

**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 = tégrétol
- benzodiazepines

**NOUVEAUX**

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

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

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

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	° Elimination rénale et hépatique ° Liaison aux protéines: 13 à 17% ° Métabolisé à 20%	° Elimination rénale ° Liaison aux protéines:0%
Demi-vie en monothérapie	21 heures	5 à 7 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 monothérapie de 2 <sup>ème</sup> 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.

- |  |   |
|--|---|
|  |   |
|  | <ul style="list-style-type: none"><li>■ <b>Polymédication et modifications de la pharmacocinétique des médicaments liées à l'âge, ont inmanquablement un retentissement sur la tolérance.</b></li></ul> |

- |  |  |
|--|--|
|  |  |
|  | <ul style="list-style-type: none"><li>■ <b>La tolérance est un facteur important à prendre en compte lors de l'instauration d'un traitement anti – épileptique.</b></li><li>■ <b>C'est en particulier, un facteur déterminant de l'observance, problème majeur chez les sujets âgés.</b></li></ul> |

	CHOIX DES MOLÉCULES :
	<b>Anti- épileptiques classiques :</b>
	<p><b>Avantages :</b> recul</p> <p><b>Inconvénients :</b> connu pour chaque molécule, en particulier :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Interactions médicamenteuses.</b></li> <li>■ <b>Inductions enzymatiques :</b> Phénobarbital, Carbamazépine, phénytoïne.</li> <li>■ <b>Effets sédatifs et cognitifs :</b> Phénobarbital, phénytoïne.</li> <li>■ <b>Chute de cheveux, prise de poids et encéphalopathie :</b> Valproate.</li> </ul>

	<b>Nouveaux anti – épileptiques :</b>
	<p>■ <b>Oxcarbazépine</b> : étude <b>comparative</b> de la <b>tolérance</b> chez le sujet âgé <b>et</b> le sujet jeune (1626 patients de plus de 18 ans dont <b>52 patients de plus de 65 ans</b>, avec un traitement de plus de 3 mois ).</p> <p>. Les effets indésirables : vomissements (19%), sensations vertigineuses (17%) et somnolence (12%).</p>

. **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.**



	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ A des doses de 50 mg /jour, 100 et 200 mg/jour, les résultats montrent que le <b>Topiramate</b> est bien toléré quelque soit le groupe d' âge, avec une plus grande fréquence de <b>l'ataxie</b> (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.</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"><li>■ <b>Lamotrigine</b> : En monothérapie, 3 à 5 % de <b>rash grave</b>, imposant l'arrêt du traitement ( dossier d' AMM ).</li><li>▪ <b>Risque de rash minoré</b> par l' introduction <b>lente et progressive</b> de la Lamotrigine.</li></ul>

	<p>■ <b>Lévétiracétam (add-on) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. <b>78 patients de plus de 65 ans</b> (dont 28 de plus de 75 ans).</li> <li>. Dose variant de <b>1g/ j (53%)</b> à 3g/j (19%).</li> <li>. <b>77% ont une réduction &gt; 50%.</b></li> <li>. Bonne tolérance à l' exception : <ul style="list-style-type: none"> <li>.. <b>somnolence (17 %) et asthénie(9%).</b></li> </ul> </li> </ul> <p>( Ferrendelli, French et al. Use of LVT in a population of patients aged 65 years and older. Epilepsy and Behavior 4 ( 2003 ) 702-709 ).</p>

	<p>■ <b>ZONISAMIDE :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. <b>351 patients de 12 à 77 ans</b></li> <li>. Dose de : 100, 300 et 500 mg/j</li> <li>. En <b>add-on</b> ( le plus souvent : CBZ et LTG )</li> <li>. % de répondeurs : <b>50.5% avec 500 mg</b>, 42.9% avec 300 mg et 28.8% avec 100 mg )</li> <li>. <b>Bonne tolérance</b> à l' exception : <ul style="list-style-type: none"> <li>.. Nausées, <b>somnolence</b> et fatigue</li> <li>.. Céphalées et <b>perte de poids.</b></li> </ul> </li> </ul> <p>( Broodie, Vespignani et al. Dose-Dependent safety and efficacy of ZNS. Epilepsia 46(1) 2005 : 31-41)</p>

	<p>■ <b>ZONISAMIDE :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. <b>43 patients d' âge moyen 76 ans</b></li> <li>. <b>30</b> en monothérapie et <b>13</b> en add-on</li> <li>. dose variant de : 100 à 500mg/j</li> <li>. <b>En monothérapie</b> : 17 patients libre de crise et 5 patients ayant une réduction de 50% des crises</li> <li>. <b>En add-on</b> : 5 patients libre de crise et 6 patients avec réduction de 50% des crises</li> <li>. Effets indésirables : Nausées, <b>Somnolence</b>, <b>anorexie</b>, troubles visuels et rash.</li> </ul> <p>( Tosches et al. Long term ZNS therapy in geriatric patients. AES meeting dec 2005.Epilepsia 2005,46; suppl 8 )</p>
--	---

	<p><b>Tolérance, études comparées :</b></p>
	<p><b>Gabapentine / Carbamazépine</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Chadwick. Neurology 1998 ; 51 : 1282-1288.</li> <li>■ Efficacité : <b>comparable</b> mais <b>tolérance supérieure de la Gabapentine.</b></li> </ul>

	<b>Lamotrigine / Carbamazépine</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Brodie.</b> Groupe Ep. Res. 1999 ; 37 : 81-87.</li> <li>■ Efficacité : <b>comparable</b> mais <b>meilleure tolérance de la Lamotrigine</b></li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>150 sujets âgés ( &gt; à 65 ans )</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>42 % de rash avec la Carbamazépine contre 18 % avec la Lamotrigine.</b></li> <li>■ Somnolence : identique pour les 2 molécules.</li> </ul>

	<b>Gabapentine/Lamotrigine/Carbamazépine</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Rowan, Ramsay et al : Neurology juin2005.</li> <li>■ 593 patients d' âge moyen 72 ans</li> <li>■ Efficacité : comparable mais tolérance supérieure de la GBP et de la LTG, en particulier : <ul style="list-style-type: none"> <li>. Oedème des membres inférieurs : GBP</li> <li>. Rash plus fréquents avec la CBZ qu' avec la LTG</li> <li>. Hyponatrémie plus fréquent avec la CBZ.</li> </ul> </li> </ul>

	Fonctions cognitives :
	<p>■ <b>Gabapentine</b> : pas de retentissement sur les fonctions cognitives mais risque de <b>somnolence à dose élevée.</b></p> <p>( Leach et al – Gabapentin and cognition : a double blind. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997 ; 62 : 372-376 ).</p>

	■ <b>Lamotrigine :</b>
	<p><b>Respect des fonctions cognitives</b></p> <p>( Gilliam – An active control trial of Lamotrigine monotherapie for partial seizures – Neurology 1998 ; 51 : 1018-1025 )</p>

■ **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).**