

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

DIFFERENTS ANTI-EPILEPTIQUES :

ANCIENS

- **phénobarbital = gardéнал**
- **valproate de sodium = dépakine**
- **phénytoïne = dihydán**
- **carbamazépine = tégrétol**
- **benzodiazepines**

NOUVEAUX

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

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

■ 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).