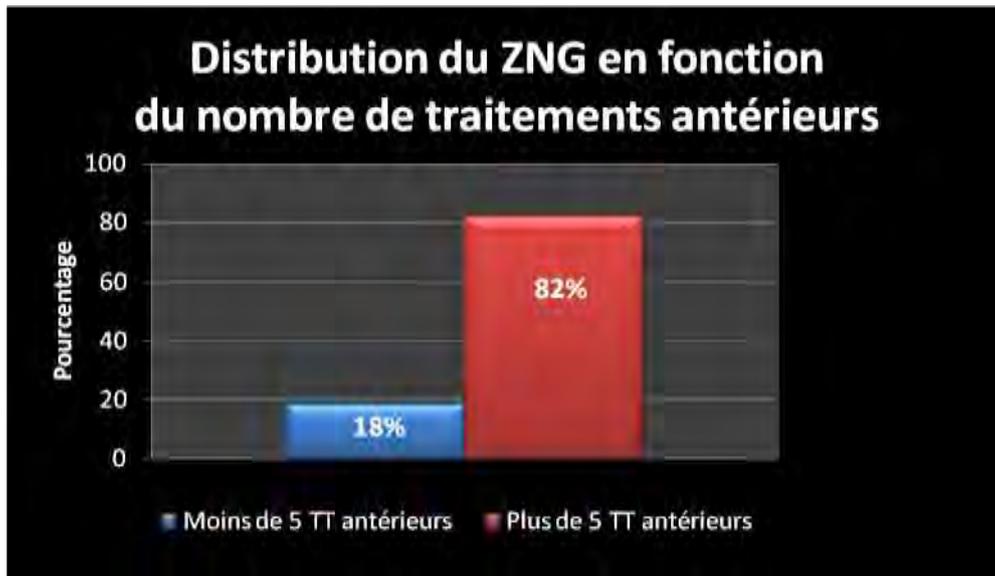
Il semblerait aussi agir sur le neurotransmetteur GABA (Acide Gamma-AminoButyrique) pour l'empêcher d'établir la communication entre les cellules nerveuses mais rien n'a pu être réellement prouvé jusqu'à aujourd'hui.

Étant donné que le Zonisamide possède un groupement sulfamide, il a été anticipé que cette drogue puisse être un antiépileptique qui agira de la même manière que

l'acétazolamide en inhibant l'activité électrique via l'inhibition de l'anhydrase carbonique. En fait, quand le zonisamide est comparé à l'acétazolamide in vivo, le zonisamide montre une plus faible activité d'inhibition de l'anhydrase carbonique, on doit multiplier 100 à 1000 fois la dose pour avoir une inhibition équivalente. Ceci pourrait s'expliquer par la présence d'un groupement méthylène dans la chaîne latérale du zonisamide. C'est ainsi que l'on a pu démontrer que l'activité antiépileptique du Zonegran ne pouvait pas venir de son inhibition de l'anhydrase carbonique<sup>48 49 50 51</sup>

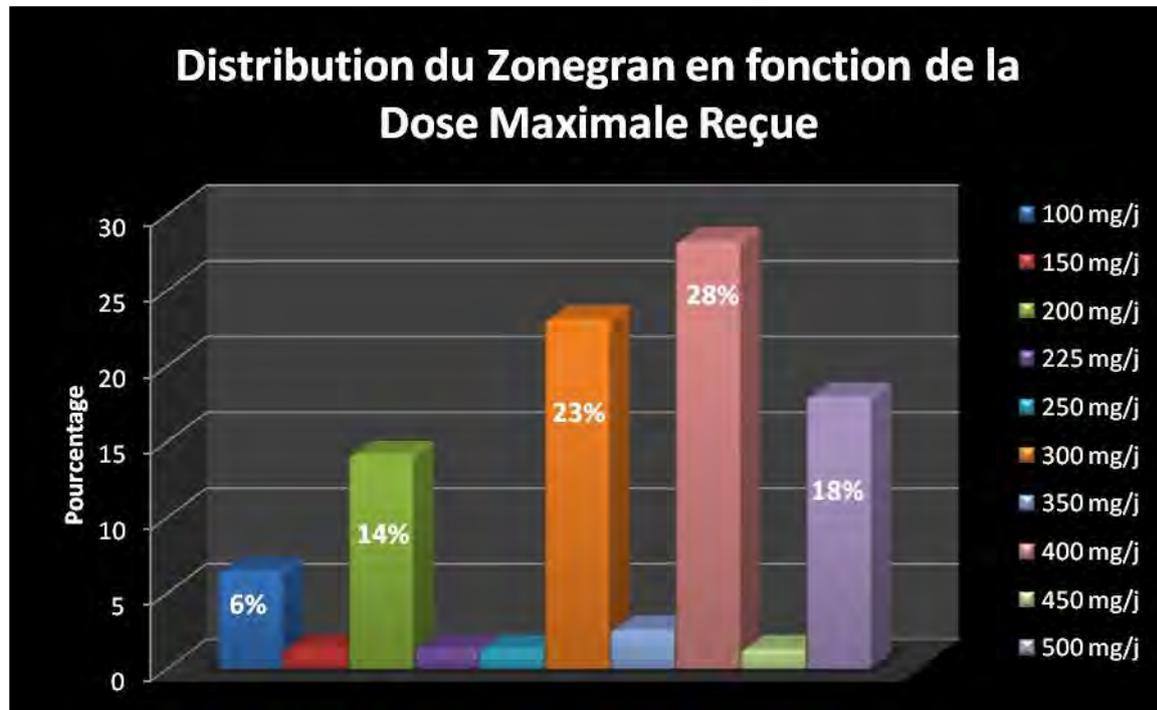


## 4. PLACE DU ZONISAMIDE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'EPPR



D'après ce diagramme, on observe une nette indication du zonisamide dans les traitements de l'épilepsie pharmaco résistante. Ce choix des praticiens repose principalement sur la relative jeunesse de cette molécule. D'autre part, ces patients pharmaco résistants sont en général suivis depuis longtemps dans le service et il a bien fallu les traiter avant que le Zonisamide n'arrive sur le marché. Cette molécule est un apport intéressant pour l'arsenal thérapeutique de la prise en charge de l'épilepsie.

## 5. REPARTITION DU ZONISAMIDE EN FONCTION DES DOSES MAXIMALES DE ZONISAMIDE REÇUES AU COURS DU TRAITEMENT

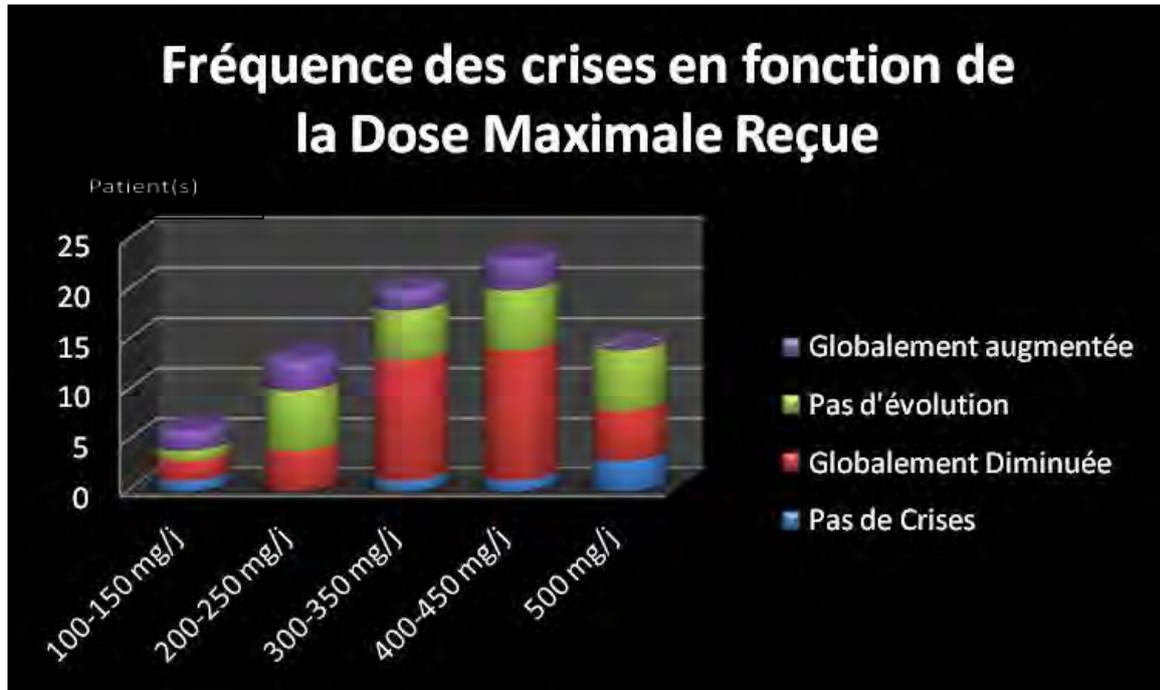


Les posologies recommandées par l'HAS sont de l'ordre de 300 à 500mg/j.

On note ici qu'un faible pourcentage de patients (20%) n'a pas réussi ou n'a pas encore atteint ces dosages standards.

Malgré tout, la plupart des autres patients se classent dans les posologies moyennes de 300, 400 et 500mg/j.

## 6. EVOLUTION DE LA FREQUENCE DES CRISES D'EPILEPSIE EN FONCTION DES DOSES MAXIMALES REÇUES DE ZONISAMIDE

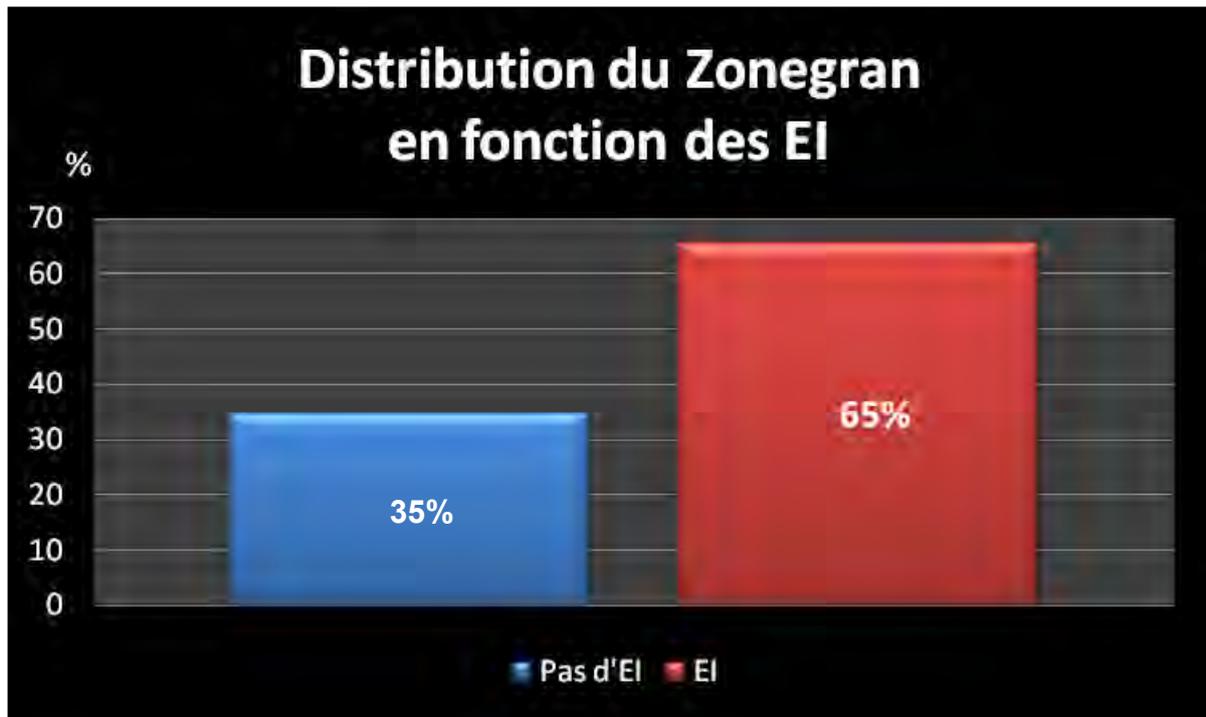


Il apparaît dans ce diagramme que les patients aux faibles dosages n'ont pas noté d'amélioration de leurs crises contrairement aux dosages standards. Ce qui est normal étant donné que la dose minimale d'efficacité n'a pas encore été ou n'a pas pu être atteinte.

On y remarquera une amélioration de la fréquence des crises pour un grand nombre. On retrouve toujours des non-répondeurs mais aussi parfois une augmentation du nombre de crises.

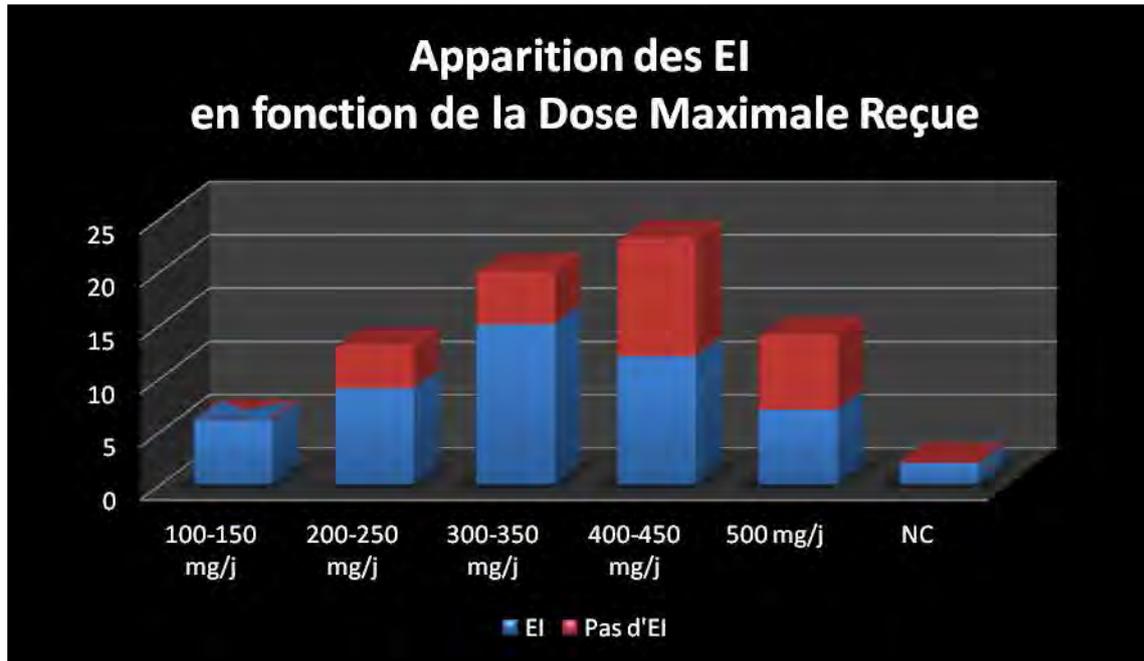
Cependant à la dose de 500mg/j, on observe 3 patients sans crises, 0 patient avec une augmentation de ce nombre de crise ; ce qui n'est pas négligeable pour un total de 14 patients pharmacorésistants.

## 7. TOLERANCE DU ZONISAMIDE CHEZ LES PATIENTS DE L'ETUDE



Le zonisamide est relativement mal toléré avec 65% des patients qui déclarent des effets indésirables. A peine 35% des patients ne sont pas assujettis à des effets indésirables. Il convient de relativiser ces données puisque le traitement de l'épilepsie est difficile : si les effets indésirables sont tolérables et que l'efficacité est prouvée, on continuera le traitement en attendant de nouvelles perspectives de traitement.

## **8. TOLERANCE AU ZONISAMIDE EN FONCTION DE LA DOSE MAXIMALE REÇUE**

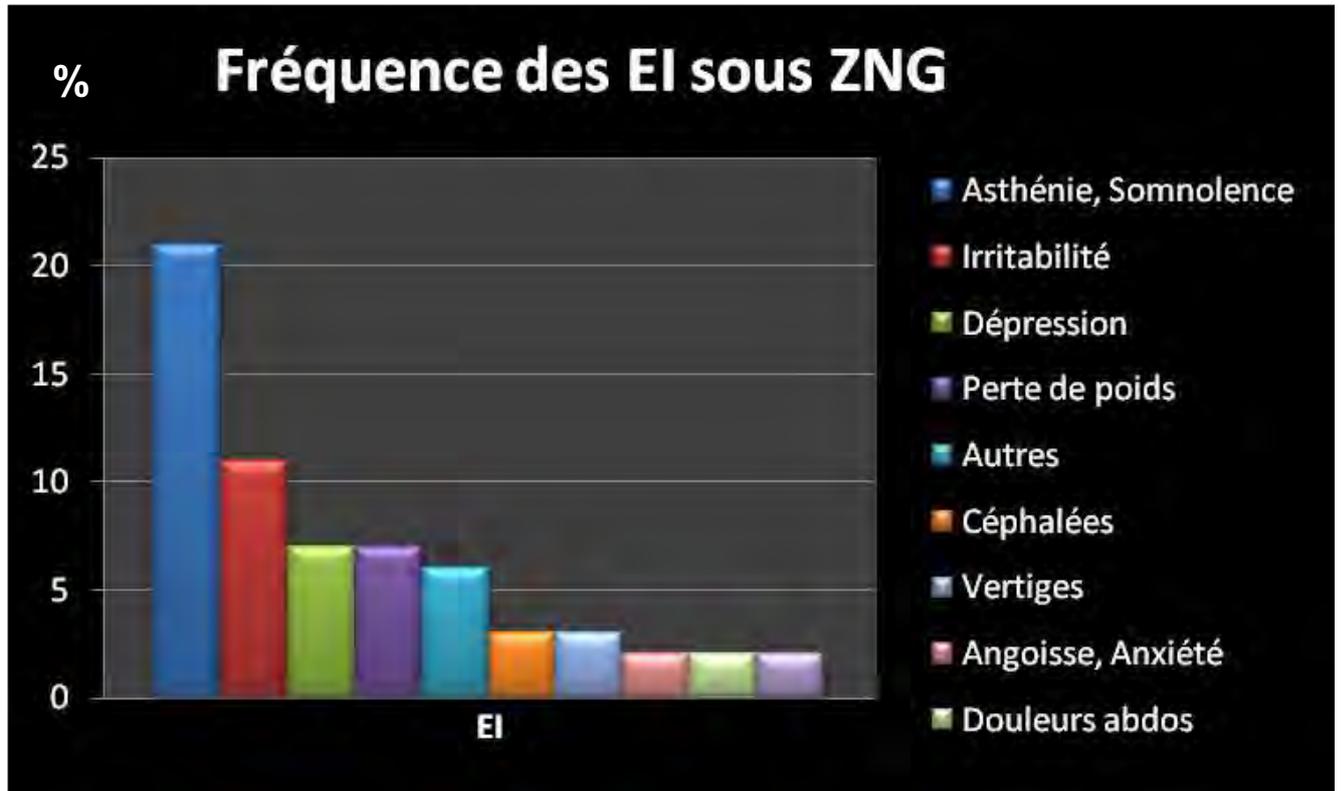


Ce qui ressort de ce graphique, c'est la diminution des effets indésirables au fur et à mesure de l'augmentation des doses.

En particulier, il est intéressant de remarquer qu'aux posologies recommandées par l'HAS, le taux d'effets indésirables est le plus bas, comparé aux autres doses mais reste élevé, comparé à d'autres médicaments antiépileptiques.

A l'inverse au plus faible dosage, les effets indésirables sont très importants; en réalité ces personnes n'ont pas supportés le zonisamide et ont préférés stopper leur traitement. Cette donnée est donc à relativiser.

## 9. DISTRIBUTION DES EFFETS INDESIRABLES DU ZONISAMIDE DANS L'ETUDE



Conformément au RCP du Zonisamide, on retrouve principalement (et comme pour la plupart des antiépileptiques) une asthénie et une somnolence.

Chez plus de 10% des patients on note une certaine irritabilité (probablement favorisé par les troubles de type somnolence et fatigue).

La dépression et la perte de poids sont les autres EI fréquemment rencontrés.

On retrouve aussi des céphalées, des vertiges, de l'angoisse, de l'anxiété et des douleurs abdominales.

A l'inverse du RCP, aucun patient du service n'a semble-t-il eu de problèmes cardiaques ou du moins le rapprochement avec le zonisamide n'as pas été fait.

## 10. EFFICACITE OBSERVEE PAR LES PATIENTS DU ZONISAMIDE SUR LA SURVENUE DES CRISES



Le zonisamide semble avoir été bénéfique sur les crises des patients avec 47% des personnes qui considèrent avoir eu une diminution du nombre de crises.

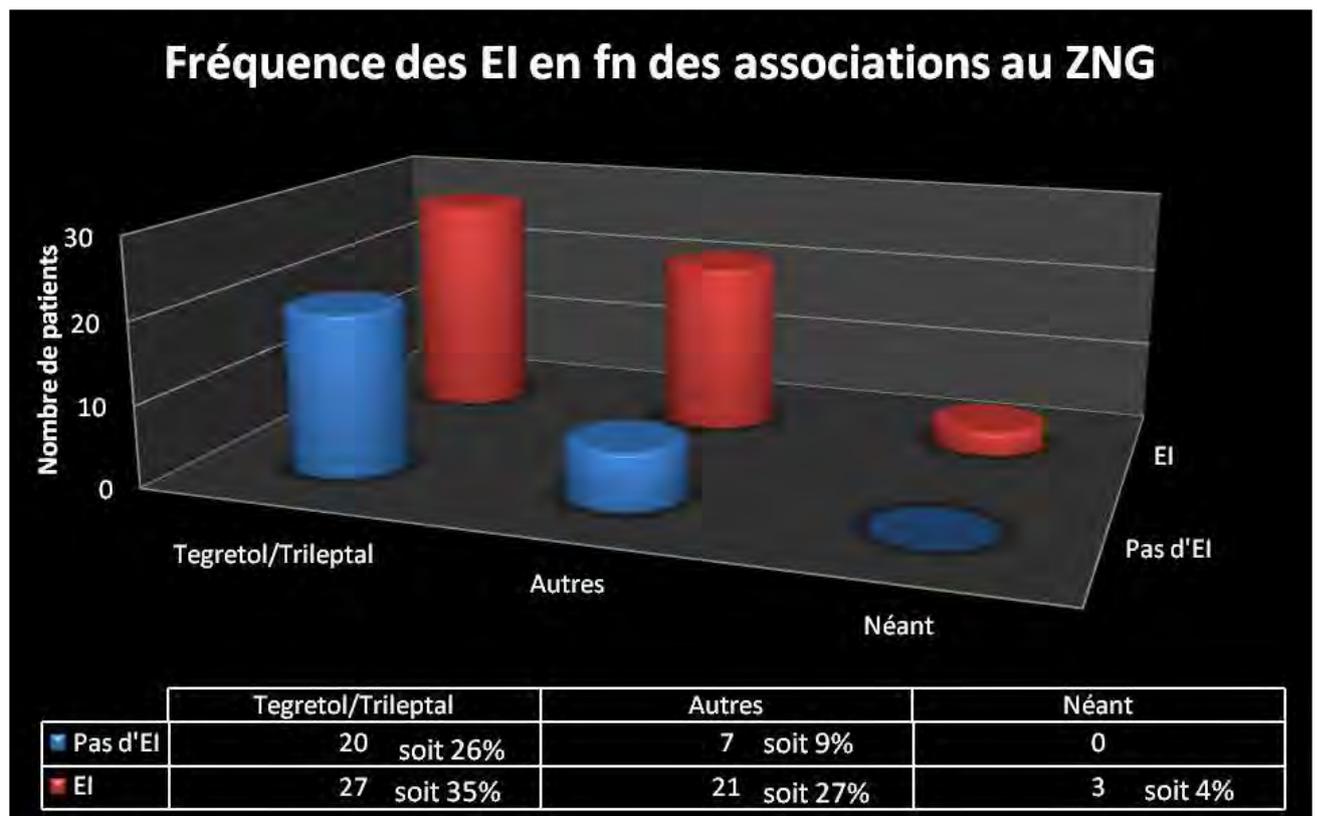
Dans 8% des cas, on déclare même une absence totale de crise depuis la mise en place du Zonisamide; malgré tout, on note un taux d'échec toujours élevé (31% sans évolution et 14% ayant une augmentation de la fréquence des crises)

## 11. AVENIR DU ZONISAMIDE DANS LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES PATIENTS DU SERVICE



Malgré des résultats plutôt intéressants dans notre population, on note un arrêt du Zonisamide dans plus de 34% des cas. La faute à des effets indésirables relativement fréquents et gênants. Ceci peut-être également dû à une diminution relativement modérée du nombre de crises comparés à des effets indésirables plus importants que le traitement antérieur au Zonisamide.

## 12. TOLERANCE AU ZONISAMIDE EN FONCTION DES MOLECULES ASSOCIEES AU TRAITEMENT



Il semblerait qu'une association Trileptal/Tégrétol + Zonisamide soit autant susceptible d'engendrer des effets indésirables qu'une autre association au Zonisamide.

Il n'y aurait donc aucun intérêt à contrôler les associations au Zonisamide.

# **ARTICLES PUBLIES CONCERNANT L'EFFICACITE ET LA TOLERANCE DU ZONISAMIDE EN PRATIQUE CLINIQUE**

## **1. « SHORT-TERM EFFICACY AND SAFETY OF ZONISAMIDE AS ADJUNCTIVE TREATMENT FOR REFRACTORY PARTIAL SEIZURES: A MULTICENTER OPEN-LABEL SINGLE-ARM TRIAL IN KOREAN PATIENTS »<sup>52</sup>**

Cette étude concerne 121 patients traités par Zonisamide. On a pu y constater une diminution de la fréquence des crises chez plus de 59% des patients et 25 patients ont noté une absence totale de crises depuis la mise en place du traitement.

Cependant, 80 patients ont constaté des effets indésirables type : vertiges, somnolence, anorexie, maux de têtes, nausées et perte de poids.

32 patients ont arrêté le traitement à cause de ces effets indésirables.

En conclusion, le Zonisamide est efficace mais avec une quantité d'effets indésirables significative.

## **2. « QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH PARTIAL-ONSET SEIZURES UNDER ADJUNCTIVE THERAPY WITH ZONISAMIDE: RESULTS FROM A PROSPECTIVE NON-INTERVENTIONAL SURVEILLANCE STUDY »<sup>53</sup>**

Dans une population de 207 patients, les auteurs de l'étude ont cherché à évaluer la qualité de vie des patients avant la mise sous Zonisamide et à 4 mois après l'introduction du Zonisamide. A l'inclusion, les patients décrivaient une dégradation de leur qualité de vie d'environ 68%. A 4 mois, la qualité de vie des patients s'était améliorée jusqu'à 35%. Les crises étaient passées d'une moyenne d'environ 9 par 8 semaines à 4 par 8 semaines. 79% des patients ont noté une diminution de la fréquence des crises et 34% n'avaient pas eu de crises au cours des 4 derniers mois.

## **3. « A PROSPECTIVE AUDIT OF ADJUNCTIVE ZONISAMIDE IN AN EVERYDAY CLINICAL SETTING »<sup>54</sup>**

Pour les quelques 200 patients sous zonisamide de l'étude, on a regardé l'évolution des crises à 6 mois : 20% ne déclarent aucune crise en l'espace de 6 mois et 18% constate une diminution de plus de 50% des crises sur ces 6 mois à dose stabilisée. Il semblerait que les patients libres de crises soient majoritairement ceux souffrant d'épilepsie généralisée et moins ceux souffrant d'épilepsie partielle ; mais également les patients utilisant le zonisamide en monothérapie ou en bithérapie. Au-delà de 2 médicaments associés, la tolérance et l'efficacité sont diminuées. Malgré tout, plus de 35% des patients ont stoppé le traitement à cause des effets indésirables parmi lesquels : sédation, nausées, vomissements, troubles neuropsychiatriques, rashes et perte de poids. Il semblerait que 200 mg soit la dose moyenne à laquelle le zonisamide est le plus efficace.

En conclusion, l'efficacité est une nouvelle fois évidente sur le plan de la survenue de crises mais la tolérance est à nouveau critiquée avec beaucoup d'effets indésirables.

# AVENIR DU LACOSAMIDE ET DU ZONISAMIDE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'EPPR

---

Quand je suis arrivée en stage de 5<sup>e</sup> année dans le service de neurophysiologie clinique, les neurologues se posaient la question de l'intérêt des deux nouvelles molécules que sont le zonisamide et le lacosamide dans la prise en charge de l'épilepsie pharmaco-résistante de certains patients. En effet, les retours des patients leurs laissaient penser que la balance bénéfique/risque était plutôt défavorable.

Après avoir étudié ces deux molécules, on a pu établir que leur intérêt était réel et que, comme pour tous les antiépileptiques, certains patients étaient répondeurs au traitement quand d'autres ne l'étaient pas. Ces deux molécules permettent ainsi de compléter l'arsenal thérapeutique de la prise en charge de l'épilepsie. Certes, elles ne sont pas révolutionnaires puisqu'ils restent encore de nombreux patients avec une épilepsie non contrôlée mais elles ont permis de traiter un certain nombre de patient jusqu'alors en échec thérapeutique.

Plus particulièrement, en ce qui concerne le Lacosamide, on a pu remarquer que l'association au Tégrétol et au Trileptal entraînait plus d'intolérances au traitement que quand on l'associait à d'autres antiépileptiques. Ceci a permis aux médecins de revoir les possibilités d'association à cette molécule dans le cadre d'une multi-thérapie médicamenteuse. Ensuite, l'introduction plus précocement du Lacosamide dans la prise en charge de l'épilepsie semble influencer positivement sur la fréquence des crises.

D'autre part, concernant le Zonisamide, on a pu noter qu'il était effectivement mal toléré notamment en début de traitement et qu'il fallait laisser le temps au produit pour montrer son efficacité tout en supportant un maximum les effets indésirables. On retrouve ici le point faible habituel de tous les traitements antiépileptiques : le défaut d'équilibre de la balance: effets bénéfiques/ effets indésirables.

Néanmoins, on peut en conclure que ces deux molécules ont leur place dans l'arsenal thérapeutique actuel pour la prise en charge de l'épilepsie partielle pharmaco-résistante. En effet, comme tous les médicaments de cette classe, ces deux molécules ont leurs limites. Le problème de la tolérance est en effet une composante primordiale du traitement cependant il est important de noter que pour un certain nombre de patients ces molécules fonctionnent.

# CONCLUSION

---

L'apparition de résistance aux traitements est de plus en plus fréquente dans l'épilepsie, c'est pourquoi on voit apparaître constamment sur le marché de nouvelles molécules destinées à offrir une opportunité à ces patients en échec thérapeutique.

En parallèle de cette prise en charge thérapeutique, de plus en plus de neurologue proposent une exploration plus poussée de leur épilepsie afin de trouver des alternatives à l'unique traitement médicamenteux comme la chirurgie ou encore la stimulation du nerf vague. Malgré tout, ces alternatives ne peuvent être proposées qu'à un petit nombre de patient répondant à des critères précis. D'autre part, il est extrêmement rare que ces solutions entraînent un arrêt définitif rapide du traitement médicamenteux, il est en effet conseillé de poursuivre le traitement pendant plusieurs années, même en l'absence de crise.

Les deux études menées pour l'équipe de neurophysiologie clinique du CHRU de Lille ont permis de mieux identifier les patients cibles pour ces deux molécules. Le Lacosamide pourrait être proposé plus tôt dans la prise en charge de l'épilepsie mais l'association à la Carbamazépine et l'Oxcarbazépine est à éviter en raison des problèmes de tolérance intensifiés. Le Zonisamide quant à lui est très mal supporté en début de traitement ce qui incite à la prudence lors de l'augmentation des doses mais une fois toléré, l'efficacité est plutôt bonne. Dans les deux cas, ces nouvelle molécules ont permis d'améliorer la qualité de vie d'un certain nombre de patient jusqu'à présent pharmacorésistants.

Pour ces patients et pour tous ceux en échec thérapeutique, ces avancées pharmaceutiques sont une nouvelle alternative et surtout une nouvelle chance de voir leurs crises atténuées voire supprimées. C'est pour eux, l'occasion d'avoir une vie plus « normale », ce qui représente leur priorité première.

# Ce travail a fait l'objet d'un poster présenté aux Journées Françaises de l'Epilepsie 2011



## Evaluation de l'Utilisation de la Lacosamide en Pratique Clinique

C. Balmer, P. Derambure, C. Monpeurt, L. Tyvaert, W. Szurhaj  
Service de Neurophysiologie Clinique, CHRU, 59037 LILLE Cedex



La lacosamide (LCM) a obtenu son AMM en aout 2008, pour le traitement, en association, des crises partielles chez le sujet de plus de 16 ans. Elle vient ainsi s'ajouter à l'arsenal thérapeutique dont nous disposons pour prendre en charge les patients atteints d'épilepsie partielle.

**Objectif:** Evaluer l'apport de nos prescriptions de LCM dans notre pratique clinique quotidienne.

### Méthodes:

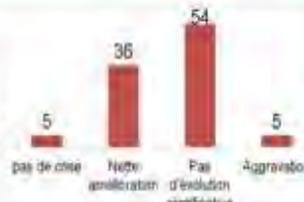
- Etude rétrospective sur dossiers
- Critères d'inclusion :
  - Patient de plus de 18 ans, présentant une épilepsie partielle.
  - Instauration du traitement par LCM dans notre service.
  - Suivi  $\geq 6$  mois

### Population:

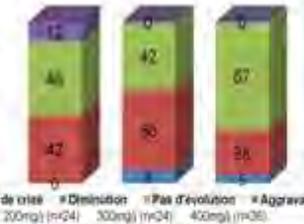
- 100 patients (39 hommes, 61 femmes) (âge moyen 39 ans +/- 6,5)
- 69% d'épilepsie temporale, 17% d'épilepsie frontale, 14% d'autre localisation ou multifocale
- Tous avaient une épilepsie pharmaco-résistante.
- Dix-sept avaient reçu moins de 4 traitements avant la LCM
- Dose max moyenne reçue lors de la dernière consultation : 283 mg/j
- A la dernière consultation, la LCM avait été arrêtée chez 22 patients

### Efficacité :

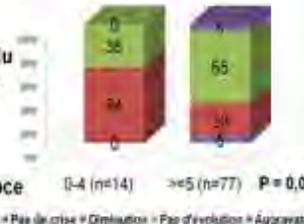
Evolution de la fréquence des crises:  
Amélioration obtenue chez 41% des patients



Efficacité en fonction de la dose de LCM :  
Peu d'amélioration supplémentaire obtenue à 400 mg/j par rapport à 300mg/j

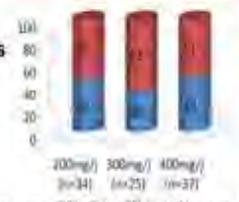


Efficacité en fonction du nombre de traitements antérieurs:  
Significativement plus efficace en cas de prescription plus précoce



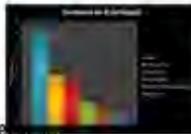
### Tolérance :

Des EI ont été rapportés par 45% des patients.  
Ils ont été moins souvent rapportés à 300mg/j qu'à 400mg/j et 200mg/j.



Ils n'ont amené à l'arrêt du traitement que chez 12 patients mais à l'exception d'un cas, la LCM n'avait pas apporté de bénéfice sur les crises

Les EI les plus rapportés :



2 patients ont présenté un Sd dépressif, et 1 a développé des troubles comportementaux

Influence du palier d'instauration sur la survenue d'EI sous LCM



Ils n'ont pas été observés de façon significativement différente selon que la LCM ait été introduite par palier hebdomadaire ou tous les 15j.

its en cas d'association à la CBZ, ou à l'OXC, mais de façon non significative (p=0,1)



**Conclusion :** Dans notre population de patients présentant une épilepsie partielle pharmaco-résistante, la lacosamide a permis une amélioration sensible chez 41% des patients. La dose quotidienne de 300 mg/j a permis le meilleur compromis entre l'efficacité et la tolérance. Les effets secondaires semblaient plus fréquents lors de l'association avec la CBZ ou l'OXC. La LCM s'est avérée d'autant plus efficace qu'elle était prescrite tôt dans l'évolution de l'épilepsie.

NB : Les données recueillies lors de l'étude ont été exploitées de manière différente dans ce poster et dans le mémoire.

87 | Page

# BIBLIOGRAPHIE

---

- <sup>1</sup> Epilepsies\_long.pdf (Objet application/pdf) [Internet]. [cité 10/12/11,12/12/11, 13/12/11, 08/01/12, 28/03/12, 26/06/12]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Epilepsies\\_long.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Epilepsies_long.pdf)
- <sup>2</sup> Épilepsie-France - Épidémiologie [Internet]. [cité 10/12/11,12/12/11, 13/12/11, 08/01/12, 28/03/12, 26/06/12]. Disponible sur: <http://www.epilepsie-france.com/index.php/comprendre/epidemiologie/>
- <sup>3</sup> Revue Neurologique, Volume 160, Supplement 1, June 2004, Pages 117-130  
P. Ryvlin, F. Mauguière
- <sup>4</sup> FMPMC-PS - Sémiologie : neurologie - Niveau PCEM2 [Internet]. [cité 13/12/11, 15/12/11]. Disponible sur:  
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/neuro/semioneuro/POLY.Chp.5.8.html#ID-132>
- <sup>5</sup> Image extraite d'Electroencephalogramme PDF [Internet]. [cité 13 mars 2013]. Disponible sur: <http://www.hpsj.fr/userfiles/GHPSJ/Neuro/techno/Electroencephalogramme.pdf>
- <sup>6</sup> EEG tiré de la revue Réanimation Volume 18, Issue 1, January 2009, Pages 83-91,  
P. Thomas , P. Gelisse
- <sup>7</sup> Les moyens technologiques d'exploration fonctionnelle du cerveau. [Internet]. [cité 15/12/11]. Disponible sur: <http://1s-cornu.forum-actif.net/t123-ii-les-moyens-technologiques-d-exploration-fonctionnelle-du-cerveau>
- <sup>8</sup> Image extraite de : Neurotransmetteurs Impliquées Dans L'épilepsie Photo stock - Image: 12522920 [Internet]. [cité 13 mars 2013]. Disponible sur:  
<http://fr.dreamstime.com/photo-stock-neurotransmetteurs-impliquées-dans-lepilepsie-image12522920>
- <sup>9</sup> Épilepsie-France - Médicaments [Internet]. [cité 15/12/11, 08/01/12, 12/01/12]. Disponible sur: <http://www.epilepsie-france.com/index.php/traiter/medicaments/>
- <sup>10</sup> Schéma tiré de : Principaux mécanismes d'action des médicaments antiépileptiques [Internet]. Consulté le 12/12/2012.  
[http://www.dematice.org/ressources/DCEM1/pharmacologie/D1\\_phar\\_003/co/Contenu.html](http://www.dematice.org/ressources/DCEM1/pharmacologie/D1_phar_003/co/Contenu.html)
- <sup>11</sup> Schémas tiré du Vidal Recos : Recommandations et Pratique, 3e édition, Caulin C, Vidal SA. Vidal recos. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2009 page 565
- <sup>12</sup> Les\_medicaments\_antiepileptiques.pdf (Objet application/pdf) [Internet]. [Cité 18/01/12,19/01/12]. Disponible sur:  
[http://www.ligueepilepsie.be/IMG/pdf/Les\\_medicaments\\_antiepileptiques.pdf](http://www.ligueepilepsie.be/IMG/pdf/Les_medicaments_antiepileptiques.pdf)
- <sup>13</sup> Représentation extraite du site internet consulté le 13/12/2012 :  
<http://forumed.sante-dz.org/f49/epilepsie-t2215/>

- 
- <sup>14</sup> Opisthotonos [Internet]. Cité le 12/12/2012. Disponible sur : <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/opisthotonos/14960>
- <sup>15</sup> Ald guide patient épilepsie (Objet application/pdf) [Internet]. [Cité 15/12/11, 16/11/11, 12/01/12]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/08-092-ald\\_guide\\_patient\\_epilepsie.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/08-092-ald_guide_patient_epilepsie.pdf)
- <sup>16</sup> Pharmaco [Internet]. [Cité 18/01/12, 19/01/12]. Disponible sur: [http://www.pharmacomedicale.org/Fiche\\_620.html](http://www.pharmacomedicale.org/Fiche_620.html)
- <sup>17</sup> Orphanet: Syndrome de Lennox Gastaut [Internet]. [Cité 18/01/12]. Disponible sur: [http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Ing=FR&Expert=2382](http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=FR&Expert=2382)
- <sup>18</sup> Lyell-Stevens-Johnson (Objet application/pdf) [Internet]. [Cité 18/01/12]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/LyellStevensJohnson-FRfrPro12597.pdf>
- <sup>19</sup> Pharmacologie et mécanisme d'action de la prégabaline : Prégabaline : épilepsie et douleur = Pharmacology and mechanism of action of pregabalin : Pregabalin: epilepsy, neuropathic pain [Internet]. [Cité 20/02/12]. Disponible sur: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=17368633>
- <sup>20</sup> Qu'est ce que le syndrome de Dravet ? | Alliance Syndrome de Dravet [Internet]. [Cité 21 sept 2012]. Disponible sur: <http://www.alliancesyndromededravet.fr/quest-ce-que-le-syndrome-de-dravet/02/2012>. Disponible sur <http://www.alliancesyndromededravet.fr/quest-ce-que-le-syndrome-de-dravet/>
- <sup>21</sup> Orphanet: Syndrome de Dravet [Internet]. [Cité 21/02/12]. Disponible sur: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Ing=FR&Expert=33069](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=FR&Expert=33069)
- <sup>22</sup> Résumé EPAR Diacomit (Objet application/pdf) [Internet]. [Cité 21/02/2012]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000664/WC500036519.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000664/WC500036519.pdf)
- <sup>23</sup> Pharmaco [Internet]. [Cité 23/02/12]. Disponible sur: [http://www.pharmacomedicale.org/Fiche\\_2150.html](http://www.pharmacomedicale.org/Fiche_2150.html)
- <sup>24</sup> Tiagabine [Vade-mecum, mécanisme d'action, indications, contre-indications et autre] - frsante [Internet]. [Cité 20/09/12]. Disponible sur: <http://frsante.com/tiagabine/>
- <sup>25</sup> Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [Cité 20/09/12]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0157179.htm>
- <sup>26</sup> Avis commission de transparence Gabitril (Objet application/pdf) [Internet]. [Cité 18/02/12]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/gabitril\\_01022012\\_avis\\_ct8335.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/gabitril_01022012_avis_ct8335.pdf)
- <sup>27</sup> Suivi thérapeutique pharmacologique du Vigabatrin - EM|consulte [Internet]. [Cité 18/02/12]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/62112/suivi-therapeutique-pharmacologique-du-vigabatrin>

- 
- <sup>28</sup> Spasmes infantiles - AboutKidsHealth [Internet]. [Cité 08/02/12]. Disponible sur: <http://www.aboutkidshealth.ca/Fr/HealthAZ/ConditionsandDiseases/BrainandNervousSystemDisorders/Pages/Infantile-Spasms.aspx>
- <sup>29</sup> Orphanet: Syndrome de West [Internet]. [Cité 08/02/12]. Disponible sur: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=3451.0&Lng=FR](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=3451.0&Lng=FR)
- <sup>30</sup> Sclérose Tubéreuse Bourneville (Objet application/pdf) [Internet]. [Cité 08/02/12]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/ScleroseTubereuseBourneville-FRfrPub660.pdf>
- <sup>31</sup> RCP Inovelon (Objet application/pdf) [Internet]. [Cité 17/10/12]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000660/WC500032937.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000660/WC500032937.pdf)
- <sup>32</sup> RCP Trobalt (Objet application/pdf) [Internet]. [Cité 08/12/12]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001245/WC500104835.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001245/WC500104835.pdf)
- <sup>33</sup> RCP Zebinix (Objet application/pdf) [Internet]. [Cité 02/12]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000988/WC500047225.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000988/WC500047225.pdf)
- <sup>34</sup> EMCDDA | Benzodiazepine [Internet]. [Cité 02/03/12]. Disponible sur: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/benzodiazepine/fr>
- <sup>35</sup> Anxiolytiques (Objet application/pdf) [Internet]. [Cité 02/03/12]. Disponible sur: [http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours\\_en\\_ligne/e\\_cours/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco\\_Chap3-anxiolytiques\\_2008.pdf](http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap3-anxiolytiques_2008.pdf)
- <sup>36</sup> epilepsymatters.com - Home of the Canadian Epilepsy Alliance [Internet]. [Cité 27 janv. 2013]. Disponible sur: <http://www.epilepsymatters.com/french/trevagus.html>
- <sup>37</sup> Image extrait du site internet [http://www.santelog.com/modules/connaissances/actualite-sante-acoupegravenes-une-question-de-nerf-vague-\\_4795\\_lirelasuite.htm](http://www.santelog.com/modules/connaissances/actualite-sante-acoupegravenes-une-question-de-nerf-vague-_4795_lirelasuite.htm) consulté le 20/02/2013
- <sup>38</sup> B- Traitement par stimulation électrique - TPE -Epilepsie [Internet]. [Cité 27 janv. 2013]. Disponible sur: <http://tpe-epilepsie-2011.e-monsite.com/pages/iii-traitement/traitement-par-stimulation-electrique.html>
- <sup>39</sup> Chirurgie de l'épilepsie - Campus de Neurochirurgie [Internet]. [Cité 13 mars 2013]. Disponible sur: <http://campus.neurochirurgie.fr/spip.php?article414>
- <sup>40</sup> Lacosamide for the treatment of epilepsy [Internet]. [Cité 4 janv. 2013]. Disponible sur: <http://informahealthcare.com.doc-distant.univ-lille2.fr/doi/pdf/10.3109/07853890.2011.603700>

- 
- <sup>41</sup> Besag FM, Patsalos PN. New developments in the treatment of partial-onset epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2012;8:455-464.
- <sup>42</sup> Biton V. Lacosamide for the treatment of partial-onset seizures. *Expert Rev Neurother*. juin 2012;12(6):645-655.
- <sup>43</sup> Flores.L, Kemp.S, Colbeck.K., Moran.N, Quirk.J, Ramkolea.P et al. Clinical experience with oral lacosamide as adjunctive therapy in adult patients with uncontrolled epilepsy: A multicentre study in epilepsy clinics in the United Kingdom (UK). *Seizure*. 2012 Sep;21(7):512-7. doi: 10.1016/j.seizure.2012.05.005. Epub 2012 Jun 12.
- <sup>44</sup> Kamel.JT, DeGruyter.MA, D'Souza.WJ, Cook.MJ. Clinical experience with using lacosamide for the treatment of epilepsy in a tertiary centre. *Acta Neurol Scand*: 2013; 127: 149–153.
- <sup>45</sup> Verrotti A, Loiacono G, Olivieri C, Zulli E, Zaccara G. Lacosamide in patients with pharmaco-resistant epilepsy. *Expert Opin Pharmacother*. oct. 2012;13(14):2065-2072
- <sup>46</sup> Delgado Nunes.V, Sawyer.L, Neilson.J, Sarri.G, and Cross J-L. Profile of lacosamide and its role in the long-term treatment of epilepsy: a perspective from the updated NICE guideline. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013; 9: 467–476.
- <sup>47</sup> Haute Autorité de Santé - ZONEGRAN [Internet]. [Cité 03/11, 04/11, 07/11, 08/11, 10/11, 11/11, 12/11].]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_400752/zonegran-100-mg-gelule](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_400752/zonegran-100-mg-gelule)
- <sup>48</sup> Résumé EPAR Zonegran (Objet application/pdf) [Internet]. [Cité 03/11, 04/11, 07/11, 08/11, 10/11, 11/11, 12/11]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000577/WC500052395.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000577/WC500052395.pdf)
- <sup>49</sup> Avis Commission de transparence Zonegran [Internet]. [Cité 03/11, 04/11, 07/11, 08/11, 10/11, 11/11, 12/11]. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032329.pdf>
- <sup>50</sup> Dupont S, Stefan H. Zonisamide in clinical practice. *Acta Neurol. Scand., Suppl.c*. 2012;(194):29-35.
- <sup>51</sup> Holder JL Jr, Wilfong AA. Zonisamide in the treatment of epilepsy. *Expert Opin Pharmacother*. nov. 2011;12(16):2573-2581.
- <sup>52</sup> Heo K, Lee BI, Yi SD, Cho YW, Shin DJ, Song HK et al. Short-term efficacy and safety of zonisamide as adjunctive treatment for refractory partial seizures: a multicenter open-label single-arm trial in Korean patients. *Seizure*. 2012 Apr;21(3):188-93. doi: 10.1016/j.seizure.2011.12.005. Epub 2012 Jan 4.

---

<sup>53</sup> Helmstaedter C, Stefan H, Witt JA. Quality of life in patients with partial-onset seizures under adjunctive therapy with zonisamide: results from a prospective non-interventional surveillance study. *Epileptic Disord.* 2011 Sep;13(3):263-76. doi: 10.1684/epd.2011.0459.

<sup>54</sup> Stephen LJ, Kelly K, Wilson EA, Parker P, Brodie MJ. Epub 2010 Mar 5. A prospective audit of adjunctive zonisamide in an everyday clinical setting. *Epilepsy Behav.* 2010 Apr;17(4):455-60. doi: 10.1016/j.yebeh.2010.01.016.

### **Autres références :**

- Landré É. *Épilepsies : guide à l'usage des patients et de leur entourage.* Paris: Bash; 2004.
- Talbert M, Willoquet G, Gervais R. *Guide pharmaco.* Reuil-Malmaison [France]: Éditions Lamarre : Wolters Kluwer France; 2008.
- *Neurologie.* Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2007.
- Caulin C, Vidal SA. *Vidal Recos : recommandations en pratique, 2012 : 165 stratégies thérapeutiques.* Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2011.
- *Place des nouveaux médicaments antiépileptiques dans les épilepsies du sujet âgé (Objet application/pdf) [Internet]. [Cité 12/12/11]. Disponible sur : <http://didel.script.univ-paris-diderot.fr/claroline/backends/download.php?url=L3BsYWNlX2Rlc19ub3V2ZWZlF9t6WRpY2FtZW50c19hbnRpLelwaWxlCHRpcXVlc19kYW5zX2xlcl%2FpcGlsZXBzaWVzX2R1X3N1amV0X%2BJn6S5wZGY%3D&cidReset=true&cidReq=ESPOIR1954>*
- SNCLF : Société de Neurophysiologie Clinique de Langue Française [Internet]. [Cité 12/11 et 01/12]. Disponible sur: <http://www.snclf.net/4-3.php>
- European Medicines Agency - Human medicines - Zonegran [Internet]. [cite 11/11 et 12/12]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000577/human\\_med\\_001183.jsp&mid=WC0b01ac058001d125&murl=menus/medicines/medicines.jsp&jenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000577/human_med_001183.jsp&mid=WC0b01ac058001d125&murl=menus/medicines/medicines.jsp&jenabled=true)
- *Une nouvelle étude apporte la preuve de l'efficacité de ZONEGRAN® (zonisamide) en monothérapie chez les patients épileptiques dont le diagnostic a été récemment établi [Internet]. [Cité 11/01/12]. Disponible sur: <http://www.caducee.net/breves/breve.asp?idb=10635&mots=all>*
- *APM International - L'ANTI-EPILEPTIQUE ZONISAMIDE ET UN FACTEUR RECOMBINANT EFFICACES CONTRE L'OBESITE [Internet]. [Cité 11/01/12]. Disponible sur: [http://www.apmnews.com/print\\_story.php?numero=125572](http://www.apmnews.com/print_story.php?numero=125572)*

- 
- *Le Moniteur des pharmacies [Internet]. [Cité 09/10/11]. Disponible sur: <http://www.wk-pharma.fr/Recherche/Document/5493527?cahierdeformation>*
  - *Pharmacorama - Antiépileptiques [Internet]. [Cité 10/10/12]. Disponible sur: [http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Sodium\\_a3\\_3.php](http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Sodium_a3_3.php)*
  - *Faculté de Pharmacie de Lyon [Internet]. [Cité 20/09/11]. Disponible sur: [http://ispb.univ-lyon1.fr/ms/2007\\_2008/volume2/22-les\\_antiepileptiques.pdf](http://ispb.univ-lyon1.fr/ms/2007_2008/volume2/22-les_antiepileptiques.pdf)*
  - *Pharmacorama - Gabamimétiques indirects [Internet]. [Cité 20/01/12]. Disponible sur: [http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Acides\\_aminesa3\\_1.php](http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Acides_aminesa3_1.php)*
  - *La crise tonico-clonique ou Grand mal [Internet]. [Cité 12/12/11]. Disponible sur: <http://sante-medecine.commentcamarche.net/contents/epilepsie/la-crise-tonico-clonique-ou-grand-mal>*
  - *Diagnostic Epilepsie, Symptômes Epilepsies, Epilepsie - Public GSK [Internet]. [Cité 13/10/11]. Disponible sur: [http://public.gsk.fr/votre-sante/epilepsie/symptomes\\_diagnostic.html](http://public.gsk.fr/votre-sante/epilepsie/symptomes_diagnostic.html)*
  - *Epileptic Disorders [Internet]. [Cité 18/11/11]. Disponible sur: <http://www.jle.com/fr/revues/medecine/epd/e-docs/00/03/FE/BB/article.phtml?fichier=images.htm>*



**DECISION D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : BALMER CHARLOTTE

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 11 10 2013 à 18 h 15. Amphithéâtre ou salle : .....

Avis du conseiller de thèse:

Nom : GRESSIER

Prénom : BERNARD

favorable

défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 10/05/2013

Signature: Bernard Gressier

Pr. Bernard GRESSIER  
Biologiste - Pharmacologue  
Chef de Service

Avis du Président de Jury

Nom : DINE

Prénom : THIERRY

favorable

défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 14/5/2013

Signature: [Signature]

Décision de Monsieur le Doyen:

favorable

défavorable

Le Doyen  
L. DUBREUIL

**Nom : BALMER**  
**Prénom : Charlotte**

**Titre de la thèse : Apport de deux nouveaux antiépileptiques dans la prise en charge de l'EPPR de l'adulte au sein du service de neurophysiologie clinique du CHRU de Lille**

**Mots-clés : épilepsie, lacosamide, zonisamide, épilepsie partielle, antiépileptiques, neurophysiologie, pharmacorésistance,**

---

**Résumé :**

**Le service de neurophysiologie clinique du CHRU de Lille prend en charge de nombreux patients souffrant d'épilepsie partielle pharmaco-résistante. Dans un premier temps, il convient de rappeler quelques généralités concernant l'épilepsie et sa prise en charge à l'heure actuelle, en reprenant les différentes solutions thérapeutiques pour un patient épileptique. Dans un second temps nous verrons que malgré d'énormes alternatives, un grand nombre de patient se trouve toujours en échec thérapeutique. Pour améliorer un maximum la qualité de vie de ces patients, les neurologues ont recours aux nouvelles molécules récemment mises sur le marché. Ces nouveaux traitements représentent une alternative qui peut permettre de réduire le nombre de crises voire parfois à les stopper totalement. Deux études ont permis d'apprécier l'apport du Lacosamide et du Zonisamide chez les patients épileptiques pharmaco-résistants du service afin d'évaluer autant au niveau de la tolérance que de l'efficacité ces deux innovations thérapeutiques dans la prise en charge de l'épilepsie.**

---

**Membres du jury :**

**Président :**

Dine, Thierry, PU-PH Pharmacie Clinique Faculté de Pharmacie de Lille 2

**Assesseur :**

Gressier, Bernard, PU-PH Pharmacologie Faculté de Pharmacie de Lille 2

**Membre extérieur :** Duterte, Laurence, Docteur en pharmacie, Bruay-La-Buissière