

**Place des nouveaux
médicaments
anti – épileptiques
dans les épilepsies du
sujet âgé**

DIFFERENTS ANTI-EPILEPTIQUES :

ANCIENS

- phénobarbital = gardéнал
- valproate de sodium = dépakine
- phénytoïne = dihydan
- carbamazépine = tégréтол
- benzodiazepines

NOUVEAUX

- vigabatrin = sabril
- gabapentine = neurontin
- lamotrigine = lamictal
- topiramate = épitomax
- tiagabine = gabitril
- oxcarbazépine = trileptal
- lévétiracétam = keppra
- prégabalin = lyrica
- zonégran = zonisamide
- lacosamide = vimpat
- rétigabine = trobalt
- eslicarbazépine = zébinix

DCI	NEURONTIN <i>Gabapentine (GBP)</i>
Forme Galénique	Gélules : 300, 400, 600 et 800 mg
Posologie	posologie de 800 à 1800 mg/j 2 jrs: 1 gélule 400 mg (le soir) 2 jrs: 1 gélule 400 mg (matin/ soir) 2 jrs: 1 gélule 400 mg (matin/midi/soir)
Métabolisme	uniquement élimination par voie rénale
Demi-vie en monothérapie	5 à 7 heures
Mécanisme d'action	Structure analogue au GABA
Indications	Epilepsies partielles en Monothérapie de première intention.
Interactions Médicamenteuses	Absence
Contre-Indications	Hypersensibilité connue à la gabapentine
Effets indésirables	Oedèmes des membres inférieurs

DCI	LAMICTAL <i>Lamotrigine (LTG)</i>	
Forme Galénique	Comprimés: 25 mg, 50mg, 100 et 200 mg	
Posologie	<u>Avec Valproate :</u> 25 mg 1 jour sur 2: en une prise les 2 premières semaines posologie : 100 à 200 mg/j	<u>sans Valproate :</u> 50 mg/j les 2 premières semaines 100 mg/j les 2 semaines suivantes posologie : 200 à 500 mg/j
Métabolisme	Elimination rénale et hépatique	
Demi-vie en monothérapie	29 heures	
Mécanisme d'action	1/ Blocage des canaux Na+ 2/ Inhibe le relargage du glutamate	
Indications	Epilepsies partielles et généralisées en Monothérapie de première intention.	
Interactions Médicamenteuses	AE inducteurs : dihydan, tégrétol, gardenal, augmentent le métabolisme de la lamotrigine. dépakine: diminue l'élimination urinaire de la lamotrigine.	
Contre-Indications	Hypersensibilité à la lamotrigine	
Effets indésirables	Rash cutané grave surtout en association avec le VPA	

DCI	EPITOMAX <i>Topiramate (TPM)</i>	LYRICA <i>Prégabalin (PGB)</i>
Forme Galénique	Gélules 15mg et 25mg Comprimés 50, 100 et 200 mg	Gélules 25,50,75,100, 150,200 et 300 mg
Posologie	50 mg/jr pendant 1 semaine puis augmentation de 50 mg par semaine posologie :100 à 200mg /jour en 2 prises	150 à 600 mg/j en 2 prises Augmentation par paliers de 150mg/sem
Métabolisme	<ul style="list-style-type: none"> ° Elimination rénale et hépatique ° Liaison aux protéines: 13 à 17% ° Métabolisé à 20% 	<ul style="list-style-type: none"> ° Elimination rénale ° Liaison aux protéines:0%
Demi-vie en monothérapie	21 heures	5 à7 heures
Mécanisme d'action	2 hypothèses: blocage des canaux Na. Augmentation de l'activité GABA	Blocage des canaux calciques
Indications	Epilepsies partielles et généralisées, .en monotherapie de 2 eme intention	Epilepsies partielles en association
Interactions Médicamenteuses	° Concentration diminuée par: phénytoïne,phénobarbital et carbamazépine.	°Potentialisation des effets de l'éthanol et du lorazépam
Contre-Indications	Pas de données	Pas de données
Effets indésirables	Lithiase urinaire phosphocalcique	Somnolence, vertiges, chutes Confusion, irritabilité et diplopie

DCI	TRILEPTAL <i>Oxcarbazépine (OXC)</i>	KEPPRA <i>Lévétiracétam(LVT)</i>
Forme Galénique	Comprimés à 150 ,300 ,600 mg et sol	Comprimés à 500 mg,1g, sol et IV
Posologie	300 mg à 1800 mg / jour En 2 prises	500 mg en 2 prises / j Augmentation par paliers de 500 mg toutes les 2 sem Posologie : 1 à 1.5g / j
Métabolisme	Elimination par voie rénale	Elimination par voie rénale
Demi-vie en monothérapie	9 heures	7 heures
Mécanisme d'action	Blocage des canaux Na +	Inhibe les canaux calciques et inverse l'effet inhibiteur du zinc sur les canaux Gaba
Indications	Epilepsies partielles en Monothérapie de première intention	Epilepsies partielles:monothérapie Epilepsies généralisées: add-on
Interactions médicamenteuses	Pas d'association aux IMAO	Absence
Contre-Indications	Hypersensibilité connue à l'OXC	Hypersensibilité connue au LVT
Effets indésirables	Hyponatrémie (inf à 125 Mm / l)	Somnolence et Asthénie(sup à 10 %)

DCI	VIMPAT <i>Lacosamide (LCS)</i>	ZONEGRAN <i>zonisamide (ZNS)</i>
Forme Galénique	Comprimés à 50,100,200 mg,sol et IV	Comprimés à 25,50 et 100 mg
Posologie	100 à 200 mg x 2 / jour En 2 prises en debutant à 50mg x 2 /j	Adultes : 300à 500 mg/ j
Métabolisme	Elimination par voie rénale	Elimination par voie rénale et hépatique
Demi-vie en monothérapie	13 heures	60 heures
Mécanisme d'action	Blocage des canaux Na +	Blocage de canaux calciques et sodiques, inhibe le relargage du glutamate
Indications	Epilepsies partielles en add - on	Epilepsies partielles En add - on
Interactions médicamenteuses	Pas d'association aux médicaments allong le PR (LTG,CBZ,PGB et Anti – arythmiques I)	Absence
Contre-Indications	BAV II ET III	Hypersensibilité connue au ZNS
Effets indésirables	Vertiges, diplopie, cephalées, nausées, dépression	Somnolence, vertiges, anorexie, rash, lithiases rénales

DCI	<i>TROBALT</i> <i>Rétigabine (RGB) ou Ezogabine (EZG)</i>
Forme Galénique	Comprimés : 50,100,200, 300, 400mg
Posologie	50mgx3/j, augmentation par paliers de 50 mg/ semaine Posologie : de 600 à 900 mg/j
Métabolisme	uniquement élimination par voie rénale
Demi-vie en monothérapie	6 à 10 heures
Mécanisme d'action	Ouverture des canaux K+, stabilisation de la membrane neuronale
Indications	Epilepsies partielles Avec ou sans généralisation, en add- on
Interactions Médicamenteuses	Allongement du QT (association med, ICC, HV, Hypokaliémie, hypomagnésémie, sujet >65 ans) ECG systématique et augmente la digoxinémie
Effets indésirables	Rétention urinaire, somnolence, prise de poids, idées suicidaires et aggravation de troubles psychotiques
Toxicité	Augmente la durée de l' anesthésie du Thiopental et propofol

DCI	<i>ZEBINIX</i> <i>Eslicarbazépine (ESC)</i>
Forme Galénique	Comprimés : 400mg (non sécable)
Posologie	400mg/j en une prise Augmentation par paliers de 400mg toutes les 2 semaines, dose maximale : 1200mg/j
Métabolisme	uniquement élimination par voie rénale
Demi-vie en monothérapie	20 à 24 heures
Mécanisme d'action	Ouverture des canaux Na +
Indications	Epilepsies partielles Avec ou sans généralisation, en add- on
Interactions Médicamenteuses	Allongement de PR ECG systématique et Contre – indiqué si BAV II ou III Inducteur enzymatique
Effets indésirables	Somnolence, vertiges, hyponatrémie, rash, asthénie, nausées et vomissements

■ Les **critères de choix**,
chez le sujet âgé, sont
fonction :

- De la **tolérance**,
- Des **interactions médicamenteuses**,
- Du **retentissement sur les fonctions cognitives**.

- **Polymédication et modifications de la pharmacocinétique des médicaments liées à l'âge, ont immanquablement un retentissement sur la tolérance.**

- La **tolérance** est un facteur important à prendre en compte lors de l'instauration d'un traitement anti – épileptique.
- C'est en particulier, **un facteur déterminant de l'observance**, problème majeur chez les sujets âgés.

CHOIX DES MOLÉCULES :

Anti- épileptiques classiques :

Avantages : recul

Inconvénients : connu pour chaque molécule, en particulier :

- **Interactions médicamenteuses.**
- **Inductions enzymatiques :** Phénobarbital, Carbamazépine, phénytoïne.
- **Effets sédatifs et cognitifs :** Phénobarbital, phénytoïne.
- **Chute de cheveux, prise de poids et encéphalopathie :** Valproate.

Nouveaux anti – épileptiques :

- **Oxcarbazépine** : étude comparative de la **tolérance** chez le sujet âgé **et** le sujet jeune (1626 patients de plus de 18 ans dont **52 patients de plus de 65 ans**, avec un traitement de plus de 3 mois).
 - . Les effets indésirables : **vomissements (19%)**, **sensations vertigineuses (17%)** et **somnolence (12%)**.

. **L' Hyponatrémie** (inférieure à 125 Mm/l) est plus fréquente dans la population âgée ce qui nécessite une **surveillance étroite.**

(Kutluay E et al. Safety and tolerability of oxcarbazépine in elderly patients. Neurology 2002;58 (Suppl 3) A 124).

- **Topiramate** : 45 patients, d'âge moyen 68,6 ans ont reçu en monothérapie : 50 mg **ou** 200 mg/j de Topiramate pendant 24 semaines.

- **Les principaux effets indésirables observés** sont :

- **perte de poids** (28.9 %), fatigue (4.4 %) et dépression (2.2 %).

(Pryor, Hulihan et al. Safety analysis from a study of Topiramate in the treatment of seizures in elderly patients. *Epilepsia*, Vol.43 Suppl. 8, 2002).

- En monothérapie, la **tolérance** du **Topiramate** a été évalué en fonction de l'âge :
 - **Adultes** : 479 patients de 17 à 64 ans
 - **Sujets âgés** : **68 patients de plus de 65 ans.**

- A des doses de 50 mg /jour, 100 et 200 mg/jour, les résultats montrent que le **Topiramate** est bien toléré quelque soit le groupe d'âge, avec une plus grande fréquence de **l'ataxie** (12 %) chez le **sujet âgé**. (Frank ML et al. Topiramate monotherapy: tolerability and safety in adults and elderly patients. Neurology, 2002 ; 58 (Suppl.3) : A297.

- **Lamotrigine** : En monothérapie, 3 à 5 % de **rash grave**, imposant l'arrêt du traitement (**dossier d' AMM**).
- **Risque de rash minoré** par l' introduction **lente** et **progressive** de la Lamotrigine.

■ Lévétiracétam (add-on) :

- . **78 patients de plus de 65 ans** (dont 28 de plus de 75 ans).
- . Dose variant de **1g/ j (53%)** à 3g/j (19%).
- . **77% ont une réduction > 50%.**
- . Bonne tolérance à l' exception :
 - .. **somnolence (17 %) et asthénie(9%).**

(Ferrendelli, French et al. Use of LVT in a population of patients aged 65 years and older. Epilepsy and Behavior 4 (2003) 702-709).

■ ZONISAMIDE :

- . **351 patients** de **12 à 77 ans**
 - . Dose de : 100, 300 et 500 mg/j
 - . En **add-on** (le plus souvent : CBZ et LTG)
 - . % de répondeurs : **50.5% avec 500 mg**, 42.9% avec 300 mg et 28.8% avec 100 mg)
 - . **Bonne tolérance** à l' exception :
 - .. Nausées, **somnolence** et fatigue
 - .. Céphalées et **perte de poids**.
- (Broodie, Vespignani et al. Dose-Dependent safety and efficacy of ZNS. Epilepsia 46(1) 2005 : 31-41)

■ ZONISAMIDE :

- . **43 patients d'âge moyen 76 ans**
- . **30** en monothérapie et **13** en add-on
- . dose variant de : 100 à 500mg/j
- . **En monothérapie** : 17 patients libre de crise et 5 patients ayant une réduction de 50% des crises
 - . **En add-on** : 5 patients libre de crise et 6 patients avec réduction de 50% des crises
 - . **Effets indésirables** : Nausées, **Somnolence**, **anorexie**, troubles visuels et rash.

(Tosches et al. Long term ZNS therapy in geriatric patients. AES meeting dec 2005. Epilepsia 2005,46; suppl 8)

Tolérance, études comparées :

Gabapentine / Carbamazépine

- Chadwick. Neurology 1998 ; 51 : 1282-1288.
- **Efficacité : comparable mais tolérance supérieure de la Gabapentine.**

Lamotrigine / Carbamazépine

- **Brodie**. Groupe Ep. Res. 1999 ; 37 : 81-87.
- Efficacité : **comparable** mais **meilleure tolérance de la Lamotrigine**

150 sujets âgés (> à 65 ans)

- **42 % de rash avec la Carbamazépine contre 18 % avec la Lamotrigine.**
- **Somnolence** : identique pour les 2 molécules.

Gabapentine/Lamotrigine/Carbamazepine

- Rowan, Ramsay et al : Neurology juin 2005.
- 593 patients d'âge moyen 72 ans
- Efficacité : comparable mais tolérance supérieure de la GBP et de la LTG, en particulier :
 - . Oedème des membres inférieurs : GBP
 - . Rash plus fréquents avec la CBZ qu'avec la LTG
 - . Hyponatrémie plus fréquent avec la CBZ.

Fonctions cognitives :

- **Gabapentine** : pas de retentissement sur les fonctions cognitives mais risque de **somnolence à dose élevée.**

(Leach et al – Gabapentin and cognition : a double blind. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997 ; 62 : 372-376).

■ Lamotrigine :

Respect des fonctions cognitives

(Gilliam – An active control trial of Lamotrigine monotherapie for partial seizures – Neurology 1998 ; 51 : 1018-1025)

■ **OXCARBAZEPINE :**

Respect des fonctions cognitives.

(Safety and tolerability of oxcarbazepine in elderly patients with epilepsy – Epilepsy and Behavior 4 (2003) ; 175-180).

- **Aucune étude**, actuellement, sur le retentissement du **Topiramate**, du **Lévétiracétam**, du **Prégabalin**, du **Zonisamide** et de la **Lacosamide** sur les fonctions cognitives du sujet âgé.

CONCLUSION

Les **nouveaux anti-épileptiques** ont :

- **Une bonne tolérance.**
- **Pas d'interaction médicamenteuse.**
- **Des effets indésirables limités et spécifiques.**

- **Leur efficacité est identique aux anti-épileptiques classiques.**
- **Pas de dosage plasmatique, en routine.**
- **Nécessité d'attendre 5 demi-vies** pour atteindre la phase d'équilibre du traitement : association initiale à une **Benzodiazépine** (diazépam ou clonazépam).
- **Mais, prudence** chez le sujet âgé en raison de la **sédation.**

Ainsi, sont indiquées :

- La **Lamotrigine** et le **Topiramate** dans les épilepsies partielles et généralisées.
- La **Gabapentine** dans les épilepsies partielles.
- L'**Oxcarbazépine**, le **Lévétiracétam**, le **Zonisamide** et la **Lacosamide** dans les épilepsies partielles avec ou sans généralisation (seul ou en add-on).