

Vademecum Antiepilepticum Helveticorum

2023



Pharmacothérapie des épilepsies

2^e édition 

de: B. J. Steinhoff · Th. Bast

Protection en cas d'épilepsie



Vademecum Antiepilepticum Helveticorum

2023

Pharmacothérapie des épilepsies

2^e édition

Prof. Dr B. Steinhoff

PD Dr T. Bast

(Vademecum Antiepilepticum : fondé par le Prof. Dr A. Matthes,
poursuivi par le Prof. Dr R. Kruse, le Dr H. Schneble et
le Dr J.- P. Ernst)

Centre d'épilepsie Kork

Landstrasse 1 · 77694 Kehl-Kork · Allemagne

Téléphone 0049 (0) 7851-842250

Fax 0049 (0) 7851-842555

info@epilepsiezentrum.de

www.epilepsiezentrum.de

Éditeur

DESITIN Pharma GmbH

Hammerstrasse 47 · 4410 Liestal · www.desitin.ch

IMPORTANT – VALPROATE

Le valproate ne devrait pas être prescrit aux jeunes filles, aux adolescentes, aux femmes en âge de procréer ou aux femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance à toutes les autres alternatives médicamenteuses.

L'administration de valproate pendant la grossesse peut entraîner de graves troubles du développement et des malformations chez l'enfant à naître.

Veillez évaluer régulièrement le rapport bénéfice/risque d'un traitement par le valproate chez les patientes susnommées. Informez vos patientes des risques potentiels ainsi que de la nécessité d'utiliser une méthode contraceptive fiable.

Sur son site Internet, Swissmedic publie des documents d'information ainsi qu'un formulaire d'explication des risques (www.swissmedic.ch).

Remarque

Les auteurs et l'entreprise DESITIN Pharma GmbH ne peuvent être tenus pour responsables des données concernant l'utilisation des médicaments, les autorisations ou les restrictions d'autorisation, les recommandations posologiques, les interactions, les effets indésirables et les formes d'application. Toute personne utilisant cet ouvrage est tenue d'évaluer, par l'analyse soigneuse des notices d'emballage des médicaments, des informations professionnelles actuelles (www.swissmedinfo.ch) ou en consultant éventuellement une personne compétente, si les informations dont elle dispose diffèrent de celles formulées dans le présent Vademecum.

Important

Le fabricant et l'importateur n'endossent aucune responsabilité pour risque de produits d'importation non homologués en Suisse.

1. Traitement aigu et d'urgence	6
1.1 Instructions pour les profanes	6
1.2 Propositions de traitement pour les médecins de premier recours	9
1.3 Propositions de traitement pour les médecins hospitaliers	14
1.4 Saturation rapide par voie orale/i.m. : Propositions pour les médecins hospitaliers	21
1.5 Médicaments par voie rectale et parentérale pour la substitution d'antiépileptiques oraux	23
1.6 Prémédication et anesthésie en vue d'interventions diagnostiques et chirurgicales	25
2. Traitement médicamenteux à long terme	26
2.1 Directives thérapeutiques générales	26
2.1.1 Diagnostic – Indication de traitement	26
2.1.2 Motivation des patients	27
2.1.3 Objectifs thérapeutiques	27
2.1.4 Monothérapie – Polythérapie	28
2.1.5 Instauration du traitement et surveillance	29
2.1.6 Mesure des taux sanguins des antiépileptiques	30
2.1.7 Durée du traitement	32
2.1.8 Pharmaco-résistance – Cas problématiques	33
2.1.9 Mesures d'appui	34
2.1.10 Sources d'information pour les patients/patientes et leurs familles	35
2.2 Situations thérapeutiques particulières	36
2.2.1 Antiépileptiques et interactions	36
2.2.2 Contre-indications et intolérances	43
2.2.3 Antiépileptiques et contraception	45
2.2.4 Désir d'enfant et grossesse Les aspects suivants doivent être pris en considération	47
2.2.5 Contre-indication : acide valproïque chez les femmes en âge de procréer ou enceintes	49
2.2.6 Antiépileptiques, période néonatale et allaitement	55
2.2.7 Vaccinations, prévention des infections et désensibilisation en cas d'épilepsie	57

2.3	Prise d'antiépileptiques et voyages lointains	58
2.4	Surveillance spéciale en cas de traitement à long terme par le valproate	59
2.4.1	Indices de l'anamnèse pour une prudence particulière lors de l'emploi de VPA	60
2.4.2	Mesures à prendre avant l'instauration d'un traitement par le VPA	61
2.4.3	Recommandations pour l'accompagnement et la surveillance après l'instauration du traitement	62
2.5	Directives de traitement particulières et surveillance de la thérapie pour l'ACTH Depot et les corticoïdes	67
	Choix des médicaments en fonction des syndromes épileptiques importants	70
	Antiépileptiques disponibles et utilisables actuellement	72
	Examens de contrôle de la tolérance lors d'une pharmacothérapie antiépileptique	102
	3. Traitements non médicamenteux de l'épilepsie	104
3.1	Chirurgie de l'épilepsie	104
3.2	Stimulation du nerf vague	105
3.3	Stimulation cérébrale profonde	105
3.4	Thérapie nutritionnelle cétogène	106
	Les antiépileptiques en Suisse	108
	Addendum 1	124
	Addendum 2	126
	Remarque	130
	Abréviations des génériques	131
	Remerciements	132
	À propos des auteurs	133

1. Traitement aigu et d'urgence

1.1 Instructions pour les profanes

Mesures de bon sens

- Mettre la personne atteinte hors d'une zone de danger (par ex. circulation routière, objets tranchants ou anguleux)
- Défaire les habits en priorité au niveau du cou
- Mettre si possible la personne en position allongée sur le côté, afin d'éviter tout risque d'aspiration
- Garder son calme et observer le déroulement exact de la crise
- Regarder la montre : durée de la crise ?
- Traitement médicamenteux lors de crises d'épilepsie importantes et prolongées (crise tonico-clonique bilatérale), soit d'une durée supérieure à 3 minutes.
- Pendant la crise : en cas d'apnée postictale (menace de MSIE), une réanimation peut s'avérer nécessaire
- Après la crise : demeurer auprès de la personne jusqu'à ce qu'elle reprenne connaissance, la protéger du froid, la mettre en position latérale, surveiller sa respiration

Diazépam par voie rectale (tubes rectaux à 5 mg et à 10 mg) Effet généralement après 5 à 10 min

Nourrissons et enfants < 15 kg de poids corporel	5 mg
Enfants > 15 kg de poids corporel	10 mg
Adultes	10 à 20 mg

- Répétition de la dose au plus tôt après 5 à 10 minutes si la convulsion se poursuit ou récidive. Ensuite toujours appeler le médecin d'urgence et aviser la famille.

- En principe, les profanes peuvent également administrer du **lorazépam buccal** (Temesta Expidet®), du **clonazépam oral** (Rivotril® gtes) ou du **midazolam buccal** en urgence. Cette forme convient spécialement aux adolescents et aux adultes, car l'administration rectale de diazépam est souvent impraticable et toujours traumatisante en public. Les données d'études sont très limitées. Pour les patients âgés de moins de 18 ans, seul le midazolam buccal dispose d'une autorisation. Chez les adultes, l'efficacité et la praticabilité du midazolam oral se sont révélées convaincantes. Des références à ce sujet sont disponibles.

Une consultation préalable avec le médecin traitant est indispensable avant une administration intranasale ou l'utilisation d'autres benzodiazépines.

Au moment de l'impression, des applications nasales et intramusculaires utilisables par les profanes se trouvent en préparation, mais n'ont malheureusement pas encore été introduites.





Midazolam buccal ou nasal :


6 mois à < 1 an :	2,5 mg *
1 an à < 5 ans :	5 mg
5 ans à < 10 ans :	7,5 mg
10 ans à < 18 ans :	10 mg

* Utilisation de l'âge de 3 mois à < 6 mois uniquement sous surveillance hospitalière (off label). L'administration buccale et/ou intranasale de midazolam en solution injectable (p.ex. Dormicum® solution injectable) peut également s'avérer efficace et réalisable.

Lorazépam buccal (Temesta Expidet®)

Dose recommandée de 0,05 mg / kg PC, mais pas plus de 1 mg chez l'enfant et 2,5 mg chez l'adulte comme première mesure

Nourrissons > 4 mois  	0,5 mg
Enfants en bas âge > 15 kg poids corporel  	1 mg
Enfant en âge scolaire	1–2,5 mg *
Adultes	2,5 (5 mg) **

* Dose maximale autorisée chez les enfants (en Allemagne;  contre-indiqué chez les enfants de moins de 12 ans en Suisse !) et les adolescents : 1 mg. Chez les adolescents, des dosages plus élevés peuvent être requis dans le traitement aigu et d'urgence.

** En l'absence d'effet après 10 à 15 minutes et après avoir consulté le médecin traitant au préalable, administrer éventuellement une dose supplémentaire de 2,5 mg.

Clonazépam buccal (p.ex. Rivotril® gouttes)

Nourrissons > 4 mois	2 à 5 gouttes
Enfants en bas âge > 15 kg de poids corporel	5 à 10 gouttes
Enfants en âge scolaire	10 à 15 gouttes
Adultes	10 à 30 gouttes

Le traitement d'urgence par le diazépam sous forme de tubes rectaux constitue toujours un traitement de première ligne, surtout chez les enfants en bas âge, bien que quelques études suggèrent l'éventuelle supériorité du midazolam. D'autres médicaments sont à envisager lorsque le diazépam s'est révélé inefficace ou si une situation particulière ne permet pas l'application rectale. Chez les adultes, l'utilisation du midazolam buccal correspond à un usage « off label ».



L'utilisation du lorazépam buccal (Temesta Expidet®) à la dose de 1 à 2,5 à (5) mg (effet moins rapide), éprouvée à l'âge adulte également et socialement plus acceptable, n'est pas autorisée non plus. Il est important de relever qu'en raison de la réponse retardée, tout du moins chez les adultes, la médication d'urgence convient plus à la prophylaxie d'autres crises convulsives en cas de tendance connue aux crises en série qu'à l'interruption directe d'une crise persistante.

Mesures superflues

- Tenir les extrémités
- Écarter avec force les mâchoires serrées et déplier les doigts crispés – ne rien caler entre les dents !
- Massage cardiaque ; ventilation de type bouche à bouche
- Maintien du patient en cas d'agitation incontrôlée (préférer un accompagnement calmant)

1.2 Propositions de traitement pour les médecins de premier recours

Il y a urgence lorsqu'un état de mal épileptique convulsif (crises tonico-cloniques bilatérales) ou des crises unilatérales (crises prolongées ou se suivant à intervalles rapprochés) menacent ou se sont déjà produits.

Cet état peut rapidement engager le pronostic vital et requiert le transport immédiat vers l'hôpital le plus proche.



Traitement d'urgence avant l'hospitalisation

Médicaments de 1^{er} choix :

Diazépam, lorazépam (Temesta[®] solution injectable), clonazépam (Rivotril[®]) ou midazolam (p.ex. Dormicum[®]) pour injection i.v. Si ces préparations ne sont pas disponibles ou en l'absence de voie veineuse, utiliser le diazépam sous forme de tubes rectaux. Le midazolam buccal est également autorisé pour le traitement de crises convulsives aiguës et prolongées en cas d'épilepsie diagnostiquée. Il n'y a pas d'autorisation pour l'administration buccale de lorazépam (voir p. 8).

Médicaments de 2^e choix :

Phénobarbital sous forme d'ampoules i.v. (p.ex. Luminal[®]). En ce qui concerne la phénytoïne i.v. (p.ex. Phenhydan[®]), voir p. 12–13. Valproate* i.v. (p.ex. Orfiril[®] solution injectable) comme médicament de 2^e choix pour l'état de mal convulsif et les crises focales non convulsives.



Médicaments de 3^e choix :

Acide valproïque* i.v. (p.ex. Orfiril® solution injectable) pour l'état de crises convulsives généralisées (état de mal convulsif). La directive allemande actuelle recommande l'emploi du lévétiracétam i.v. à une dose unique de 30 à 60 mg/kg PC, à répéter le cas échéant. Le lévétiracétam, le brivaracétam et le lacosamide ne sont pas autorisés pour le traitement de l'état de mal épileptique.

* Le VPA est contre-indiqué en cas de maladie mitochondriale.



Médicament

Propositions posologiques pour les médecins de premier recours

Lorazépam*

Si possible i.v.** (1 ampoule de 1 ml = 4 mg), alternative avec effet retardé : (Temesta Expidet®, voir p. 8)***

Clonazépam (p. ex. Rivotril®)

Si possible i.v.**, sinon i.m. (ampoule mixte de 2 ml = 1 mg), alternative à effet retardé : solution orale à l'aide d'une seringue ou d'une canule

Diazépam

Si possible i.v.** (1 amp. contient 2 ml = 10 mg),
Alternative à effet retardé : voie rectale (p.ex. Diazepam Desitin® tubes rectaux, (1 tube rectal = 5 mg ou 10 mg)

Midazolam

i.m./i.v.

5 mg à 10 mg i.m./i.v.

ATTENTION: ampoules de différentes concentrations dans le commerce (1 mg/ml et 5 mg/ml)

Buccal (seringues préremplies de 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg ou 10 mg, voir p. 7)

Valproate (p.ex. Orfiril® solution injectable)

uniquement i.v.

Phénobarbital (p.ex. Luminal® solution injectable)

si possible i.v.**, sinon i.m. (1 ampoule = 1 ml = 200 mg)

- * Pas indiqué chez les nourrissons de moins de 4 mois. + Selon l'autorisation en Suisse, non recommandé pour les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.
- ** Injection i.v. très lente: 1 ampoule en 10 min
- *** Utilisation « off label »
- **** Précaution: chez les adultes âgés, préférer des applications plus prudentes et plus faiblement dosées (dépression respiratoire, risques cardiovasculaires, etc.).
- ***** Si la patiente ou le patient prend de la lamotrigine ou du felbamate, la dose d'entretien ne doit pas dépasser 100 mg de valproate de sodium par heure. La durée de la perfusion doit être de 24 heures au minimum.



Nourrissons	Enfants en bas âge et enfants en âge scolaire	Adultes****
0,05 à 0,1 mg/kg	0,05 à 0,1 mg/kg Répéter év. après 10 à 15 min	4 mg, répéter év. après 10 à 15 min; dose max. en 12 heures: 8 mg
0,01 à 0,05 mg/kg jusqu'à 0,5 mg	0,01 à 0,05 mg/kg équivalent à 1–2 mg	1–2 mg
0,15 à 0,3 mg/kg jusqu'à 5 mg* 1 tube rectal (à 5 mg)	0,2 à 0,4 mg/kg équivalent à 10 à 20 mg 1 à 2 tubes rectaux (à 10 mg)	10–30 mg 1 à 3 tubes rectaux (à 10 mg)
Nourrissons, enfants en bas âge et en âge scolaire: 0,15 à 0,2 mg/kg i.m. ou 0,15 mg/kg i.v. en bolus		Adultes: 5 à 10 mg i.m. ou i.v.
Tous: Ensuite perfusion: 0,05 à 0,2 mg/kg par heure, application intraveineuse avec possibilité d'intubation en raison de la dépression respiratoire		
Nourrissons, enfants en bas âge et enfants en âge scolaire: 3 mois à < 1 an: 2,5 mg***, 1 an à < 5 ans: 5 mg 5 ans à < 10 ans: 7,5 mg, 10 ans à < 18 ans: 10 mg		
Nourrissons et enfants en bas âge: prudence particulière pour l'administration	Enfants en âge scolaire et adultes: 10 à 20 mg/kg en 5 à 10 minutes, ensuite perfusion en continu max. 6 mg/kg par heure*****	
4 à 10 mg/kg jusqu'à 100 mg	4 à 6 mg/kg jusqu'à 200 mg	200 à 400 mg

Contre-indications:

Myasthénie: pas de benzodiazépines

Porphyrie hépatique: pas de benzodiazépines, phénobarbital, phénytoïne ni de valproate; remplacer par l'hydrate de chloral rectal (possible alternative dans des cas d'exception: magnésium i.v.).

1.3 Propositions de traitement pour les médecins hospitaliers

Chez un patient ou une patiente recevant déjà un traitement par une benzodiazépine (**lorazépam** [Temesta® solution injectable], **diazépam** [p.ex. Valium®], **clonazépam** [Rivotril®], **midazolam** [p.ex. Dormicum®]), par du **phénobarbital** (p.ex. Phenobarbital « Bichsel » solution injectable®) ou de la **phénytoïne** (p.ex. Phenydan®) et après l'arrêt cliniquement certain de la crise convulsive, il est possible d'attendre tout d'abord avec la poursuite des antiépileptiques, en surveillant étroitement le patient ou la patiente.

En l'absence de traitement préalable ou en cas de récurrence de la crise, administrer en premier lieu du **lorazépam**, **midazolam**, **clonazépam** ou du **diazépam** i.v. (en alternative: **phénytoïne i.v.**, **phénobarbital i.v.** ou **acide valproïque i.v.** [p.ex. Orfiril® solution injectable]), conformément au schéma graduel figurant dans la rubrique « Propositions de traitement pour les médecins de premier recours ». L'utilisation du lévétiracétam et du lacosamide peut être envisagée en dehors des autorisations.

Attention: danger de dépression respiratoire en cas de posologie élevée ou de dose totale élevée administrée à cause d'une convulsion prolongée pour: **phénobarbital** après **lorazépam**, **clonazépam**, **midazolam** ou **diazépam**; l'inverse se produit rarement. Dans de rares cas, des crises convulsives toniques peuvent être activées ou provoquées par les **benzodiazépines**.



Au cours des dernières années, la **phénytoïne** a perdu de son importance, surtout en milieu préhospitalier, en raison de son application complexe et des risques cardiovasculaires élevés. Sa disponibilité sous forme intraveineuse est limitée. Par conséquent, son utilisation doit être réservée au milieu hospitalier. **La phénytoïne** constitue alors généralement le traitement de premier choix lorsque de hautes doses de benzodiazépines (BZP) ou de phénobarbital ont été administrées auparavant ou en présence d'une atteinte respiratoire et vasculaire consécutive à un état de mal épileptique. Pour être exact, il faudrait alors aussi envisager le recours à l'**acide valproïque** (p.ex. Orfiril® solution injectable) (pour la posologie voir p.11). Le lévétiracétam peut être administré par voie intraveineuse à la posologie de 30 mg/kg PC. La tolérance est très bonne. Il est prévisible que le lacosamide et le lévétiracétam, des antiépileptiques non autorisés jusqu'ici pour le traitement de l'état de mal épileptique, représenteront de bonnes alternatives, en raison notamment de l'absence de dépression respiratoire et de la rareté des interactions. **La phénytoïne** (p.ex. Phenhydantol® solution injectable) est administrée exclusivement seule et non diluée par voie i.v. très lente (0,5 ml/minute) au moyen d'un cathéter veineux sûr, généralement central, à 1 voie (voir p. 18 ss). À la posologie indiquée, elle n'exerce aucun effet de dépression cardiovasculaire ou respiratoire.

Étant donné que l'effet n'intervient qu'après 15 à 20 minutes, elle ne peut pas être dosée selon l'efficacité, comme les **benzodiazépines** ou le **phénobarbital i.v.**, qui stoppent la crise immédiatement.



En cas de persistance de l'état convulsif, sans réponse aux BZP et à une seconde substance appropriée (PB, PHT): anesthésie générale avec intubation

Mesures générales

- Libérer les voies respiratoires, contrôle cardiovasculaire, év. O₂, ventilation mécanique
- Veiller à vider la vessie
- En cas de température corporelle de 38,5 degrés ou plus
→ abaisser la température par des mesures physiques ou médicamenteuses
- Traitement de l'œdème cérébral
- Traitement de la déshydratation et de l'acidose
- Contrôler la glycémie (nette baisse de la glycémie possible lors d'un état de mal épileptique convulsif)
- Prophylaxie de l'infection (danger d'aspiration)
- Surveillance sous forme de veille ou de soins intensifs





Médicament

Propositions posologiques pour les médecins hospitaliers

Lorazépam

(1 ampoule = 1 ml = 2 mg)

Clonazépam (p.ex. Rivotril®)* (ampoule mixte = 2 ml = 1 mg)

Diazépam* (1 ampoule = 2 ml = 10 mg)

Midazolam

(1 ampoule = 5 ml = 5 mg)

Phénobarbital (p.ex. Phénobarbital « Bichsel » solution injectable®)

i.v., en cas d'urgence i.m. (1 ampoule = 1 ml = 200 mg)

Phénytoïne (p.ex. Phenhydantol®)**

i.v., (ne peut pas être dosée selon l'efficacité),
(1 ampoule = 5 ml = 250 mg [Phenhydantol®])

Valproate* (p.ex. Orfiril® solution injectable)**

uniquement i.v.

Lévétiracétam** (p.ex. Levetiracetam DESITIN®)**

exclusivement i.v. (1 ampoule = 5 ml = 500 mg de lévétiracétam)

* ** *** **** Explications à la page 20



Nourrissons	Enfants en bas âge et enfants en âge scolaire	Adultes
0,05 à 0,1 mg/kg	0,05 à 0,1 mg/kg répéter év. après 10 à 15 min	4 mg, répéter év. après 10 à 15 min ; dose max. en 12 heures: 8 mg
0,01 à 0,05 mg/kg	0,01 à 0,05 mg/kg	1–3 mg
0,15 à 0,3 mg/kg	0,15 à 0,3 mg/kg	10–30 mg
Nourrissons, enfants en bas âge et en âge scolaire : 0,15 à 0,2 mg/kg i.m. ou 0,15 mg/kg i.v. en bolus		Adultes : 5 à 10 mg i.m. ou i.v.
Tous : Ensuite perfusion : 0,05 à 0,2 mg/kg par heure, application intraveineuse avec possibilité d'intubation en raison de la dépression respiratoire		
6 à 15 mg/kg	6 à 10 mg/kg	200–400 mg
–	10 à 15 mg/kg	
–	Recommandations des auteurs : Dose unique : 15 à 30 mg/kg, max. 5 mg/kg/min Pousse-seringue : 10 à 20 mg/kg en 10 à 20 min, ensuite 1,5 à 3 mg/kg/h Enfants en âge scolaire et adultes : selon l'information professionnelle d'Orfiril® solution injectable : 15 à 20 mg/kg en 5 à 10 min, ensuite perfusion en continu avec 1 à 2 mg/kg/PC/h***	
10 à 20 mg/kg	Dose individuelle 20 à 30 mg/kg	Dose individuelle de 30 à 60 mg/kg PC, év. répéter

Autres antiépileptiques pour le traitement de l'état de mal convulsif tels que : hydrate de chloral en solution aqueuse (non huileuse), clométhiazole, flunitrazépam, lidocaïne, paraldéhyde (sans nom de marque), thiopental, se référer à la littérature spécialisée.

- * Les solutions injectables de diazépam ne doivent pas être mélangées avec d'autres médicaments dans la même seringue et ne peuvent généralement être administrées qu'en injection bolus. En revanche, le clonazépam (Rivotril®) peut également être administré en perfusion :

Rivotril® : 2 à 3 ampoules dans un volume de perfusion de 250 ml d'une solution aqueuse de glucose 5 ou 10 %, d'une solution de NaCl à 0.9 % ou de Ringer. Ces mélanges doivent être transparents et utilisés rapidement, ne pas employer de poches de perfusion en chlorure de polyvinyle (PVC). En présence d'une perfusion en cours constituée d'autres solutions, le diazépam (p.ex. Valium®) et le clonazépam (Rivotril®) peuvent être injectés dans la fenêtre d'injection inférieure après l'arrêt temporaire de la perfusion.

- ** Pendant l'injection de Phenhydan® n'administrer aucune autre perfusion à travers la même canule.
- *** Si le patient ou la patiente prend de la lamotrigine ou du felbamate, la dose d'entretien ne doit pas dépasser 100 mg de valproate de sodium par heure. Le VPA inhibe le métabolisme de la LTG. Le VPA peut augmenter le taux sérique de felbamate de 50 % environ. La durée de la perfusion doit être de 24 heures au minimum.
- **** Le lévétiracétam n'est pas autorisé pour le traitement de l'état de mal épileptique. Le lacosamide i.v. et le brivaracétam i.v. ne sont pas non plus autorisés pour le traitement de l'état de mal épileptique. Dans le cadre de l'usage « off label » du lacosamide, une dose initiale de 400 mg est recommandée chez l'adulte. Les enfants en bas âge et les enfants en âge scolaire reçoivent 5 à 8 mg/kg en perfusion courte de 15 minutes, au maximum 200 mg en dose individuelle. En ce qui concerne le brivaracétam, une dose initiale de 2 mg/kg PC est recommandée chez l'adulte (recommandation personnelle des auteurs).

1.4 Saturation rapide par voie orale /i.m.: Propositions pour les médecins hospitaliers

En l'absence d'urgence (voir p. 6–20), pour une prompte mise en place du traitement, il est possible de substituer la voie intraveineuse par une saturation rapide par voie orale, par du **phénobarbital** ou de la **phénytoïne**, ou aussi par voie intramusculaire, par du **phénobarbital** (p. ex. en cas de début dramatique ou d'aggravation aiguë d'une épilepsie ou lorsqu'un changement immédiat de médicament est requis en raison d'une allergie).

Phénobarbital

- **Enfants en bas âge:** dose initiale de 10 à 15 mg/kg PC i.m. ou oral (max. 200 mg); après 12 heures et ensuite toutes les 24 heures 5 mg/kg PC i.m. ou oral (ou traitement permanent par voie orale réparti en 2 doses journalières).
- **Adolescents/adultes:** dose initiale de 5 mg/kg PC i.m. ou oral (max. 200 mg); après 12 heures et ensuite toutes les 24 heures 3 mg/kg PC i.m. ou oral (ou traitement permanent par voie orale réparti en 2 doses journalières).

Phénytoïne

- Au jour 1, administrer 2 à 3 fois la dose orale calculée pour (traitement permanent 5–7 mg/kg), mais au maximum 400 mg chez l'enfant et 700 mg chez l'adulte).
- Au jour 2, 75 % de la première dose.



- À partir du jour 3, administrer la dose calculée pour le traitement permanent (= 5 à 7 mg/kg). Une saturation rapide de phénytoïne peut favoriser l'apparition d'un exanthème allergique. En raison d'une biodisponibilité de 100 % après une prise orale, cette voie est à préférer dans la mesure du possible.

La saturation rapide est plus simple avec les antiépileptiques dont l'état d'équilibre plasmatique est atteint rapidement et/ou pouvant être administrés par voie parentérale. La voie parentérale n'est requise ni pour le lévétiracétam, ni pour le brivaracétam, car l'instauration du traitement par une dose d'entretien efficace d'emblée est généralement possible pour ces deux substances. Pour le lacosamide, en théorie il a certes été démontré que la transition vers une dose d'entretien orale est possible, mais on ne dispose pas d'expériences pratiques à grande échelle. Pour la lamotrigine, la carbamazépine, l'oxcarbazépine et l'acétate d'eslicarbazépine, la saturation rapide échoue en raison de l'absence de formulation parentérale et du risque significativement accru de réactions allergiques et d'hyponatrémies (celles-ci uniquement sous carbamazépine, oxcarbazépine et acétate d'eslicarbazépine). Dans des situations cliniques difficiles, il peut être raisonnable d'augmenter le dosage des antiépileptiques à longue demi-vie bien plus rapidement que de coutume, afin d'évaluer l'efficacité clinique aussi vite que possible, en acceptant en revanche de faire face à la survenue d'effets indésirables dans des conditions hospitalières. Mais, on ne dispose pas de données systématiques suffisantes pour les substances éligibles telles que le topiramate, le zonisamide ou le pérampanel.

1.5 Médicaments par voie rectale et parentérale pour la substitution d'antiépileptiques oraux

Si le traitement par voie orale peut déjà être repris moins de 24 heures après l'intervention chirurgicale, la brève interruption dans la prise des comprimés le jour de l'opération peut être compensée par l'administration supplémentaire d'une dose unique par voie orale le soir précédant et suivant l'opération.

Lorsque le traitement à long terme par voie orale doit être interrompu pour une durée supérieure à 24 heures, p.ex. pour cause de jeûne précédant ou suivant une intervention chirurgicale, de vomissements fréquents ou d'une alimentation strictement parentérale, les médicaments de substitution par voie rectale ou parentérale suivants sont envisageables :

- substitution de la **carbamazépine** orale par: un **sirop à base de carbamazépine** par voie rectale (p. ex. au moyen d'une seringue pour sonde gastrique – pas de tube intestinal!), non dilué, dose de la CBZ rectale 1,5 à 2 fois plus élevée
- substitution du **clonazépam** (ou autres benzodiazépines) oral par: **clonazépam** ou **diazépam** par voie i.m. / i.v. ou **diazépam** par voie rectale (p. ex. Diazepam Desitin® tubes rectaux), ou lorazépam ou midazolam par voie i.v.
- substitution du **lacosamide, lévétiracétam, brivaracétam, valproate**, de la **phénytoïne** et du **phénobarbital** oral par: une dose identique par voie intraveineuse

- substitution de la **lamotrigine** orale par: administrer sous forme dissoute (comprimé orodispersible) par voie rectale, évent. augmenter la dose de 2x
- substitution du **lévétiracétam** oral par: dissous, par voie rectale, dose plus 30 %; lorsque le lévétiracétam par voie i.v. n'est pas possible
- substitution du **topiramate** et du **valproate** oral par: dissous, par voie rectale à la même dose
- substitution de l'**oxcarbazépine** par: **carbamazépine par voie rectale** à la dose de 1:1,5 (l'oxcarbazépine n'est pas résorbée par voie rectale)
- substitution de la **primidone** orale par: **phénobarbital** par voie i.m. / i.v. (250 mg de primidone sont équivalents à 50 mg de phénobarbital). Le phénobarbital peut être administré par voie rectale à la même dose que celle indiquée par voie orale
- **vigabatrine**: administration par voie rectale (dissous dans de l'eau) possible, dose de 0,5 à 1:1 par rapport à l'administration orale
- Pour tous les autres antiépileptiques: remplacer transitoirement par des benzodiazépines par voie i.v. (**diazépam, lorazépam, clonazépam, midazolam**) ou par voie rectale (**diazépam**) et poursuivre l'administration dès que possible.



Pour calculer la dose de ces options de substitution, tenir compte de l'élimination accrue consécutive aux volumes de perfusion (plus élevés).

1.6 Prémédication et anesthésie en vue d'interventions diagnostiques et chirurgicales

Pour la sédation de base, la prémédication et l'induction parentérale de la narcose, utiliser si possible des benzodiazépines, p.ex. :

- oral : **clobazam, clonazépam, diazépam, flunitrazépam, lorazépam, midazolam** ou **nitrazépam**
- buccal : **lorazépam** ou **midazolam**
- rectal : **diazépam** en suppositoires ou en solution
- i.m. : **clonazépam, diazépam, flunitrazépam** ou **midazolam**
- i.v. : **clonazépam, diazépam, flunitrazépam** ou **midazolam** pour l'induction de l'anesthésie



2. Traitement médicamenteux à long terme

2.1 Directives thérapeutiques générales

2.1.1 Diagnostic – Indication de traitement

- Le diagnostic d'épilepsie doit être certain. Exclure des crises convulsives cérébrales ou extracérébrales d'origine non épileptique (p.ex. spasmes respiratoires du sanglot; syncopes; troubles du rythme cardiaque [p.ex. syndrome du QT long]; crises narcoleptiques; parasomnies [p.ex. terreur nocturne]; troubles de la mobilité paroxysmaux; crises dissociatives).
- En cas de crises épileptiques, il faut absolument prêter attention aux:
 - crises provoquées, p.ex. convulsions fébriles ou convulsions symptomatiques aiguës dans le cadre de déséquilibres métaboliques pouvant être corrigés, p.ex. l'hypocalcémie et l'hypoglycémie
 - pathologies cérébrales évolutives, locales ou diffuses, p.ex. tumeur cérébrale.
- Lors de crises convulsives symptomatiques aiguës et en présence d'une constellation prédisposant à l'épilepsie, un traitement d'une durée limitée à quelques mois peut s'avérer pertinent dans des cas particuliers.
- Ne traiter que les épilepsies manifestes cliniquement. Les tracés d'EEG typiques de l'épilepsie, sans crises convulsives manifestes, ne constituent généralement pas une indication absolue de traitement médicamenteux à long terme

(exceptions importantes: état de pointes-ondes continues pendant le sommeil [POCS], syndrome de Landau-Kleffner). Néanmoins une telle constellation est inhabituelle et peut donner lieu à la réalisation d'un vidéo-EEG de longue durée p.ex., afin de déceler des crises inaperçues, devant être traitées.

- Toujours faire appel à un ou une neuropédiatre ou un ou une neurologue ayant de l'expérience dans la prise en charge de l'épilepsie en début de traitement et à l'apparition de problèmes/complications par la suite.

2.1.2 Motivation des patients

- Donner des informations complètes aux patients et à leur famille sur la nécessité de prendre les médicaments régulièrement ainsi que sur l'objectif thérapeutique et les risques associés.
- Pas de traitement contre la volonté du patient ou de la patiente (mais documentation correspondante importante).

2.1.3 Objectifs thérapeutiques

- Absence de crises sans limitation de la capacité physique et psychique.
- Participation scolaire, professionnelle et sociale sans restriction.
- Chez les enfants, base stable pour la poursuite du développement social, émotionnel et cognitif.

2.1.4 Monothérapie – Polythérapie

- Respecter le schéma thérapeutique de manière systématique – éviter les expérimentations non ciblées.
- Administrer initialement un seul antiépileptique (= monothérapie initiale) et épuiser ses possibilités, év. jusqu'à la limite de la tolérance clinique, qui ne doit pas forcément correspondre à la limite supérieure de l'intervalle thérapeutique des taux sanguins.
- Avant d'évaluer l'efficacité, attendre que l'état d'équilibre de la dose finale soit atteint (voir p. 72 ss); en cas d'efficacité insuffisante, attendre une éventuelle réponse retardée (parfois au bout de 4 à 6 semaines seulement; ceci concerne en particulier le valproate et tous les antiépileptiques dont l'état d'équilibre plasmatique n'est atteint qu'après plusieurs semaines en raison d'une longue demi-vie, p.ex. le topiramate, le zonisamide ou le pérampanel), pour autant que la fréquence des crises le permette.
- Si le médicament utilisé initialement ne permet pas d'atteindre le succès escompté, essayer une « monothérapie alternative » dans la mesure du possible.
- En l'absence de crises sous traitement combiné, celui-ci peut être poursuivi éventuellement, si la tolérance est parfaite.
- Lorsqu'une polythérapie est requise, se limiter à 2 ou 3 antiépileptiques au maximum.



- Arrêter progressivement les médicaments qui se sont avérés inefficaces.
- Au cours du traitement à long terme, notamment en l'absence de crises, empêcher les changements de génériques sans raison valable.

2.1.5 Instauration du traitement et surveillance

- En règle générale, augmentation progressive de la dose.
- Limiter le nombre de doses individuelles par jour (p.ex. en utilisant des préparations à libération prolongée).
- Prise des médicaments généralement pendant ou juste après les repas, ou alors avec assez d'eau, mais en tout cas à des heures similaires et dans des conditions semblables.
- Tenir un calendrier des crises (disponible p.ex. auprès de la Ligue suisse contre l'Epilepsie, www.epi.ch ou de Desitin Pharma GmbH, www.desitin.ch).
- Prier les patients d'utiliser un pilulier hebdomadaire.
- Recourir à des moyens modernes tels que le smartphone pour améliorer l'adhésion au traitement.



Traitement médicamenteux à long terme

- Convoquer les patients à des contrôles réguliers, même en cas de résultat thérapeutique satisfaisant (généralement une à deux fois, voire trois fois par an, voir p. 102–103).

2.1.6 Mesure des taux sanguins des antiépileptiques

- Les mesures des taux sanguins sont surtout indiquées pour l'évaluation des réserves posologiques, la détection d'intoxications, la saisie d'interactions (voir p. 124–125) et les fluctuations des concentrations sanguines (p.ex. auto-induction d'un médicament, grossesse, maladies intercurrentes) ainsi que pour l'appréciation de l'adhésion au traitement.
- Mesure de la fraction libre, non liée aux protéines plasmatiques, spécialement en cas de grossesse, d'affections hépatiques et rénales, d'hypo- et de dysprotéinémie ainsi que lors d'adjonction de valproate à la phénytoïne (déplacement de la phénytoïne de sa liaison aux protéines par le valproate → augmentation de la fraction libre de phénytoïne sans modification de la concentration totale → danger de surdosage/d'intoxication).
- Le cas échéant, détermination de métabolites tels que le carbamazépine-époxyde, qui peuvent augmenter en cas d'associations (p.ex. lors de la substitution de lévétiracétam par le brivaracétam).
- En règle générale, n'effectuer la prise de sang qu'après avoir atteint l'état d'équilibre (voir p. 72 ss).

- Une seule prise de sang par jour, le matin avant de prendre les comprimés ou juste après une récurrence de crise ou – en cas de traitement par des antiépileptiques à courte demi-vie – au moment du pic de résorption attendu. Autrement tout au moins aux mêmes horaires.
- En ce qui concerne les antiépileptiques à courte demi-vie, des prises de sang répétées au cours de la journée (profil journalier) permettent d’apprécier plus précisément la réserve posologique et de détecter des pics de taux sanguins toxiques ; ceci concerne particulièrement le valproate non retardé (3 taux sanguins au minimum), les préparations standard de carbamazépine et la primidone.
- En matière de stratégie thérapeutique, dans l’état actuel des connaissances, il est généralement possible de renoncer à déterminer les taux sanguins des substances suivantes : benzodiazépines, brivaracétam, cannabidiol, cénobamate, fenfluramine, gabapentine, lévétiracétam, pérampandol, prégabaline, rufinamide, stiripentol, tiagabine, topiramate, vigabatrine et zonisamide, en raison de la corrélation inexistante ou (pas encore) connue avec l’effet antiépileptique et les effets indésirables cliniques. L’analyse individuelle visant à détecter des effets d’interaction constitue une exception. Il en va de même pour le sultiame : dans ce cas, c’est le signe clinique de l’hyperpnée qui indique de manière assez fiable que la limite supérieure de l’intervalle thérapeutique a été atteinte ou dépassée. La mesure des taux sanguins peut être tout à fait pertinente pour déterminer l’intervalle de référence individuel.



Traitement médicamenteux à long terme

- Les taux sanguins n'ont un sens et une utilité que dans le cadre d'une évaluation conjointe des résultats avec le tableau clinique. L'intervalle thérapeutique ainsi nommé est soumis à des fluctuations individuelles.
- Un taux sanguin bas, conduisant à l'absence de crise convulsive, n'est pas « sous-thérapeutique » ou sans effet. En règle générale, un taux sanguin « toxique » n'impose une réduction posologique qu'en présence d'une suspicion clinique d'intolérance ou de surdosage. Mais il existe quelques exceptions, comme p.ex. la phénytoïne, qui peut déployer également des effets toxiques progressifs en cas de taux sanguins durablement élevés, de plus de 20 mg/l pour la concentration totale et 2,2 mg/l pour la fraction libre.

2.1.7 Durée du traitement

- En règle générale, l'absence de crises convulsives pendant une durée de 2 à 5 ans (selon la forme d'épilepsie) est la condition requise pour une tentative d'arrêt du traitement prudente et progressive ; après une chirurgie de l'épilepsie, un an suffit.
- Le taux de récurrence pendant ou après l'arrêt du traitement varie selon la forme d'épilepsie de 2 % (taux de rechute chez les adultes après une épilepsie rolandique bénigne pédiatrique) à 85 % (épilepsie de grand mal du réveil juvénile en rapport avec le style de vie), en moyenne 25 % chez les enfants et 35 à 40 % à l'âge adulte.

- En cas d'épilepsies idiopathiques généralisées – le cas échéant – préférer l'arrêt du traitement avant l'âge de 18 ans, car le rapport bénéfices/risques (permis de conduire, choix professionnel, besoin de mobilité) est susceptible par la suite de se dégrader considérablement en cas de crises convulsives récidivantes.
- Le meilleur pronostic à long terme (soit l'absence de crises sans traitement) est observé pour les épilepsies focales autolimitantes (p.ex. épilepsie rolandique, syndrome de Panayiotopoulos) et pour une partie des épilepsies idiopathiques généralisées (p.ex. absences épileptiques de l'enfant). Cependant, en particulier l'épilepsie myoclonique juvénile et l'épilepsie de grand mal du réveil pourraient requérir, en raison du risque de récurrence élevé (après l'arrêt des antiépileptiques), une dose d'entretien pendant de nombreuses années, voire à vie. Tentative d'arrêt après information exhaustive et bien documentée sur les conséquences potentielles d'une récurrence. Les personnes aptes à la conduite et en possession d'un permis de conduire du groupe 3 doivent être informées qu'il est nécessaire de renoncer à conduire pendant une période de trois mois.

2.1.8 Pharmacorésistance – Cas problématiques

- En cas de diagnostic de l'épilepsie incertain, d'absence de classification des crises et du syndrome épileptique, de pharmacorésistance, de problèmes psychiatriques et psychosociaux, adresser le patient ou la patiente à un expert ou une experte disposant d'une formation approfondie dans le domaine de l'épilepsie.

- On parle de pharmaco-résistance après l'échec de deux tentatives thérapeutiques par des médicaments adaptés, administrés à une posologie suffisante et pendant une période adéquate. En cas de pharmaco-résistance avérée : envisager le recours à une chirurgie de l'épilepsie. Condition : diagnostic préchirurgical suffisant dans des établissements spécialisés à cet effet. Si la chirurgie de l'épilepsie est exclue, envisager une stimulation du nerf vague ou un procédé similaire (p.ex. stimulation cérébrale profonde). En alternative, envisager également une thérapie nutritionnelle cétogène. Prêter attention aux études thérapeutiques cliniques portant sur de nouveaux antiépileptiques et à la littérature relative à de nouveaux procédés thérapeutiques complémentaires et éventuellement personnalisés en cas d'épilepsies génétiques.

2.1.9 Mesures d'appui

- Style de vie bien réglé (spécialement important pour les épilepsies idiopathiques généralisées) :
 - éviter le manque de sommeil excessif et les rythmes de veille-sommeil trop irréguliers
 - pas de consommation excessive d'alcool.
- Soutien médical également en cas de problèmes médico-sociaux (école, profession, famille, loisirs, aptitude à la conduite, permis de conduire, service militaire, assurances, etc.). Mais la qualité du traitement doit supporter les contraintes quotidiennes « normales ».



- Éviter la surprotection et les mesures conduisant à l'invalidité sociale par un scénario d'interdits exagéré.

2.1.10 Sources d'information pour les patients/patientes et leurs familles


- Ligue suisse contre l'Epilepsie
Seefeldstrasse 84, 8008 Zurich, www.epi.ch
- Association suisse de l'Epilepsie
Seefeldstrasse 84, 8008 Zurich, www.epi-suisse.ch
- Schweizerische Epilepsie-Stiftung
Bleulerstrasse 60, 8008 Zurich, www.swissepi.ch
- Fondation Eclipse
Avenue de Rumine 2, 1005 Lausanne, www.epi-eclipse.ch
- SeSi, Società Epilettica della Svizzera Italiana
Via Ghiringhelli 6a, 6500 Bellinzona, www.sesi.ch
- Institution de Lavigny
Route du Vignoble 60, 1175 Lavigny, www.ilavigny.ch

2.2 Situations thérapeutiques particulières

2.2.1 Antiépileptiques et interactions

Les interactions des antiépileptiques entre eux peuvent se produire réciproquement et ne sont pas toujours prévisibles (importance des contrôles de taux sanguins pendant les traitements combinés !). Le tableau à la p. 124–125 vous donne un aperçu des interactions les plus fréquentes (abréviations des génériques voir p. 131):

- Associé au PB, le VPA agit comme un inhibiteur (attention : intoxication de PB par l'addition de PB/PRM au VPA, aussi comme effet tardif); associé à la CBZ, le VPA inhibe la dégradation du métabolite CBZ-époxyde, entraînant ainsi un surdosage de CBZ-époxyde, par ailleurs plus marqué lors de l'addition de CBZ au VPA que l'inverse. Attention : effet inhibiteur (et toxique-allergique !) particulièrement marqué lors de l'association de valproate et de LTG ; par conséquent, dosage progressif particulièrement lent de la LTG en cas de coadministration avec le VPA (voir p. 88–89)! Le VPA peut augmenter la concentration de RUF.
- Initialement, le VPA peut déplacer la CBZ, et plus encore la PHT, de leur liaison aux protéines (attention : intoxication de PHT par la fraction libre de la PHT – sans augmentation de la concentration de PHT totale – lorsque le VPA est ajouté).
- Associée à la CBZ, la LTG – éventuellement aussi via une augmentation du CBZ-époxyde – peut entraîner des signes de surdosage de CBZ (vertiges, nausées, diplopie); dans ces



cas, une réduction de la dose de CBZ de 10 à 20 % est indiquée (év. en prévention, lorsque la posologie de CBZ se situe déjà dans la fourchette supérieure avant l'addition de LTG). Il n'est pas rare d'observer des interactions pharmacodynamiques en cas de co-administration de divers inhibiteurs des canaux sodiques (groupe de la carbamazépine, lamotrigine, lacosamide). En présence d'effets indésirables survenant dans le cadre d'un changement de traitement, la dose de la substance n'ayant pas été suffisamment efficace auparavant doit être réduite.

- Le TPM peut accroître occasionnellement la concentration de PHT. En association au VPA, il peut se produire un renforcement des effets indésirables dus au valproate, notamment l'encéphalopathie, principalement chez les enfants en bas âge.
- Le brome n'a pas d'interactions pharmacocinétiques. Les antiépileptiques sédatifs du système nerveux central, tels que PB/PRM, MSM, benzodiazépines et brome entraînent, au niveau pharmacodynamique, un renforcement réciproque des effets indésirables sur le système nerveux central (toxicité cumulative en cas d'association de ces antiépileptiques).
- Une combinaison de trois antiépileptiques ou plus peut entraîner une toxicité cumulative, même en cas de taux sanguins non toxiques situés dans le milieu ou le haut de l'intervalle thérapeutique, en raison de la charge médicamenteuse élevée.
- Les inducteurs enzymatiques (p.ex. PHT, CBZ, OXC) abaissent les taux de PER.

- Le BRV entraîne une élévation du CBZ-époxyde.
- Le CBD augmente le taux de clobazam et du métabolite N-desméthylclobazam. D'autres interactions dues à l'action inhibitrice sur diverses isoenzymes du CYP450 sont hautement probables.
- Le CNB augmente les concentrations sériques de phénytoïne, de phénobarbital et de N-desméthylclobazam, le métabolite principal du clobazam. Les concentrations sériques de lamotrigine et de carbamazépine peuvent chuter. À l'inverse, le taux de CNB ne diminue que d'à peine $\frac{1}{3}$ sous l'influence de la phénytoïne. D'autres interactions sont possibles, mais n'ont pas encore été suffisamment étudiées.

Interactions avec des médicaments autres que les antiépileptiques (Sélection d'interactions d'importance clinique)

Les antiacides

(hydroxydes d'aluminium et de magnésium, carbonate de calcium) peuvent abaisser les taux sanguins de PHT, tandis que la cimétidine et la famotidine élèvent ceux de PHT et de CBZ. La PHT élève à son tour le taux de cimétidine et diminue la résorption de sucralfate.

Médicaments antibactériens

Les antibiotiques macrolides – tout spécialement l'érythromycine – élèvent le taux de CBZ, év. de 2 à 3 fois (attention : intoxication de CBZ en cas d'administration orale ou, plus encore, intraveineuse

d'érythromycine); le taux de VPA lui aussi peut être augmenté par les antibiotiques macrolides. PB/PRM, PHT et CBZ peuvent diminuer de moitié le taux de doxycycline, mais pas celui d'autres tétracyclines. Le chloramphénicol et les sulfamides augmentent le taux de PHT; l'augmentation des taux de PHT, CBZ et PRM par l'isoniazide est particulièrement prononcée (danger d'intoxication); le PB abaisse le taux de chloramphénicol, PB/PRM peut renforcer la toxicité du triméthoprim; le taux de rifampicine peut diminuer sous PB et PHT; le méropénem peut abaisser le taux de VPA.

Antidépresseurs

L'imipramine, la trazodone et la viloxazine élèvent les taux de PHT et de CBZ. Les effets indésirables du lithium sont renforcés par la PHT et la CBZ. La dégradation du citalopram peut être inhibée par le STP. Dégradation plus marquée des NaSSA (p.ex. mirtazapine) et des tricycliques (p.ex. amitriptyline) sous inducteurs enzymatiques (p.ex. CBZ, PHT).

Antihistaminiques

La dégradation peut être inhibée par le STP.

Anticoagulants oraux

L'adjonction de CBZ et de PB/PRM diminue l'effet anticoagulant des dérivés de la coumarine et de la warfarine; à l'inverse l'arrêt de ces antiépileptiques peut conduire à un risque accru d'hémorragie (contrôles du temps de prothrombine!). L'effet des dérivés de la coumarine et de la warfarine est par contre renforcé par l'adjonction de VPA; l'addition de dérivés de la coumarine/warfarine peut élever le taux de PHT.

Antifongiques

La griséofulvine est mal résorbée sous PB; le fluconazole augmente le taux de PHT.

Antirhumatismaux

La phénylbutazone et ses dérivés peuvent élever le taux de PHT. L'acide acétylsalicylique (AAS) accroît le taux de VPA par déplacement de sa liaison aux protéines et renforce une prédisposition latente aux hémorragies liées au VPA (attention: diathèse hémorragique manifeste, p.ex. lors de l'administration de l'AAS comme antipyrétique!). PB, CBZ et PHT peuvent (notamment à une posologie élevée) multiplier les métabolites toxiques du paracétamol par induction enzymatique.

Bêtabloquants

La dégradation peut être inhibée par le STP.

Antagonistes du calcium

Le vérapamil et le diltiazem élèvent le taux de CBZ plus fortement que la flunarizine (cette interaction n'est pas connue pour la nifédipine).

Disulfirame

Le taux de PHT est élevé significativement par le disulfirame.

Immunosuppresseurs

Les taux de tacrolimus, cyclosporine et sirolimus peuvent être augmentés par le STP. Les inducteurs enzymatiques (p.ex. PHT, CBZ) abaissent la concentration d'évérolimus. Le cannabidiol augmente le taux d'évérolimus.



Médicaments cardiologiques

Les taux des antiarythmiques quinidine et disopyramide, ainsi que ceux de la digitoxine peuvent être abaissés par PB/PRM, CBZ et PHT (risque de concentration de digitoxine insuffisante !). Les taux de cisapride, d'halofantrine, de pimozide, de quinidine et de bédridil peuvent être augmentés par le STP.

Alcaloïdes de l'ergot de seigle

Les taux d'ergotamine et de dihydroergotamine peuvent augmenter fortement sous STP.

Neuroleptiques

L'halopéridol est dégradé plus rapidement en cas d'administration simultanée de CBZ, tout comme la clozapine associée à la PHT ; le taux de PHT peut être élevé par les neuroleptiques. Le STP augmente l'effet sédatif central de la chlorpromazine.

Inhibiteurs de la pompe à protons

La dégradation peut être inhibée par le STP.

Statines

La dégradation peut être inhibée par le STP.

Stéroïdes, hormones et vitamines

Les corticostéroïdes, les contraceptifs oraux, la vitamine D, mais aussi la vitamine B₆ (pyridoxine) et l'acide folique peuvent être dégradés plus rapidement par PB/PRM, PHT, CBZ et OXC et voir leur effet diminuer ainsi. Le STP inhibe la dégradation des stéroïdes oraux, notamment des contraceptifs. Par ailleurs, l'acide folique

peut diminuer la concentration plasmatique de la PHT. L'ACTH abaisse les taux sanguins de PB/PRM, CBZ et PHT, mais augmente celui de VPA. L'addition de danazol augmente fortement le taux de CBZ (attention : intoxication de CBZ !). Les contraceptifs peuvent abaisser significativement les taux sériques de LTG (jusqu'à 50 %). Le pérampanel diminue l'effet du lévonorgestrel (dans les préparations contraceptives combinées).

Stimulants

Le méthylphénidate peut affecter le métabolisme de la PHT et de PB/PRM et entraîner ainsi une augmentation de la concentration plasmatique de ces substances.

Théophylline et dérivés

Les taux de PHT et de CBZ sont abaissés par la théophylline et ses dérivés (danger d'intoxication par la PHT en cas d'arrêt); à l'inverse, les taux de théophylline sont diminués par PB/PRM, PHT et CBZ et augmentés par le STP. Des interactions entre le STP et la théophylline ou la caféine (CYP1A2) ne sont pas à exclure.

Virostatiques

L'aciclovir peut abaisser le taux de VPA.

Sédatifs centraux et alcool

PB/PRM et les benzodiazépines ainsi que, d'une manière générale, tous les antiépileptiques à effet sédatif ou causant à haute dose des vertiges et des troubles visuels, entraînent des interactions réciproques lorsqu'ils sont associés à des sédatifs centraux et à l'alcool.

Cytostatiques

Le cisplatine et – en association à d'autres cytotostatiques – la carbomustine abaissent significativement le taux de PHT; le PB et la PHT peuvent renforcer la toxicité du méthotrexate.

2.2.2 Contre-indications et intolérances

- Pas de benzodiazépines en cas de glaucome à angle fermé aigu et de myasthénie grave.
- Pas de carbamazépine en cas d'hypersensibilité aux antidépresseurs tricycliques.
- Un risque accru de réactions allergiques à divers antiépileptiques tels que la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la phénytoïne ou la lamotrigine a désormais été décrit pour plusieurs marqueurs génétiques HLA tels que HLA-B*1502, HLA-A*2402, HLA-A*3101, HLA-A*3303 ou HLA-B*3502.
- Pas de CBZ ni de PHT en cas de bloc AV. Pas d'ESL ni de LCM en cas de bloc AV de grade 2 ou 3. Surveiller étroitement les patients et les patientes sous OXC atteints de troubles de la conduction cardiaque établis. Surveiller étroitement les patients et les patientes sous LTG atteints du syndrome de Brugada.
- Pas de phénobarbital/primidone, phénytoïne, carbamazépine, valproate ni de clonazépam en cas de porphyrie hépatique (p.ex. porphyrie intermittente aiguë ou porphyrie cutanée tardive).

- Précaution avec le topiramate ou le zonisamide en cas de glaucome à angle fermé secondaire associé à une myopie.
- Veuillez accorder une précaution particulière et une surveillance des plus précises aux patients et patientes atteints de dépression ou de psychose, actuelle ou dans les antécédents, surtout lors de l'utilisation des substances suivantes : éthosuximide, sultiame, vigabatrine, topiramate, zonisamide, lévétiracétam, brivaracétam et pérampantel.
- Pour les mesures de précaution lors de l'utilisation de valproate (voir p. 59 ss) et d'ACTH ou de corticoïdes (voir p. 67 ss).

D'une manière générale, chez les personnes atteintes d'épilepsie, il convient...

(en raison d'un possible déclenchement de crises épileptiques)

- **d'utiliser avec prudence :**
antihistaminiques (p.ex. aussi à usage antiémétique), certains antidépresseurs tricycliques d'ancienne génération fortement dosés, chloroquine, desmopressine, antagonistes de la dopamine, gadopentétate (gadolinium [fréquence de provocation d'une crise env. 1:1000]), indométacine, interférons, isoniazide, anesthésiques locaux (lidocaïne, procaïne), méthohexital, neuroleptiques, propofol, piracétam, protiréline, prostaglandines, rétinoïdes, sympathomimétiques stimulants (fénétylline, méthylphénidate, pémoline), vasopressine, virostatiques (administré en perfusion i.v., l'aciclovir peut

provoquer des crises cérébrales!) et cytostatiques (chlorambucil, ifosfamide). Les antibiotiques bêta-lactame (pénicillines) n'exercent un effet prédisposant aux crises qu'à des posologies extrêmement élevées par voie i.v. ou intrathécale.

- **d'utiliser avec une prudence particulière :**
cisapride, sévoflurane, théophylline et ses dérivés (danger d'état de mal épileptique convulsif en cas de taux sanguins de théophylline élevés).
- **de ne pas utiliser, dans la mesure du possible :**
quinolones (inhibiteurs de gyrase), vermifuges à base de pipérazine, méfloquine.

2.2.3 Antiépileptiques et contraception

La contraception hormonale (« pilule ») est moins efficace lors de l'administration simultanée des substances suivantes : carbamazépine, acétate d'eslicarbazépine, oxcarbazépine, phénobarbital/primidone, phénytoïne, topiramate (à une dose > 200 mg/jour) et felbamate ; par conséquent, outre la « pilule », une méthode contraceptive complémentaire ou alternative, non hormonale, est indiquée. Récemment, cette question a également été discutée pour la lamotrigine. Mais les données disponibles ne sont pas suffisantes pour un avis définitif. Pour le pérampanel et le brivaracétam, tout comme pour le topiramate, une interaction ne devient cliniquement pertinente que dans une certaine gamme de dosage. Même faiblement dosé, le PER diminue la concentration de lévonorgestrel. À partir d'une dose de pérampanel de 12 mg/jour, la



Traitement médicamenteux à long terme

contraception ne peut plus être considérée comme sûre. Ceci est également valable pour le brivaracétam à raison de 400 mg par jour, équivalent toutefois au double de la dose quotidienne maximale recommandée. Aucune variation du taux d'éthinylestradiol n'a été constatée à une dose journalière de 100 mg de CNB. Les données disponibles à ce jour permettent cependant de conclure que la contraception hormonale peut être influencée de manière cliniquement pertinente par le CNB, étant donné qu'il s'agit d'un puissant inducteur du CYP3A4.

La survenue de saignements intermédiaires lors de l'administration simultanée de la « pilule » (dosage d'éthinylestradiol non inférieur à 50 µg, voire 80 µg) et d'antiépileptiques indique avec certitude que la protection hormonale est insuffisante. Mais une telle diminution de la sécurité contraceptive ne se produit pas obligatoirement lorsque, dans les préparations combinées, le dosage du progestatif est supérieur à la dose supprimant l'ovulation (sans administration simultanée d'œstrogènes). Par conséquent, la prise en continu d'un inhibiteur de l'ovulation faiblement dosé, à forte composante progestative, peut aussi être conseillée pour prévenir une grossesse.

Il est recommandé de consulter la ou le gynécologue sur les méthodes contraceptives complémentaires ou alternatives à la « pilule ».

La « pilule » n'entraîne généralement pas d'aggravation de l'épilepsie (exception: abaissement de la concentration de LTG sous l'influence des contraceptifs hormonaux). Chez les patientes sous LTG, l'influence sur la concentration sérique peut être atténuée par le recours à des substances basées principalement sur les

progestatifs. L'utilisation sûre et sans interactions d'un DIU à base d'hormones (p.ex. Mirena®), généralement envisageable même chez les jeunes filles, a fait ses preuves.

2.2.4 Désir d'enfant et grossesse

Les aspects suivants doivent être pris en considération

Avant une grossesse planifiée

Sur la base de publications récentes portant sur la tératogénicité du VPA, ce thème occupe une place de premier plan dans la planification du traitement médicamenteux de l'épilepsie et le conseil. La tératogénicité des antiépileptiques est saisie depuis longtemps dans plusieurs registres de grossesse. Une étude de population danoise*, portant sur un total de 837 795 naissances vivantes, a décrit un taux de malformations (p.ex. fente palatine, hypospadias, spina bifida) de 2,4 % dans la population normale et de 3,2 % après l'exposition prénatale à des antiépileptiques récents. La dernière publication du Registre européen des grossesses EURAP a apporté des données essentielles sur la tératogénicité en cas de monothérapie. En résumé, selon cette dernière, la probabilité moyenne de malformations importantes pour tous les domaines posologiques est de : 2,9 % pour la lamotrigine, 5,5 % pour la carbamazépine, 10,3 % pour l'acide valproïque, 2,8 % pour le lévétiracétam, 3,0 % pour l'oxcarbazépine, 6,5 % pour le phénobarbital, 3,9 % pour le topiramate et 6,4 % pour la phénytoïne. Une augmentation du risque dose-dépendante a été observée sous lamotrigine, carbamazépine, acide valproïque et phénobarbital.

* Elkjær LS et al., JAMA Neurol. 2018 Jun 1;75(6):663-671.
doi: 10.1001/jamaneurol.2017.5035



Traitement médicamenteux à long terme

Une trop faible concentration sérique d'acide folique pourrait avoir un effet défavorable additionnel sur le développement d'anomalies du tube neural. Par conséquent, une administration préventive d'acide folique doit débiter si possible bien avant la grossesse et se poursuivre pendant le premier trimestre, à la posologie de 5 mg d'acide folique par jour. L'indication d'une prophylaxie permanente par l'acide folique chez les femmes en âge de procréer doit encore faire l'objet de plus amples analyses. Les petites malformations (nommées anomalies mineures – p.ex. anomalies du pavillon de l'oreille, épicanthus, hypoplasies des ongles et des phalanges terminales, masse corporelle diminuée) sont plus nombreuses que les grandes, mais ne sont généralement plus perçues comme gênantes jusqu'au début de l'âge scolaire.

Conseil spécialisé en épilepsie en cas de désir d'enfant : aborder activement ce sujet en temps utile. Limiter strictement l'indication à la poursuite de la prise d'antiépileptiques, passer si possible d'une polythérapie à une monothérapie à la plus faible dose efficace et respecter le programme de prévention de la grossesse ainsi que les contre-indications au valproate (infra); répartir le traitement sur plusieurs doses quotidiennes (généralement trois); en cas d'administration de valproate en prévention des crises tonico-cloniques bilatérales, informer la patiente en détail et tenter de réduire la dose ou le remplacer éventuellement par le lévétiracétam ou la LTG. Pour évaluer le risque d'effets indésirables tératogènes, il est recommandé de consulter les registres de grossesse tenus actuellement et les publications correspondantes. Le risque tératogène élevé de l'association de VPA et de LTG semble assuré. Une grossesse ne devrait donc en



aucun cas se produire aussi longtemps que la substitution complète n'est pas encore achevée.

Le risque de malformations augmente avec la dose et le nombre d'antiépileptiques pris simultanément. Cependant, pour le lévétiracétam, l'oxcarbazépine, la phénytoïne et le topiramate pris en monothérapie, aucune dépendance de la dose n'a été mise en évidence.

2.2.5 Contre-indication : acide valproïque chez les femmes en âge de procréer ou enceintes

Le valproate est associé à un risque dose-dépendant d'anomalies chez le nouveau-né, qu'il soit administré seul ou en association à d'autres médicaments. Les données indiquent que la prise de valproate pour le traitement de l'épilepsie en association à d'autres médicaments présente un risque d'anomalies chez le nouveau-né plus élevé que si le valproate est pris seul.

Le risque de malformations congénitales est de 10 % env., alors que des études menées chez des enfants en âge préscolaire, ayant été exposés au valproate pendant la grossesse, ont montré des retards de développement touchant jusqu'à 30 à 40 % des jeunes enfants. Par exemple, ils ont commencé à parler et à marcher plus tard, présentent des facultés intellectuelles limitées, une moindre compétence linguistique et souffrent de problèmes de mémoire.

Le quotient intellectuel (QI), mesuré dans le cadre d'une étude chez des enfants âgés de 6 ans, exposés au valproate pendant la



Traitement médicamenteux à long terme

grossesse, a été en moyenne de 7 à 10 points inférieur au QI d'enfants exposés à d'autres antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne ou lamotrigine). L'étude danoise déjà mentionnée fait en outre craindre que, même chez les adolescents, la performance cognitive soit plus mauvaise que chez les enfants nés de mères ayant pris d'autres antiépileptiques pendant la grossesse.

Les données disponibles montrent que les enfants ayant été exposés au valproate pendant la gestation présentent un risque accru de troubles du spectre autistique (env. 3 fois plus élevé) et d'autisme pendant l'enfance (env. 5 fois plus élevé), par rapport à la population générale étudiée.

Des données limitées suggèrent que les enfants exposés au valproate pendant la grossesse ont une probabilité accrue de développer les symptômes d'un trouble de déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH). En ce qui concerne la posologie, il ressort des conclusions de cette étude que seules des doses d'acide valproïque de 1000 mg et plus étaient responsables de l'effet négatif du valproate. Mais, l'étude de population menée au Danemark a désormais remis en question précisément et catégoriquement la dose-dépendance des effets négatifs du VPA sur la cognition, postulée jusqu'ici. Les enfants dont les mères avaient pris du VPA pendant la grossesse ont obtenu des résultats significativement plus mauvais, tant dans les tests de langue que dans ceux d'aptitude mathématique, que les enfants dont les mères n'avaient pas pris d'antiépileptiques, mais également par rapport aux enfants dont les mères avaient été traitées par la LTG. Ce phénomène était dose-indépendant. Sur la base des données disponibles, il n'est



donc pas possible de conclure à une dose seuil en dessous de laquelle il n'y aurait pas de risque d'effets négatifs du valproate. La tératogénicité accrue du VPA, démontrable, et son influence négative sur le développement cognitif de l'enfant à naître a conduit l'Agence européenne des médicaments (EMA) à recommander explicitement (EMA, 21.11.2014) de limiter l'administration de VPA aux seules patientes chez lesquelles il est incontournable.

Pour ces raisons :

- Le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse, excepté si aucun traitement alternatif adapté n'est disponible.
- Le valproate est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer, sauf si les conditions du programme de prévention de la grossesse (voir p. 2) sont respectées.

Au cas où, en dépit des risques connus du valproate pendant la grossesse et après un examen minutieux des traitements alternatifs, une femme enceinte (ou prévoyant une grossesse) doit exceptionnellement recevoir du valproate pour le traitement de l'épilepsie :

- Toutes les posologies comportent un risque. Toutefois, le risque de malformations congénitales et de troubles du développement est plus important à fortes doses. La plus faible dose efficace est à utiliser et la dose quotidienne de valproate est à fractionner en plusieurs petites doses, réparties au cours de la journée.

Traitement médicamenteux à long terme

- L'administration d'une formulation à libération prolongée est éventuellement préférable à d'autres formes pharmaceutiques, afin d'éviter les pics de concentration plasmatique.
- Toutes les patientes exposées au valproate pendant la grossesse doivent être adressées, avec leur partenaire, à un spécialiste expérimenté en toxicologie embryonnaire ou en médecine périnatale, afin qu'il puisse évaluer les effets de l'exposition pendant la grossesse et informer le couple en conséquence.

En cas de survenue d'une grossesse, les risques liés à la poursuite du traitement doivent être évalués par rapport à une éventuelle aggravation des crises en cas d'arrêt du traitement. Mais si un changement est toutefois souhaité, notamment en regard de possibles limitations cognitives de l'enfant, seuls des antiépileptiques dont l'action est rapide et fiable, tels que le phénobarbital ou le lévétiracétam, doivent être envisagés.

Pour minimiser les risques, Swissmedic met à disposition sur son site Internet (www.swissmedic.ch) de la documentation à l'intention des professionnels et des patientes, ainsi qu'un formulaire pour confirmer avoir reçu l'information sur les risques.

Les risques liés à la prise de valproate chez l'homme en âge de procréer ne peuvent pas encore être évalués de manière définitive. Par conséquent, avant de l'administrer dans ce groupe de patients, l'état actuel des connaissances scientifiques doit

toujours être analysé à l'aide d'informations scientifiques récentes et/ou d'informations des autorités.

En cas de grossesse

En cas de grossesse non planifiée, ne pas arrêter les antiépileptiques (l'arrêt lors de la confirmation de la grossesse est peu judicieux, car le risque de trouble de l'organogenèse est maximal pendant les premières semaines de grossesse), réévaluer la dose, contrôler les taux plasmatiques (év. aussi la fraction libre). Fractionner la prise de valproate en 3 doses au minimum, passer si possible à une préparation à libération prolongée (afin d'éviter les pics de concentration plasmatique). Si une grossesse est confirmée dans les toutes premières semaines, envisager év. de passer de l'acide valproïque au lévétiracétam p. ex. Informer et conseiller la femme enceinte sur la nécessité et les risques du traitement antiépileptique, ainsi que sur l'option du diagnostic prénatal.

En accord avec la patiente, tenter de coopérer avec la ou le gynécologue traitant.

La grossesse entraîne rarement une aggravation de l'épilepsie, mais toute grossesse doit malgré tout également faire l'objet de contrôles épileptologiques.

L'état de mal convulsif est une complication rare chez les femmes enceintes atteintes d'épilepsie (0,5 à 1 %).

La plupart du temps un abaissement des concentrations plasmatiques des antiépileptiques est observée. Mais une augmentation

de la dose n'est requise que lors de crises récidivantes, exceptionnellement aussi en cas d'accroissement marqué des potentiels typiques de l'épilepsie dans l'EEG (attention : surdosage après la grossesse !).

Alors que la nette réduction des taux de lévétiracétam et d'oxcarbazépine n'entraîne généralement aucune complication, la lamotrigine constitue un cas particulier. Ici, un abaissement de la concentration sérique jusqu'au quart de la valeur initiale, précisément dans des cas d'épilepsies déjà actives, est susceptible d'aggraver significativement la situation de crises, de sorte qu'il peut devenir nécessaire d'augmenter la posologie jusqu'au double de la dose initiale. Afin de prévenir des intoxications dans la période du post-partum, il est absolument essentiel de revenir à la dose initiale en une seule fois, immédiatement après l'accouchement.

La femme enceinte atteinte d'épilepsie ne présente pas de risque accru de prééclampsie, de contractions prématurées, d'anomalies de la présentation de l'enfant, de fausse couche ou d'accouchement prématuré.

L'accouchement à l'hôpital est indiqué dans tous les cas, aussi en regard d'éventuelles complications néonatales. Le risque de crise convulsive est du moins accru significativement pendant le péri-partum.

En cas d'accouchement prolongé, la prise orale des antiépileptiques ne doit pas être omise. Aborder cette éventualité avant l'accouchement. D'après notre expérience, en cas d'accouchement

prolongé, l'utilisation préventive de 5 à 10 mg de clobazam (Urbanyl®) toutes les 12 heures pendant le péri-partum a fait ses preuves pour la prévention des crises, sans influencer négativement le déroulement de l'accouchement, mais il faut être attentif à une éventuelle dépression respiratoire transitoire du nouveau-né.

L'administration préventive de vitamine K à la mère, parfois recommandée pendant les 2 à 4 dernières semaines de grossesse, augmente éventuellement le risque de thrombose. Recommandation du fabricant (Konakion® MM 10 mg, information professionnelle allemande, consultée le 12.08.2022): Prophylaxie par la vitamine K₁ pour les femmes enceintes sous antiépileptiques (inducteurs enzymatiques): 10 à 20 mg de vitamine K₁ par voie orale entre 48 heures et quelques heures avant l'accouchement. Une réduction significative du risque d'hémorragie n'a toutefois pas été démontrée dans la littérature scientifique; par conséquent, cette démarche est facultative.

2.2.6 Antiépileptiques, période néonatale et allaitement

Les nouveau-nés dont les mères ont reçu du phénobarbital, de la phénytoïne ou de la carbamazépine pendant la grossesse, présentent un **risque accru d'hémorragie**; aussi, il est impératif de leur **administrer de la vitamine K** (dose unique de 1 mg de Konakion® MM Paediatric, exceptionnellement i.m.). Cette démarche est à envisager également lors de l'administration d'antiépileptiques modernes, associés à une induction enzymatique.

Les antiépileptiques à effet sédatif (p.ex. carbamazépine et valproate à haute dose, phénobarbital/primidone, benzodiazépines et brome) pris pendant la grossesse peuvent entraîner chez le nouveau-né (év. mesurer les taux sanguins dans le sang du cordon ombilical) une **baisse de la vigilance** transitoire, accompagnée d'une **faiblesse de la succion** et/ou causer des **sympômes de sevrage**, pouvant durer 6 à 7 jours (irritabilité, cris, succion précipitée et tremblements, év. traitement par PB).

Les antiépileptiques passent dans le lait maternel, mais l'allaitement peut et doit généralement être poursuivi (sevrage plus doux de l'enfant). En présence d'une **somnolence anormale** et d'une **faiblesse de la succion** du nouveau-né, déterminer les taux plasmatiques chez l'enfant, voire aussi la concentration dans le lait maternel (il est alors important de déterminer également le taux de la fraction libre, non liée aux protéines); ensuite envisager de sevrer l'enfant; une prudence particulière s'impose en cas d'allaitement chez la mère traitée par PB/PRM fortement dosé, DZP, ESM ou brome.

Le manque de sommeil prédisposant aux crises, la mère doit veiller à dormir suffisamment même si elle allaite exclusivement au sein (il convient p.ex. la nuit de charger une autre personne de donner le lait tiré). Aborder ce sujet en temps utile, en particulier avec le futur père.

Considérer la mise en danger de l'enfant par une éventuelle crise de la mère (p.ex. allaiter en position assise; changer les couches sur un support de protection à même le sol; présence d'une autre personne pour les soins de l'enfant).

2.2.7 Vaccinations, prévention des infections et désensibilisation en cas d'épilepsie

De manière générale, l'existence d'une épilepsie ne représente pas une contre-indication aux vaccinations réglementaires stipulées par la STIKO (Commission permanente pour la vaccination, *Ständige Impfkommision*, Allemagne), bien que de rares crises puissent être déclenchées par la réaction au vaccin. La prudence est recommandée en cas d'épilepsie d'apparition récente (notamment chez le nourrisson), tant qu'il n'a pas été possible de la classer (et év. d'en déterminer la cause).

Des réactions fébriles au vaccin peuvent favoriser la survenue d'une crise, raison pour laquelle la prise prophylactique d'antipyrétiques le jour de l'administration d'un vaccin inactivé peut être envisagée chez les enfants atteints d'épilepsie. Ne pas hésiter à y recourir en grandes quantités en cas d'augmentation de la température entre le 7^e et le 12^e jour suivant l'administration d'un vaccin vivant. Il est éventuellement possible d'utiliser transitoirement des benzodiazépines en cas d'antécédents de risque d'états fébriles. Il n'y pas d'éléments indiquant un risque accru en cas de vaccinations contre la COVID-19. Mais les risques ne peuvent pas être exclus dans des cas particuliers.

L'avis de la Ligue suisse contre l'Épilepsie à ce sujet est le suivant (consulté le 12.08.2022):

« De manière générale : Même protection vaccinale que pour les personnes sans épilepsie. Ceci concerne en principe aussi les enfants, mais une prévention de la fièvre est recommandée pour

certaines vaccinations, p.ex. le triple vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche, dénommé aussi vaccin DiTePer. Seules quelques rares formes d'épilepsie requièrent parfois l'hospitalisation des enfants pendant quelques jours pour la vaccination. »

Préparations d'immunoglobulines homologues et antisérums hétérologues

Utilisation sans problème en cas d'épilepsie.

Désensibilisation

En soi, les épilepsies ne constituent pas une contre-indication à un traitement désensibilisant, mais celui-ci doit être réalisé en collaboration étroite entre l'allergologue et l'épileptologue et subir év. des modifications (dosage de l'allergène plus faible, intervalle de temps allongé).

2.3 Prise d'antiépileptiques et voyages lointains

Les compagnies aériennes apprécient différemment l'aptitude à voyager en avion et ont donc défini des conditions souvent divergentes. Il est vivement conseillé de bien se renseigner avant le voyage, afin d'éviter d'éventuelles demandes d'indemnisation (atterrissage d'urgence).

Voyage vers l'ouest

- Prise du médicament 3 fois :
poursuivre avec une prise toutes les 8 heures environ.
- Prise du médicament 1 ou 2 fois :
 - Prolongation de la journée < 3 heures :
posologie inchangée, ajuster les horaires.

- Prolongation de la journée de 3 à 6 heures : à l'arrivée, prendre $\frac{1}{4}$ de la dose quotidienne en supplément.
- Prolongation de la journée > 6 heures : à l'arrivée, prendre $\frac{1}{2}$ de la dose quotidienne en supplément.

Voyage vers l'est

- Raccourcissement de la journée < 3 heures : posologie inchangée, ajuster les horaires.
- Raccourcissement de la journée de 3 à 6 heures : prendre la moitié de la prochaine dose (selon heure locale)*.
- Raccourcissement de la journée > 6 heures : prendre un quart de la prochaine dose (selon heure locale)*.

* Valable quel que soit le nombre de prises.

2.4 Surveillance spéciale en cas de traitement à long terme par le valproate

Conformément aux recommandations de 1995, révisées en 2011, du Königsteiner Arbeitskreises für Epileptologie

A. Surveillance chez l'enfant

En raison du risque d'une complication certes rare mais potentiellement fatale du traitement par le valproate, il est nécessaire :

- de poser l'indication au traitement par le VPA de manière stricte et
- de respecter les remarques et recommandations spéciales portant sur la première utilisation du VPA et la surveillance thérapeutique.

2.4.1 Indices de l'anamnèse pour une prudence particulière lors de l'emploi de VPA

Antécédents familiaux

Décès d'origine inconnue pendant l'enfance; états de crises inexplicables, accompagnés de fièvre et de trouble de la conscience; hépatopathies familiales; maladies métaboliques familiales; troubles hémorragiques ou de la coagulation d'importance clinique.

Antécédents personnels

Hépatopathie ou affection du pancréas (non endocrinienne) aiguë ou chronique; maladies métaboliques avec possible atteinte hépatique et/ou pancréatique; signes de troubles de la fonction hépatique et/pancréatique ou de la coagulation.

En regard de la maladie actuelle

Polyhandicap d'étiologie non expliquée; âge inférieur à 2 ans; traitement par plus d'un autre antiépileptique (autre le valproate); épilepsie due à un processus évolutif avec suspicion de trouble métabolique – notamment dans le domaine de la bêta-oxydation, des pathologies mitochondriales (syndrome d'Alpers), des affections peroxysomales et des déficits du cycle de l'urée.

Antécédents familiaux

Décès sous valproate dans la parenté (ligne directe).

2.4.2 Mesures à prendre avant l'instauration d'un traitement par le VPA

Outre les limitations de l'utilisation du VPA chez les filles et les femmes en âge de procréer (voir p. 49), ainsi que les explications générales concernant les avantages, les effets secondaires et les risques d'un traitement par VPA, des indications spéciales doivent être données au sujet des symptômes cliniques précoces d'un début d'intolérance au VPA : manque d'appétit, aversion récente contre des aliments habituels ou le valproate lui-même, nausées et vomissements, apathie, tendance aux œdèmes, aggravation de la situation de crises, tendance accrue aux saignements.

Examen clinique

Examen clinique complet de l'enfant – notamment à la recherche de troubles métaboliques, d'affections hépatiques ou pancréatiques et de troubles de la coagulation.

Analyses de laboratoire

Hémogramme et thrombocytes, paramètres de la coagulation (temps de prothrombine = Quicktest (INR), temps partiel de thromboplastine = PTT, fibrinogène plasmatique), alpha-amylase sanguine et paramètres hépatiques (bilirubine totale, ASAT, ALAT, Gamma-GT). Chez les enfants présentant un trouble du développement associé et/ou des symptômes neurologiques (p.ex. ataxie), notamment progressifs, il convient d'exclure si possible la présence de déficits métaboliques (p.ex. troubles de la dégradation des acides aminés, des acides organiques et des acides gras, pathologies mitochondriales, déficits du cycle de l'urée) (au cas où les investigations



Traitement médicamenteux à long terme

pertinentes n'auraient pas déjà été entreprises dans le cadre du diagnostic étiologique, év. réaliser les contrôles de dépistage suivants: lactate, ammoniac, acide urique, glucose et analyse des gaz sanguins, acides aminés, acides organiques, acétone et pH urinaire).

2.4.3 Recommandations pour l'accompagnement et la surveillance après l'instauration du traitement

Surveillance clinique

La surveillance clinique de l'enfant doit être assurée en premier lieu par l'observation des parents (informés !) ou d'autres personnes de référence, avec rapport au médecin traitant ; les contrôles médicaux viennent en seconde ligne. Moins les parents/personnes de référence sont fiables et plus les contrôles médicaux doivent avoir lieu fréquemment. Le cas échéant, un contact personnel ou téléphonique étroit entre le médecin et les parents/personnes de référence peut être nécessaire pendant les premières semaines et mois du traitement.

La surveillance de l'enfant doit s'intensifier en présence de fièvre (pour la plupart des complications sévères décrites à ce jour, il y avait une infection fébrile au moment de l'apparition des premiers symptômes suspects).

Contacts, examens de laboratoire*

Étant donné que les premiers symptômes d'une intolérance au VPA sont généralement d'ordre clinique (et détectables seulement plus

* Conformément aux recommandations de 1995, révisées en 2011, du Königsteiner Arbeitskreises für Epileptologie.

tard par les analyses chimiques de laboratoire), les recommandations suivantes sont valables pour la réalisation d'examens cliniques et de laboratoire après l'instauration du traitement par le VPA :

- Comme la fréquence maximale (60 à 70 %) des hépatopathies induites par le valproate, d'issue fatale, se situe entre la fin de la 4^e semaine et du 3^e mois de traitement, un contrôle clinique et de laboratoire, comprenant: hémogramme, ALAT, ASAT, bilirubine, amylase et paramètres de la coagulation (thrombocytes, PTT, Quick (INR), fibrinogène) doit avoir lieu au plus tard 3 mois après le début du traitement.
- Si l'évolution clinique se poursuit sans particularité, ces contrôles doivent être répétés 6 mois après le début du traitement.
- Par la suite, les contrôles cliniques et de laboratoire peuvent alors se dérouler selon le même calendrier que pour la surveillance avec des antiépileptiques standard.
- Démarche recommandée en vue d'une intervention chirurgicale: entretien approfondi avec les parents; examen clinique soigneux – à la recherche notamment de troubles de la coagulation; contrôle des paramètres de la coagulation, incluant le temps de saignement et des examens spéciaux de dépistage du syndrome de v.-Willebrand-Jürgens (protéines associées au facteur VIII: C, R-AG, cofacteur de la ristocétine).

- Avant, pendant ou après l'opération, prévention ou traitement par l'acétate de desmopressine (p.ex. Minirin® – attention : déclenchement de crise possible) ou par des facteurs de coagulation (concentré de facteur VIII) si nécessaire.

Les parents doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement le médecin s'ils observent des particularités dans l'évolution clinique ou des symptômes peu clairs/suspects – indépendamment des rendez-vous fixés pour les contrôles et les rapports. Dans des situations incertaines, l'hospitalisation est requise pour des examens approfondis et l'observation en continu ; dans cette phase notamment, la réalisation d'un EEG revêt une importance particulière : ralentissement de l'activité de base ? Augmentation de l'activité épileptique ?

À ce jour, il n'existe aucune méthode de dépistage qui signale en temps utile l'apparition d'une complication dangereuse ou fatale du traitement par le VPA et qui puisse alors la prévenir de manière fiable ; l'information complète et le conseil de l'enfant (selon l'âge et la faculté de compréhension) et/ou de ses parents sont donc d'autant plus importants au début d'un premier traitement par le VPA, de même que l'observation soigneuse de l'enfant dans son milieu familial.

B. Démarche à l'âge adulte

À l'âge adulte, le risque d'une complication thérapeutique dangereuse ou fatale est nettement plus faible que chez l'enfant, mais peut survenir également (notamment chez les personnes souffrant

d'un polyhandicap et/ou sous polythérapie). Par conséquent, il convient de respecter les mêmes mesures/contre-indications que chez les enfants (voir ci-dessus); il convient en outre de consigner les habitudes de consommation d'alcool.

Par sécurité, à l'âge adulte également, des renseignements spécifiques sur les symptômes cliniques précoces d'un début d'intolérance au VPA sont à transmettre et les examens de laboratoire mentionnés ci-dessus sont à effectuer avant d'instaurer le traitement.

Après le début du traitement, les examens de contrôle de la tolérance cliniques et de laboratoire se déroulent comme pour d'autres antiépileptiques standard (voir p. 102 ss) – si la tolérance est bonne.

Arrêt du traitement par le valproate

Une interruption immédiate du traitement par le VPA est à envisager en cas de :

- Trouble non explicable de l'état général
- Symptômes cliniques d'une affection hépatique ou pancréatique, ou d'une tendance hémorragique soudaine et importante
- Élévation des transaminases de plus de 2,5 fois (également en l'absence d'autres anomalies cliniques et biologiques)

- Légère élévation aiguë (1,5 à 2,5 fois la valeur supérieure de la normale) des enzymes hépatiques et infection fébrile aiguë concomitante
- Trouble important de la coagulation.

Lorsqu'une thérapie doit être interrompue de façon abrupte, le traitement antiépileptique peut être poursuivi dans la phase aiguë p. ex. par des benzodiazépines. Tous les médicaments potentiellement hépatotoxiques doivent être arrêtés simultanément.

En cas de suspicion suffisante de défaillance hépatique due au VPA, de pancréatite ou de trouble de la coagulation important, l'hospitalisation est impérative pour la poursuite du diagnostic et év. du traitement. En présence de signes de défaillance hépatique, l'hospitalisation dans un centre hépatologique est recommandée; une substitution précoce par la carnitine intraveineuse fortement dosée (Carnitene[®], 100 mg/kg PC en deux injections par jour) est indiquée. Par ailleurs, une alimentation parentérale avec du glucose à haute dose (8 à 12 g/kg PC/jour) et l'administration d'acétylcystéine (14 mg/kg PC par voie orale) est recommandée. Les perfusions de solutions contenant des lipides sont contre-indiquées.

2.5 Directives de traitement particulières et surveillance de la thérapie pour l'ACTH à libération prolongée et les corticoïdes

L'indication à ce traitement aux nombreux effets indésirables, généralement instauré en milieu hospitalier, est à poser de manière stricte. Outre **les préparations à base d'ACTH à libération prolongée** (p.ex. Synacthen® Depot), on utilise également les **corticoïdes** oraux (p.ex. la prednisolone ou la dexaméthasone).

Proposition de posologie initiale par jour (dose individuelle, tôt le matin) en cas de syndrome de West* :

- Prednisolone 40 à 60 mg/jour par voie orale : durée de 2 semaines + 2 semaines d'arrêt progressif
ACTH à libération prolongée (tétracosactide) : 40 UI i.m. pendant 2 semaines, tous les 2 jours + 2 semaines d'arrêt progressif avec la prednisolone orale.

Corticostéroïdes dans d'autres formes d'épilepsie

Fréquemment, le traitement pulsatile par des corticoïdes fortement dosés est utilisé en alternative à l'administration hormonale en continu – p.ex. : pendant 3 jours 20 mg/kg de (méthyl) prednisolone orale une fois par jour, suivi de 4 jours de pause (= 1 cycle hebdomadaire). Réaliser 4 cycles, ensuite év. allongement de l'intervalle à 2, puis 3 cycles hebdomadaires, avec un

* Pour les détails de la réalisation et de la surveillance du traitement stéroïdien dans le syndrome de West, consulter la directive de l'AWMF 022-022k_S3 (mise à jour 10/2014).



Traitement médicamenteux à long terme

arrêt progressif (les détails doivent absolument être discutés avec un épiléptologue expérimenté dans ce traitement). Les expériences faites jusqu'à présent suggèrent une meilleure tolérance de l'administration pulsatile, par rapport à la forme continue ; à l'heure actuelle, aucune affirmation définitive ne peut encore être faite sur l'efficacité.

Examens précédant l'instauration du traitement :

- EEG de veille et de sommeil
- Taille corporelle, poids, tension artérielle
- Selon l'âge : test à la tuberculine, radiographie du thorax (exclusion d'une tuberculose active), radiographie du poignet, ECG, échographie abdominale (pancréas, reins), échocardiographie
- Glycémie à jeun, électrolytes : sodium, potassium, calcium ; év. analyse des gaz sanguins ; enzymes hépatiques ; protéine totale et électrophorèse, immunoglobulines, éventuellement titre d'anticorps antivaricelle (envisager une immunisation active en cas de résultat négatif, si la situation de crises le permet) ; compléter le calendrier de vaccination, si possible avant le début du traitement.

Évaluation de la tolérance en cours de traitement:

- Contrôles de la tension artérielle, au début quotidiennement
- Pendant les 4 premières semaines, procéder régulièrement à un EEG de veille et de sommeil, contrôler la glycémie à jeun, les électrolytes, év. analyse des gaz sanguins, ECG au moins une fois
- Après plusieurs semaines, radiographie du poignet, échographie rénale, év. échocardiographie
- Examen par l'oculiste (cataracte ou pression intraoculaire élevée?)

Arrêt du traitement

- Le traitement est interrompu si, en l'espace de 4 semaines, l'administration quotidienne de doses individuelles (voir p. 72 ss) ne montre aucun effet clinique sur les crises ni sur l'EEG de veille et de sommeil. Diminuer la dose de moitié tous les 2 à 3 jours jusqu'à l'arrêt.
- En cas de réponse positive au traitement, passage rapide à un traitement alterné et à une diminution progressive de la dose ou, en cas de traitement pulsatile, à un allongement des intervalles. Par la suite, recommander la prise d'hydrocortisone à la posologie de substitution (10 à 14 mg/mètre carré de surface corporelle/jour) et à la « dose de stress » (au moins 3 fois plus élevée) en cas d'infections accompagnées de forte fièvre, d'opérations, d'état de mal, etc.

Discuter d'autres détails concernant la posologie et l'évaluation de la tolérance avec un ou une épiléptologue pédiatrique.

Choix des médicaments en fonction des syndromes épileptiques importants

Épilepsie avec crises focales	AE de premier choix
Cause structurelle ou inconnue	LTG ⁶
Épilepsie rolandique (et apparentée)	STM, OXC ³
Formes atypiques d'épilepsies idiopathiques focales	STM, CLB
Épilepsies avec crises généralisées	
Absence épileptique de l'enfant	ESM
Épilepsie myoclonique juvénile	VPA (sexe masculin), LTG ⁴ (sexe féminin)
Syndromes épileptiques particuliers	
Syndrome de West	VGB ² et/ou CS
Syndrome de Dravet	VPA
Épilepsie myoclonico-astatique	VPA
Syndrome de Lennox-Gastaut	VPA, LTG ³

¹ Dans tous les syndromes épileptiques, les benzodiazépines peuvent également être utilisées en traitement de choix suivant (CLB, CZP), mais l'effet n'est que transitoire dans la plupart des cas (récidive due au développement de tolérance).

² Limitations du champ de vision par VGB comparativement fréquentes (probablement chez 30 % ou plus de tous les patients traités par VGB!). Attention : importance de la possible limitation du champ de vision par VGB pas encore clarifiée, précisément chez le nourrisson !

³ Dispositions particulières pour les autorisations : voir p. 126 ss.

⁴ Officiellement, la lamotrigine n'est pas autorisée en monothérapie pour le traitement d'absences épileptiques et d'épilepsies myocloniques chez les enfants de moins de 12 ans ; elle ne peut donc être utilisée qu'en cas d'indication établie, dans le cadre de la liberté thérapeutique du médecin (« traitement expérimental dans le cas particulier » / « essai thérapeutique individuel »).

Remarque : les recommandations ne suivent pas dans tous les cas les dispositions d'autorisation des médicaments et correspondent év. à un essai thérapeutique individuel, à justifier.

Pour les abréviations des génériques voir p. 131

AE de second choix	AE ¹ suivants	Remarques
LCM ³ , OXC ³ , PER ³	BRV ³ , CNB ³ , ESL ³ , GBP ³ , DC ⁷ , PB, PER, PGB ³ , STM, VGB ² , VPA, ZNS ³	
BRV ³ , LCM ³ , LEV ³ , VPA	CLB, DC ⁷ , ESL ³ , PER ¹ , TPM, ZNS ³	Évaluer strictement l'indication de traitement.
CS ⁹ , ESM, LEV, VPA, TPM	DC ⁷ , LCM ³ , ZNS ³	Utilisation précoce de CS.
VPA, LTG ⁴	CLB, DC ⁷ , LEV ³ , STM ³ , TPM, ZNS ³	
LEV, TPM, VPA (sexe féminin), LTG ⁴ (sexe masculin), PER ³ (en cas de crises tonico-cloniques bilatérales)	BRV ³ , CLB, ESM, STM, ZNS ³ , PB	La LTG peut renforcer les myoclonies et est moins efficace que VPA. Le LEV n'est autorisé que pour le traitement d'appoint des EIG, mais est également efficace en monothérapie.
STM, VPA, TPM	DC ⁷ , LEV ³ , LTG, RUF ³ , ZNS ³	Tentative initiale par le phosphate de pyridoxal (30 mg/kg/d 3 jours).
+CBD ³ , +CLB, +BR, +STP ³ , +TPM, +FFA ³	ESM ³ , DC ⁷ , LEV ³ , MSM ⁸ , PB, PRM, ZNS ³	Polythérapie rapide. Exclut: CBZ, ESL, LTG, OXC, PHT, RUF
ESM, LTG, DC ⁷	BR, CLB, CS ⁹ , MSM ⁸ , PB, PRM, TPM, ZNS ³	
+CBD ³ , +CLB, ESM, PB, RUF ³ , ZNS ³	BR, CS ⁹ , FBM ⁵ , DC ⁷ , MSM ⁸ , PHT, PRM, VGB ² , TPM	Selon le type de crises, tous les AE sont en principe envisageables. Attention : aggravations possibles.

⁵ Le felbamate n'est autorisé que dans le syndrome de Lennox-Gastaut (résistant au traitement jusqu'ici) dès l'âge de 4 ans (pour le traitement combiné) !

⁶ Selon les directives de la DGN, médicaments de 1^{er} choix préférés pour les adolescents dès 16 ans.

⁷ DC = diète cétogène

⁸ Le mésuximide est autorisé pour le traitement du petit mal dans le cadre d'épilepsies mixtes et d'absences, dont le traitement par d'autres antiépileptiques n'a pas apporté le succès escompté.

⁹ CS = Corticostéroïdes. Envisager év. aussi un traitement pulsatile par corticostéroïdes. Pour le syndrome de West: ACTH ou stéroïdes oraux (p.ex. prednisolone).

Antiépileptiques disponibles et utilisables actuellement



Antiépileptique (abréviation)	Dose journalière Enfants	Dose journalière Adultes	Durée jusqu'au taux sanguin constant	Concentration sérique thérapeu- tique de la fraction totale Facteur de conversion()
Acétazolamide¹ (AZA)	env. 10 mg/kg	750 à 1000 mg	2 à 3 jours	10 à 20 mg/l = 45 à 90 µmol/l (4,5)
Brivaracétam² (BRV)	2 à 4 mg/kg, Dose max. (hors indication) env. 5 mg/kg	50 à 200 mg	2 jours	0,2 à 2 mg/l = 1 à 10 µmol/l (5)



Induction enzymatique Interactions	Effets indésirables	Autorisation	Particularités
Inhibiteur enzymatique	Tachypnée, hyperpnée, dysgueusie, paresthésies, torpeur, nausées, acidose métabolique, hypokaliémie, hyperglycémie, désorientation en cas de cirrhose hépatique (concentration sérique d'ammoniac si urines alcalines), calcification rénale et de l'uretère.	Traitement adjuvant	Antiépileptique de dernier choix.
Induction enzymatique légère : augmentation du CBZ-époxyde.	Fatigue, vertiges, nausées, irritabilité.	Traitement adjuvant des épilepsies focales, dès 2 ans. + Autorisation en Suisse explicitement réservée aux adultes !	Dose efficace dès le premier jour, substitution aisée par LEV, forme parentérale disponible.

Antiépileptiques disponibles et utilisables actuellement



Antiépileptique (abréviation)	Dose journalière Enfants	Dose journalière Adultes	Durée jusqu'au taux sanguin constant	Concentration sérique thérapeu- tique de la fraction totale Facteur de conversion()
Bromures (p.ex. bromure de potassium) (BR)	Enfants en bas âge : 50 à 70 mg/kg Enfants : 40 à 60 mg/kg	850 à 2250 mg	60 jours	100 à 250 mg/dl = 31,25 mmol/l



Induction enzymatique Interactions	Effets indésirables	Autorisation	Particularités
Aucune	<p>Assez fréquents: Intoxication chronique avec de multiples troubles nerveux centraux tels que : fatigue, troubles de la concentration et de la mémorisation, faiblesse généralisée et manque d'appétit, plus tard aussi irritabilité, céphalées, insomnie, désorientation, dépression, troubles de la mémoire jusqu'à une symptomatique de démence, hallucinations, psychoses, troubles de la coordination, tremblements, ataxie, troubles de la sensibilité, affaiblissement des réflexes et finalement perte du réflexe pupillaire ainsi que troubles vasomoteurs.</p> <p>Altérations de la peau: Éruptions acnéiformes sur le visage et le tronc, bromoderma tuberosum, panniculite halogène.</p> <p>Troubles gastro-intestinaux: Douleurs gastriques, vomissements peu après le début du traitement, dans des cas graves ulcères, voire perforation, en cas de taux sériques élevés langue chargée, mauvaise haleine, rhinite, polydipsie, diarrhée ou constipation.</p> <p>Plus rarement: Pancréatites, arthrite, hypothyroïdie, défaillance rénale, syndromes dysmorphiques chez les enfants dont les mères ont pris du brome pendant la grossesse.</p>	<p>Monothérapie, épilepsies avec crises toniques bilatérales et syndromes myocloniques sévères chez l'enfant.</p> <p>✚ Aucune préparation autorisée en Suisse</p>	<p>Reste indispensable en neuropédiatrie (syndrome de Dravet !). En cas de surdosage, administration de chlorure de sodium (également i.v.) pour réduire la demi-vie d'élimination. Attention : pseudohyperchlorémie.</p>

Antiépileptiques disponibles et utilisables actuellement



Antiépileptique (abréviation)	Dose journalière Enfants	Dose journalière Adultes	Durée jusqu'au taux sanguin constant	Concentration sérique thérapeu- tique de la fraction totale Facteur de conversion()
Carbamazépine (CBZ)	20 à 25 mg/kg	400 à 2400 mg	4 à 7 jours (diminution par auto- induction en cas de mono- thérapie prolongée)	CBZ : 3 à 12 mg/l = 13 à 50 μ mol/l (4,2) CBZ libre : 20–30% CBZ-époxyde : 0,6 à 3,0 mg/l = 2,3 à 11,7 μ mol/l (3,9)



Induction enzymatique Interactions	Effets indésirables	Autorisation	Particularités
<p>Induction enzymatique massive, divers autres antiépileptiques élèvent la concentration d'époxyde (p.ex. OXC, FBM, BRV).</p>	<p>Exanthèmes (env. 10%) tels que la dermatite exfoliative, rarement syndrome de Stevens-Johnson, leucopénie (env. 2%), thrombopénie, anémie aplasique, agranulocytose, fatigue, vertiges, nystagmus, vision floue, diplopie, dysarthrophonie, troubles de la conduction et du rythme cardiaque, déficit d'immunoglobulines, hyponatrémie (plus rarement que sous OXC et ESL), syndrome de rétention d'eau, nausées, vomissements, céphalées, constipation, perte des cheveux, hyper- et dyskinésie, affection osseuse (carence en vitamine D) et autres conséquences de l'induction enzymatique massive, vascularite, néphrite, myocardite, pneumonie interstitielle, lupus érythémateux, hépatite, pancréatite, cholangite, protéinurie, hématurie, oligurie jusqu'à l'anurie, déclenchement de crises telles que des absences et myoclonies, aggravation de l'EEG, encéphalopathie.</p>	<p>Épilepsies focales</p>	<p>Maîtrise et tolérance nettement meilleures que la forme retard.</p>

Antiépileptiques disponibles et utilisables actuellement



Antiépileptique (abréviation)	Dose journalière Enfants	Dose journalière Adultes	Durée jusqu'au taux sanguin constant	Concentration sérique thérapeu- tique de la fraction totale Facteur de conversion()
Cannabidiol (CBD)	5 à 20 mg/kg	400 à 1600 mg	10 à 12 jours	Non connue
Cénobamate (CNB)	Pas encore connue	100 à 400 mg	Env. 14 jours	10 à 40 mg/l



Induction enzymatique Interactions	Effets indésirables	Autorisation	Particularités
<p>Inhibition massive par les isoenzymes du CYP450. Par conséquent, augmentation des taux des AE dépendants à prévoir. Augmentation massive du CLB et du desméthylclobazam. Augmentation de l'EVR. Augmentation de la LTG en raison de l'inhibition de l'UGT.</p>	<p>Manque d'appétit, troubles abdominaux, diarrhée, perte de poids, sédation, problèmes de comportement. Élévation de la créatinine. Élévation des transaminases (notamment en association avec le VPA).</p>	<p>En association avec le CLB chez les patients à partir de 2 ans atteints du syndrome de Dravet ou du SLG.</p> <p>+ En Suisse, également pour la sclérose tubéreuse (SCT).</p>	<p>Prise sous forme de solution huileuse avec un repas (contenant des graisses). Absorption fortement dépendante de la composition des aliments.</p>
<p>Inhibition du CYP2C19, induction du CYP3A4. Élévation des concentrations sériques de phénytoïne, de phénobarbital et (massivement) de N-desméthylclobazam, le métabolite principal du clobazam. Chute de la concentration sérique de lamotrigine et de carbamazépine. Le taux de CNB peut diminuer d'à peine 1/3 sous l'influence de la phénytoïne. Interaction pharmacodynamique avec les bloqueurs des canaux sodiques, tels que le lacosamide, qui doivent être réduits en cas de dose initiale élevée, lorsque la dose de CNB est augmentée dans l'intervalle thérapeutique efficace.</p>	<p>Vertiges, fatigue, vision floue, diplopie, ataxie.</p>	<p>Traitement adjuvant en cas d'épilepsies focales chez les adultes dont l'épilepsie n'est pas contrôlée de manière adéquate malgré l'emploi d'au moins 2 médicaments antiépileptiques.</p>	<p>Dose unique le soir généralement suffisante, lente augmentation de la dose sur plusieurs semaines selon le schéma indiqué pour éviter des réactions immunologiques (syndrome DRESS).</p>

Antiépileptiques disponibles et utilisables actuellement

Antiépileptique (abréviation)	Dose journalière Enfants	Dose journalière Adultes	Durée jusqu'au taux sanguin constant	Concentration sérique thérapéu- tique de la fraction totale Facteur de conversion()
Clobazam³ (CLB)	0,2 à 1,0 mg/kg	5 à 40 mg	3 à 6 jours, N-desmé- thyl-CLB: 14 à 28 jours	CLB : 0,03 à 0,3 mg/l = 0,1 à 1,0 µmol/l (3,3), N-desméthyl-CLB : 0,3 à 3,0 mg/l = 1 à 10 µmol/l (3,3)
Clonazépam³ (CZP)	Enfants en bas âge : 0,5 à 1,0 mg Enfants 0,5 à 3,0 mg	1 à 6 mg	7 jours	0,013 à 0,038 mg/l = 0,04 à 0,12 µmol/l (3,1)



Induction enzymatique Interactions	Effets indésirables	Autorisation	Particularités
<p>Très peu d'interactions : CBZ-époxyde, PB et PRM peuvent augmenter, élévation massive de la concentration de CLB sous l'influence du CBD, élévation massive de la concentration de N-desméthylclobazam, le métabolite principal, sous CBD et CNB. Chute de la concentration sérique lors de la coadministration d'inducteurs enzymatiques.</p>	<p>Possibles avec toutes les benzodiazépines, mais au niveau le plus bas sous CLB. Sédation, diplopie, dysarthrophonie, ataxie, hypotonie musculaire, faiblesse du contrôle émotionnel, dysphorie, dépression, perte de libido, hypersécrétion des glandes salivaires et bronchiques, dépression respiratoire, aggravation des crises toniques, développement d'une tolérance, syndrome de sevrage incluant des crises de sevrage lors de l'arrêt, réactions paradoxales avec agitation et confusion, surtout chez les personnes âgées et les enfants.</p>	<p>Épilepsies focales et généralisées.</p> <p>➕ Autorisation en Suisse uniquement comme traitement d'appoint d'une thérapie antiépileptique de base.</p>	<p>A fait ses preuves en monothérapie ou avec le CBD dans le traitement au long cours en cas de syndrome de Dravet et de SLG. Peut être utilisé à large échelle à faible dose, mais perte d'efficacité possible. Traitement à la demande bien adapté («transition») dans le cadre de substitutions difficiles ou pour la prévention des crises lors de journées particulières (fête de famille, examen, présentation, etc.).</p>
<p>Chute de la concentration sérique lors de la coadministration d'inducteurs enzymatiques.</p>	<p>Voir CLB, mais plus fréquents et plus prononcés.</p>	<p>Épilepsies focales et généralisées.</p> <p>➕ Par voie i.v. ou i.m. dans toutes les formes de l'état de mal épileptique.</p>	<p>Disponible aussi pour la voie parentérale ou en gouttes (oral), usage chronique presque exclusivement en cas d'épilepsies myocloniques progressives.</p>

Antiépileptiques disponibles et utilisables actuellement



Antiépileptique (abréviation)	Dose journalière Enfants	Dose journalière Adultes	Durée jusqu'au taux sanguin constant	Concentration sérique thérapeu- tique de la fraction totale Facteur de conversion()
Acétate d'eslicarbazépine (ESL)	10 à 30 mg/kg	400 à 2400 mg	4 à 5 jours	MHD (dérivé monohydroxyde comme métabolite actif): 20 à 35 mg/l = 80 à 140 µmol/l (4,0)
Éthosuximide (ESM)	20 à 30 mg/kg	750 à 1500 mg	4 à 10 jours	40 à 100 µg/ml = 280 à 700 µmol/l



Induction enzymatique Interactions	Effets indésirables	Autorisation	Particularités
Chute de la concentration sérique en cas de coadministration d'inducteurs enzymatiques, effets indésirables neurotoxiques tels que fatigue et vertiges renforcés par la coadministration p. ex. de CBZ ou de LCM.	Vertiges, sédation, céphalées, troubles de la coordination, trouble de l'attention, tremblements, vision floue, diplopie, nausées, vomissements, diarrhée, exanthème, hyponatrémie, celle-ci plus fréquente sous CBZ et aussi fréquente que sous OXC.	Monothérapie chez les adultes atteints d'épilepsies focales et traitement adjuvant dans l'épilepsie focale, dès 6 ans.	
Aucune d'importance, les taux de VPA peuvent chuter.	<p>Plus fréquents: Symptômes gastro-intestinaux (nausées, manque d'appétit, perte de poids, singultus), céphalées, sédation, troubles du sommeil, symptômes psychotiques.</p> <p>Plus rares: Dépression, dyskinésies, akathisie, exanthème, érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, lupus érythémateux, effets hématoxiques.</p>	Épilepsies généralisées avec absences et/ou crises myocloniques.	

Antiépileptiques disponibles et utilisables actuellement



Antiépileptique (abréviation)	Dose journalière Enfants	Dose journalière Adultes	Durée jusqu'au taux sanguin constant	Concentration sérique thérapeu- tique de la fraction totale Facteur de conversion()
Évérolimus (EVR)	Chez les enfants de moins de 10 ans, dose initiale de 6 mg/m ² sans inducteurs enzymatiques supplémentaires, 9 mg/m ² avec inducteurs enzymatiques, chez les patients âgés de 10 à 18 ans, 5 et 8 mg/m ² , augmentation de la dose selon taux sanguin.	Dose standard de 3 mg/m ² sans inducteurs enzymatiques et 5 mg/m ² avec inducteurs enzymatiques, puis augmentation de la dose selon taux sanguin.	7 jours	3 à 15 ng/ml
Felbamate (FBM)	20 à 45 mg/kg	1200 à 3600 mg	4 jours	20 à 45 mg/l = 85 à 190 µmol/l (4,2)



Induction enzymatique Interactions	Effets indésirables	Autorisation	Particularités
<p>Influence considérable par les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques, induction enzymatique.</p>	<p>Stomatite, diarrhée, ulcères dans la cavité buccale, rhinopharyngite, infections des voies respiratoires supérieures, aphtes, fièvre, toux, vomissements, exanthème, thrombopénie, leucopénie, hyperlipidémie.</p>	<p>Traitement adjuvant dans les épilepsies difficiles à traiter sur fond de sclérose tubéreuse, dès 2 ans.</p> <p>+ Autorisé en Suisse dans le traitement de l'épilepsie comme thérapie adjuvante en cas de crises épileptiques réfractaires et uniquement sous forme de comprimés dispersibles.</p>	
<p>Élévation des taux sanguins de CBZ-époxyde, PHT et VPA, chute de la concentration sérique de CBZ, le taux sérique de FBM est abaissé sous l'influence de CBZ, PHT et PB et augmenté sous VPA.</p>	<p>Manque d'appétit, perte de poids, dysgueusie, dyspepsie, céphalées, vertiges, diplopie, sédation, insomnie, anémies aplasiques (1:4000), hépatopathie toxique (voire fatale), exanthèmes, syndrome de Stevens-Johnson.</p>	<p>Traitement adjuvant de dernier recours du syndrome de Lennox-Gastaut, dès 4 ans.</p>	<p>Contrôles de l'hémogramme avant le début du traitement et toutes les 2 semaines ensuite.</p>

Antiépileptiques disponibles et utilisables actuellement

Antiépileptique (abréviation)	Dose journalière Enfants	Dose journalière Adultes	Durée jusqu'au taux sanguin constant	Concentration sérique thérapeu- tique de la fraction totale Facteur de conversion()
Fenfluramine (FFA) + Il n'y a pas d'autorisation en Suisse.	0,2 à 0,7 mg/kg et max. 26 mg sans STP, 0,2 à 0,4 mg/kg et max. 17 mg avec STP	max. 26 mg sans STP et 17 mg avec STP	4 à 5 jours	Non claire
Gabapentine (GBP)	10 à 60 mg/kg	1200 à 3600 mg	1 à 2 jours	3 à 21 mg/l = 20 à 120 µmol/l (6), intervalle thérapeu- tique incertain.
Lacosamide (LCM)	2 à 10 mg/kg	200 à 600 mg	3 jours	3 à 12 mg/l = 12 à 48 µmol/l (4)



Induction enzymatique Interactions	Effets indésirables	Autorisation	Particularités
La concentration sérique de FFA augmente sous STP	Manque d'appétit, perte de poids, diarrhée, sédation. Théoriquement, altérations des valves cardiaques, donc faire une écho avant de débiter le traitement, puis tous les 6 mois	Traitement adjuvant en cas de syndrome de Dravet dès 2 ans	L'instauration et la surveillance du traitement exigent de l'expérience dans ce domaine. Actuellement, uniquement via accès contrôlé (CAP) avec ID du prescripteur.
Aucune d'importance.	Sédation, torpeur, vertiges, ataxie.	Monothérapie des épilepsies focales dès 12 ans, traitement adjuvant des épilepsies focales, dès 6 ans.  Autorisation en Suisse en traitement adjuvant dès 3 ans.	Possible saturation de la résorption, par conséquent taux sériques comparativement plus bas malgré des doses élevées.
Aucune d'importance. Effets indésirables neurotoxiques (de nature pharmacodynamique) tels que fatigue et vertiges renforcés par la coadministration p. ex. de CBZ, OXC, ESL, PHT ou LTG.	Sédation, vertiges, torpeur, ataxie, év. troubles de la conduction cardiaque (ECG de contrôle recommandé au début du traitement).	Monothérapie et traitement adjuvant des épilepsies focales, dès 4 ans.	Disponible aussi par voie parentérale.

Antiépileptiques disponibles et utilisables actuellement



Antiépileptique (abréviation)	Dose journalière Enfants	Dose journalière Adultes	Durée jusqu'au taux sanguin constant	Concentration sérique thérapeu- tique de la fraction totale Facteur de conversion()
Lamotrigine⁴ (LTG)	1 à 15 mg/kg	Monothérapie: 100 à 700 mg. Traitement adjuvant au VPA 100 à 200 mg. Traitement adjuvant à des inducteurs enzymatiques 400 à 1000 mg.	5 à 6 jours en monothérapie 9 à 11 jours en association au VPA. 2 à 3 jours en association à des inducteurs enzymatiques.	2 à 14 mg/l = 7,8 à 54,6 µmol/l (3,9)
Lévétiracétam (LEV)	20 à 60 mg/kg	1000 à 4000 mg	2 jours	5 à 41 mg/l = 30 à 240 µmol/l (6) Intervalle thérapeutique incertain en termes d'efficacité et de tolérance car dose-indépendant.



Induction enzymatique Interactions	Effets indésirables	Autorisation	Particularités
<p>Augmentation massive des concentrations sériques par le VPA (effet supra-additif?). Abaissement considérable des concentrations sériques par des inducteurs enzymatiques lors de la prise de contraceptifs à base d'œstrogènes et pendant la grossesse.</p>	<p>Réactions toxiques-allergiques de la peau et des muqueuses, syndrome de Stevens-Johnson, vertiges, vision floue, diplopie, ataxie, dysarthrophonie, insomnie, irritabilité, nausées, vomissements, très rarement défaillance rénale, rhabdomyolyse, défaillance organique multiple, syndrome lymphoprolifératif. Apparition ou aggravation d'un trouble préexistant de la conduction cardiaque (bloc AV, allongement de l'intervalle QTc).</p>	<p>Monothérapie des épilepsies focales et généralisées dès 13 ans (+ dès 12 ans), en traitement adjuvant dès 2 ans.</p>	<p>Une augmentation extrêmement lente de la dose est essentielle, surtout lors d'un traitement en cours par le VPA, év. ajustement posologique pendant la grossesse et retour rapide à l'ancienne dose après l'accouchement.</p>
<p>Aucune d'importance.</p>	<p>Sédation, irritabilité, dépression, fluctuations de l'humeur, épisodes psychotiques, sensation de faiblesse, irritations des muqueuses des voies respiratoires supérieures.</p> <p>Rares : Vertiges, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhée, perte de poids (très rare), hyponatrémie.</p>	<p>Monothérapie des épilepsies focales dès 16 ans, traitement adjuvant des épilepsies focales dès 1 mois, traitement adjuvant des CTCC dans l'épilepsie myoclonique juvénile dès 12 ans.</p>	<p>Disponible aussi par voie parentérale.</p>

Antiépileptiques disponibles et utilisables actuellement

Antiépileptique (abréviation)	Dose journalière Enfants	Dose journalière Adultes	Durée jusqu'au taux sanguin constant	Concentration sérique thérapeu- tique de la fraction totale Facteur de conversion()
Mésuximide (MSM)	10 à 15 mg/ kg selon autorisation (en pratique jusqu'à 20). + L'utilisa- tion et la sécurité de Petinutin n'ont pas été établies à ce jour pour les enfants et les adoles- cents de moins de 18 ans.	450 à 1200 mg + En Suisse, uniquement disponible sous forme de capsules de 300 mg.	8 jours N-desmé- thyl-mésu- ximide	20 à 35 mg/l = 100 à 175 µmol/l (4,9)
Oxcarbazépine (OXC)	25 à 35 mg/kg	600 à 3000 mg	4 à 5 jours	MHD (dérivé monohydroxyde comme métabolite actif): 20 à 35 mg/l = 80 à 140 µmol/l (4,0)



Induction enzymatique Interactions	Effets indésirables	Autorisation	Particularités
<p>Potentiel d'interactions considérable en raison de l'inhibition enzymatique, p.ex. augmentation massive des taux sériques de PHT et PB.</p>	<p>Comme l'ESM, et également sédation, douleurs abdominales et borborygmes, perte de poids, leucopénie, thrombopénie, anémie aplasique, exanthèmes, réactions allergiques.</p>	<p>+ Crises psychomotrices (petit mal) dans le cadre d'une épilepsie de forme mixte. Absences et crises psychomotrices, dont le traitement par d'autres antiépileptiques n'a pas conduit au succès souhaité.</p>	
<p>Abaissement des concentrations sériques de PHT et de PB, ainsi que de CBZ-époxyde, induction enzymatique puissante avec chute consécutive de la concentration sérique p. ex. de LTG, chute du taux sérique de MHD par des inducteurs enzymatiques puissants tels que CBZ, PHT ou PB, effets indésirables neurotoxiques (de nature pharmacodynamique) tels que fatigue et vertiges renforcés par la coadministration p.ex. de LCM ou TPM.</p>	<p>Comme la CBZ et l'ESL, effet sédatif moins marqué que la CBZ, hyponatrémie aussi fréquente que sous ESL et plus fréquente que sous CBZ, réactions allergiques, taux d'allergie croisée après une réaction allergique à la CBZ env. 25 %.</p>	<p>Monothérapie des épilepsies focales chez les adultes et traitement adjuvant des épilepsies focales, dès 6 ans.</p> <p>+ Autorisation en Suisse dès 1 mois (uniquement Trileptal).</p>	<p>Sous forme retard, maîtrise et tolérance nettement meilleures.</p>

Antiépileptiques disponibles et utilisables actuellement



Antiépileptique (abréviation)	Dose journalière Enfants	Dose journalière Adultes	Durée jusqu'au taux sanguin constant	Concentration sérique thérapeu- tique de la fraction totale Facteur de conversion()
Pérampanel (PER)	2 à 12 mg	4 à 12 mg	14 jours	0,1 à 1mg/l = 0,25 à 2,85 $\mu\text{mol/l}$ (2,8), intervalle thérapeu- tique incertain en termes d'efficacité et de tolérance car dose-indépendant.
Phénobarbital (PB)	2 à 5 mg/kg	Jusqu'à 300 mg	14 à 21 jours	10 à 40 mg/l = 45 à 170 $\mu\text{mol/l}$ (4,3)



Induction enzymatique Interactions	Effets indésirables	Autorisation	Particularités
Baisse de la concentration sérique lors de la coadministration d'inducteurs enzymatiques.	Sédation, fatigue, vertiges, irritabilité, ataxie.	Traitement adjuvant des crises focales avec ou sans généralisation secondaire chez les patients atteints d'épilepsie dès 4 ans. Traitement adjuvant des crises tonico-cloniques généralisées primitives chez les patients atteints d'épilepsie dès 7 ans.	Une seule prise avant de s'endormir, en association à des inducteurs enzymatiques, dosage nettement plus élevé év. nécessaire.
Interactions considérables : Inducteur enzymatique puissant, la concentration de PB est abaissée par d'autres inducteurs enzymatiques.	Sédation, manque d'entrain, altération de la personnalité, troubles de concentration, dépression, perte de libido, vision floue, diplopie, ataxie, dysarthrophonie, possible réaction paradoxale chez les enfants et les personnes âgées : augmentation de l'excitabilité, dysphorie, anémie mégaloblastique, états de carences en vitamines, fibromatoses, constipation, rétention urinaire, exanthèmes, dermatite exfoliante, érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, symptômes de sevrage incluant une augmentation des crises lors de l'arrêt.	Épilepsies focales et généralisées.	Disponible aussi par voie parentérale, saturation rapide (intramusculaire ou intraveineuse) possible.

Antiépileptiques disponibles et utilisables actuellement



Antiépileptique (abréviation)	Dose journalière Enfants	Dose journalière Adultes	Durée jusqu'au taux sanguin constant	Concentration sérique thérapeu- tique de la fraction totale Facteur de conversion()
Phénytoïne (PHT)	5 à 7 mg/kg	100 à 400 mg	5 à 14 jours	5 à 20 mg/l = 20 à 80 μ mol/l (4,0). PHT libre: < 2,3 mg/l
Prégabaline (PGB)	Pas de recommen- dations.	150 à 600 mg	1 à 2 jours	2 à 6 mg/l = 10 à 35 μ mol/l (5), intervalle thérapeu- tique incertain.



Induction enzymatique Interactions	Effets indésirables	Autorisation	Particularités
<p>Interactions considérables : Inducteur enzymatique puissant, la concentration de PHT est abaissée par d'autres inducteurs enzymatiques.</p>	<p>Vision floue, diplopie, ataxie, dysarthrophonie, vertiges, tremblements, fasciculations, délire, symptômes psychotiques, encéphalopathie, troubles moteurs extrapyramidaux, atrophie du cervelet en cas d'intoxication chronique, troubles de la conduction cardiaque, modifications de l'hémogramme, hépatite, nécrose hépatique, lupus érythémateux, albuminurie, défaillance rénale, anémie mégaloblastique, états de carences en vitamines, traits du visage plus grossiers, hyperplasie gingivale, hypertrichose, exanthèmes, dermatite exfoliante, érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, augmentation des crises lors de concentrations sériques toxiques, provocation de crises généralisées telles que des absences et des myoclonies, lors de l'injection intraveineuse et paraveineuse : nécroses et syndrome de Purple-Glove, en cas d'administration i.v. trop rapide : troubles du rythme cardiaque massifs jusqu'à l'asystolie.</p>	<p>Épilepsies focales et crises tonico-cloniques généralisées primitives.</p>	<p>Disponible aussi par voie parentérale, saturation rapide possible par voie orale ou parentérale.</p>
<p>Aucune d'importance.</p>	<p>Sédation, fluctuations de l'humeur, perte de libido, prise de poids, vertiges, vision floue, diplopie, dysarthrophonie, ataxie, constipation, sécheresse buccale.</p>	<p>Traitement adjuvant des épilepsies focales, dès 18 ans.</p>	

Antiépileptiques disponibles et utilisables actuellement

Antiépileptique (abréviation)	Dose journalière Enfants	Dose journalière Adultes	Durée jusqu'au taux sanguin constant	Concentration sérique thérapeutique de la fraction totale Facteur de conversion()
Primidone (PRM)	20 mg/kg	jusqu'à 1250 mg	PB 14 à 21 jours (métabolite substantiel), PRM 1 à 2 jours.	PB 10 à 40 mg/l = 45 à 170 µmol/l (4,3) PRM 4 à 15 mg/l = 20 à 70 µmol/l (4,6)
Rufinamide (RUF)	Moins de 30 kg sans VPA : jusqu'à 35 mg/kg Moins de 30 kg avec VPA : à max. 600 mg/d. Plus de 30 kg : à max. 600 mg/d.	2400 à 3200 mg	2 jours	4 à 31 mg/l = 15 à 130 µmol/l (3,9)
Stiripentol (STP)	20 à 50 mg/kg en association au VPA et CLB.	2000 à 3000 mg	2 à 3 jours	4 à 22 mg/l = 15 à 95 µmol/l (4)
Sultiame (STM)	3 à 10 mg/kg	100 à 300 mg	2 à 3 jours	1 à 3 mg/l = 3,5 à 10,5 µmol/l (épilepsie focale avec schémas typiques de l'épilepsie centro-temporale), 5 à 10 mg/l = 17,5–35 µmol/l autres épilepsies focales (3,5).


Induction enzymatique Interactions	Effets indésirables	Autorisation	Particularités
Comme le PB.	Comme le PB, ainsi que nausées et vomissements plus fréquents que sous PB lors de l'augmentation progressive de la dose.	Épilepsies focales et généralisées.	
Inducteur enzymatique puissant, augmentation significative de la concentration sérique sous VPA.	Céphalées, sédation, vertiges, vision floue, diplopie, perte d'appétit, vomissements, perte de poids, troubles du sommeil.	Traitement adjuvant du syndrome de Lennox-Gastaut, dès 1 an.	
Inhibiteur enzymatique puissant avec possibles concentrations sériques toxiques d'autres médicaments.	Manque d'appétit, perte de poids, troubles de la croissance, troubles du sommeil, ataxie, hypotonie musculaire, dystonie.	Traitement adjuvant, associé au VPA et CLB dans le syndrome de Dravet.	
Inhibiteur enzymatique puissant avec possibles concentrations sériques toxiques d'autres médicaments, p.ex. nette augmentation de la PHT.	Tachypnée, hyperpnée, paresthésies, symptômes psychotiques, parfois perte d'efficacité à l'âge adulte.	Épilepsie avec schémas typiques de l'épilepsie centro-temporale.	

Antiépileptiques disponibles et utilisables actuellement



Antiépileptique (abréviation)	Dose journalière Enfants	Dose journalière Adultes	Durée jusqu'au taux sanguin constant	Concentration sérique thérapeu- tique de la fraction totale Facteur de conversion()
Topiramate (TPM)	3 à 10 mg/kg	50 à 600 mg	4 à 8 jours	2 à 10 mg/l = 6 à 30 µmol/l (3)
Valproate (VPA)	20 à 30 mg/kg	600 à 2000 mg	2 à 4 jours	50 à 120 mg/l = 205 à 820 µmol/l (6,9) VPA libre < 10 %



Induction enzymatique Interactions	Effets indésirables	Autorisation	Particularités
Augmentation de la concentration sérique de PHT, chute de la concentration sérique en cas de coadministration d'inducteurs enzymatiques.	Vertiges, fatigue, diminution de l'appétit, perte de poids, lithiase rénale, paresthésies, troubles de la pensée, dysphasie, aphasie, glaucome, psychose.	Monothérapie des épilepsies focales et généralisées dès 6 ans,  Autorisation en Suisse dès 7 ans), traitement adjuvant dès 2 ans.	
Inhibiteur enzymatique puissant. Baisse de la concentration sérique lors de la coadministration d'inducteurs enzymatiques.	Manque d'appétit, nausées, vomissements, augmentation de l'appétit, prise de poids, syndrome des ovaires polykystiques, troubles de la coagulation, hépatopathie, défaillance hépatique, leucopénie, thrombopénie, anémie aplasique, pancréatite, œdèmes, tremblements, encéphalopathie aiguë et chronique, perte des cheveux, effets négatifs sur la cognition d'enfants dont les mères ont pris du VPA pendant la grossesse, tératogénicité significativement plus élevée. Rares : hyponatrémie	Épilepsies focales et généralisées.	Disponible aussi par voie parentérale ; chez les jeunes filles et les jeunes femmes, vérifier absolument la nécessité de VPA et les informer des effets tératogènes et préjudiciables sur la cognition des enfants. Documenter cette information. Réaliser au moins un essai médicamenteux par un autre antiépileptique avant l'emploi de VPA ; le documenter aussi. Chez les femmes en âge de procréer, respecter le programme de prévention de la grossesse.

Antiépileptiques disponibles et utilisables actuellement

Antiépileptique (abréviation)	Dose journalière Enfants	Dose journalière Adultes	Durée jusqu'au taux sanguin constant	Concentration sérique thérapeutique de la fraction totale Facteur de conversion()
Vigabatrine (VGB)	50 à 100 mg/kg	2000 à 4000 mg	1 à 3 jours	La concentration sérique peut être mesurée, aucun intervalle thérapeutique proposé ni défini.
Zonisamide (ZNS)	4 à 12 mg/kg	200 à 600 mg	13 jours	15 à 40 mg/l = 70 à 190 µmol/l (4,7)

Légende :

Dans le cas individuel, selon l'efficacité clinique et la tolérance, des doses plus élevées ou alors plus faibles que celles indiquées ici peuvent être nécessaires pour parvenir à l'objectif thérapeutique. Les posologies indiquées ici se réfèrent à des valeurs basées sur l'expérience clinique et ne correspondent pas toujours aux dosages autorisés. Celles-ci se basent sur les doses utilisées dans les études d'homologation.

¹ En Allemagne seulement, l'acétazolamide n'est pas autorisé pour le traitement de l'épilepsie.

² Le brivaracétam n'est pas autorisé en Suisse pour les enfants, utilisation off label.

³ Seuls le clobazam et le clonazépam sont mentionnés parmi les benzodiazépines, car ce sont ceux qui conviennent le mieux au traitement médicamenteux de l'épilepsie chronique.

⁴ Lignes directrices pour l'augmentation progressive de la dose de LTG chez les adultes et les enfants à partir de 12 ans :

- en monothérapie: 25 mg/j. pendant les 2 premières semaines, puis 50 mg/j. pendant 2 semaines supplémentaires; ensuite, augmenter la dose de max. 50 à 100 mg toutes les 1 à 2 semaines.
- en association avec des antiépileptiques inducteurs enzymatiques (p. ex. CBZ, PB, PRM, PHT): commencer par 25 mg 2x/j.; en cas de bonne tolérance, augmenter à 50 mg 2x/j. jusqu'à 100 à 200 mg 2x/j. (év. jusqu'à 300 mg 2x/j.) toutes les 2 semaines; év. poursuivre l'augmentation de la dose en fonction de critères cliniques (absence de crises/effets secondaires).

Induction enzymatique Interactions	Effets indésirables	Autorisation	Particularités
Aucune d'importance.	Vertiges, sédation, céphalées, modification du poids (plutôt augmentation), diplopie, possible provocation de myoclonies et de crises tonico-cloniques bilatérales, symptômes psychotiques, excitation, agressivité, déficits du champ visuel irréversibles dans 30% des cas, perte d'efficacité, crises de sevrage lors de l'arrêt.	Monothérapie du syndrome de West, traitement adjuvant de dernier recours dans les épilepsies focales.	
Aucune d'importance.	Vertiges, vision floue, diplopie, ataxie, troubles de l'attention, nausées, perte d'appétit, perte de poids, lithiase rénale, symptômes psychotiques.	Monothérapie des épilepsies focales chez les adultes et traitement adjuvant des épilepsies focales, dès 6 ans.	

- en association avec des antiépileptiques inhibiteurs enzymatiques (p. ex. VPA) : commencer par 25 mg = 1 cpr. à 25 mg un jour sur deux pendant 2 semaines, puis augmenter à 25 mg = 1 cpr. à 25 mg tous les jours pendant 2 semaines supplémentaires ; après la 4^e semaine de traitement, il est possible (en cas de bonne tolérance jusque-là) de poursuivre l'augmentation de la dose plus rapidement (p. ex. par paliers de max. 25 à 50 mg toutes les 1 à 2 semaines) – la dose d'entretien définitive repose sur des critères cliniques (absence de crises/ effets secondaires).

Lignes directrices pour l'augmentation progressive de la dose de LTG chez les enfants âgés de 2 à 12 ans (traitement adjuvant) :

- en monothérapie ou en association avec des médicaments concomitants sans interaction/en assoc. avec des antiépileptiques inducteurs enzymatiques : commencer par 0,3/0,6 mg/kg PC/jour (2 doses uniques), doubler la dose après 2 semaines (pendant 2 semaines) ; la dose doit être augmentée de 0,3/0,6 mg/kg jusqu'à max. 400 mg/jour toutes les (1 à)2 semaines jusqu'à atteindre la dose d'entretien (5 à 15 mg/kg PC/jour). Dans des cas particuliers, des doses plus fortes peuvent également être nécessaires. En cas de bonne tolérance, des concentrations sériques allant jusqu'à 16 mg/l peuvent être pertinentes.
- en association au VPA : commencer par 0,15 mg/kg PC (1x par jour) pendant deux semaines ; pendant les 6 semaines suivantes, augmenter la dose de 0,15 mg/kg PC (1x ou 2x par jour) toutes les 2 semaines. Jusqu'à atteindre la dose d'entretien (1 à 5 mg/kg PC, 1x ou 2x par jour), la dose doit être augmentée de 0,3 mg/kg PC jusqu'à max. 200 mg/jour toutes les 2 semaines. En cas de bonne tolérance, des concentrations sériques allant jusqu'à 10 mg/l peuvent être pertinentes.



Examens de contrôle de la tolérance lors d'une pharmacothérapie antiépileptique*

Avant l'instauration du traitement:

- Examen général avec mesure du poids et de la tension artérielle
- Analyses de laboratoire
 - Hémogramme complet, thrombocytes et analyse d'urine.
 - Paramètres hépatiques: bilirubine, transaminases (γ -GT, ASAT, ALAT) et phosphatase alcaline
 - Protéine totale + électrophorèse (suspicion de dysprotéinémie, affections hépatiques et rénales)
 - Calcium, potassium (avant AZA), sodium (avant CBZ, ESL et OXC)
 - K et Mg avant les bloqueurs des canaux sodiques, valeurs normales les plus élevées possibles en raison de la conduction cardiaque
 - ECG avant le traitement et après avoir atteint la première dose cible pour la LTG, le LCM, la CBZ, l'OXC, la PHT
 - Glycémie à jeun

Une fois l'équilibre atteint:

Premier contrôle après 1 à 3 mois, puis après 6 mois environ et ensuite annuellement (mais attention: surveillance thérapeutique particulière lors d'un traitement à base de VPA et d'ACTH/corticoïdes, ainsi que de FBM [Information professionnelle]):

- Examen général avec contrôle du poids, év. mesure de la tension artérielle
- Examen neuropsychologique (notamment en cas d'étiologie non clarifiée et de suspicion d'effets indésirables nerveux centraux des antiépileptiques)



- EEG de contrôle
- Concentrations plasmatiques si nécessaire
- Hémogramme complet incluant l'hémogramme différencié, thrombocytes
- Dans le plasma/sérum :
 - Enzymes hépatiques γ -GT, ALAT, ASAT et phosphatase alcaline (PA).
 - Électrolytes : sodium (sous CBZ et surtout sous OXC et ESL) et potassium (sous AZA).
 - En cas de suspicion d'affection osseuse par les antiépileptiques (« osteopathia antiepileptica ») (sous CBZ, PB/PRM, PHT), calcium et PA, év. taux sérique de cholécalférol en complément (25-OH-D = forme de transport de la vitamine D₃ dans le sang); en présence d'un taux de PA accru chez l'enfant et l'adolescent et d'une suspicion simultanée d'ostéomalacie due aux antiépileptiques, év. déterminer l'isoenzyme osseux. En cas d'indices évocateurs, envisager de mesurer la densité osseuse.
 - Év. lipides sanguins, susceptibles d'augmenter sous antiépileptiques.
- En règle générale, lorsque le traitement est stable et la surveillance régulière, il est suffisant de contrôler γ -GT, PA et l'hémogramme occasionnellement.

* Surveillance thérapeutique particulière lors du traitement à long terme par le valproate et l'ACTH à libération prolongée et les corticoïdes, voir p. 59 ss.

3. Traitements non médicamenteux de l'épilepsie

3.1 Chirurgie de l'épilepsie

Pour des candidats éligibles, la chirurgie de l'épilepsie constitue de loin l'alternative thérapeutique la plus prometteuse en cas d'évolution réfractaire au traitement (= échec de deux essais thérapeutiques médicamenteux appropriés). Malheureusement, la latence entre le diagnostic de l'épilepsie et une opération réussie demeure aujourd'hui encore de plus de 20 ans en moyenne.

Les personnes souffrant de crises focales, avec ou sans lésion potentiellement épileptogène dans l'IRM de routine, doivent faire l'objet d'un diagnostic préchirurgical de l'épilepsie dans un centre expérimenté dans ce domaine. Chez les enfants en bas âge notamment, le diagnostic est également indiqué lorsque les crises semblent être d'aspect généralisé (p.ex. spasmes épileptiques du nourrisson) et qu'une lésion unilatérale est révélée dans l'IRM. La décision de recommander ou non la chirurgie épileptique à un patient ou une patiente, après l'évaluation des chances individuelles et des risques, est prise au terme d'une démarche diagnostique complexe et ne peut en aucun cas se baser uniquement sur l'anamnèse, les examens de routine et l'impression personnelle !

3.2 Stimulation du nerf vague

La SNV est une méthode chirurgicale sans résection, avec une probabilité de 30 à 40 % d'améliorer significativement la situation de crises, mais un très faible taux d'absence de crises. Ce dernier aspect ne permet d'envisager ce procédé qu'après avoir exclu avec certitude la possibilité d'une intervention chirurgicale sur l'épilepsie avec résection, curative. L'effet ne se manifeste généralement qu'après plusieurs mois et après l'optimisation progressive des paramètres de stimulation.

La tolérance globale est bonne (rares troubles de la déglutition, réflexe de toux). Avec une SNV en place, certains examens d'IRM (p.ex. IRM de l'ensemble du corps) ne sont pas possibles. Avant une IRM, p.ex. avec une bobine de tête, le stimulateur doit être arrêté.

3.3 Stimulation cérébrale profonde

Une méthode de stimulation épидurale a été autorisée récemment en Allemagne; celle-ci permet la stimulation via les régions épileptogènes néocorticales et proches de la surface. On ne dispose pas encore d'expériences cliniques au-delà des études pivot. La stimulation cérébrale profonde constitue une autre option thérapeutique autorisée pour les adultes en Allemagne. Cette utilisation, comparable à la stimulation effectuée chez les sujets atteints de la maladie de Parkinson, est envisageable chez les personnes se trouvant dans une situation désespérée, mais elle n'a malheureusement connu qu'un succès modeste jusqu'ici.

3.4 Thérapie nutritionnelle cétogène

Une diète extrêmement riche en graisses entraîne la production de corps cétoniques et d'autres modifications métaboliques exerçant un effet antiépileptique sur le cerveau. Elle constitue le traitement de premier choix en cas de déficit en transporteur du glucose de type 1 et de déficit en pyruvate déshydrogénase, mais peut aussi être utilisée dans toutes les autres formes d'épilepsie et d'étiologies. Elle s'est révélée bénéfique notamment dans l'épilepsie myoclonico-astatique sévère et la sclérose tubéreuse.

Les contre-indications dues à une altération du métabolisme des acides gras doivent être exclues (mesure de l'acylcarnitine dans le sang et des acides organiques dans les urines). L'instauration de la diète doit avoir lieu sous surveillance hospitalière, dans un centre expérimenté dans ce traitement.

Outre la diète cétogène classique (pour chaque repas le rapport pondéral lipides: (hydrates de carbone + protéines) est de 4:1 [adultes] à 2:1 [nourrissons] – év. sous forme compatible avec une sonde), la thérapie à faible indice glycémique et la diète à base d'actine modifiée (avec une réduction de la quantité d'hydrates de carbone journalière à 10 à 15 g/jour initialement et un apport libre en protéines et en lipides, répartis au cours de la journée) sont utilisées, la dernière surtout chez les enfants de plus de 3 ans. Étant donné qu'il s'agit d'une alimentation non physiologique, l'apport calorique doit être équilibré et les vitamines et oligoéléments ajoutés et contrôlés.



L'efficacité de la diète est évaluée au plus tard après 3 mois. Elle est poursuivie ensuite en fonction du syndrome épileptique pendant une période allant jusqu'à 1 à 3 ans (rarement plus longtemps), tout comme pour un médicament. Les effets indésirables peuvent être un retard de croissance, une néphrocalcinose, une altération de la fonction hépatique et des problèmes cardiaques (p.ex. syndrome du QT long).



Nom de marque ¹	Principe actif	Abréviation
Aphenlybarbit	Phénobarbital	PB
Apydan® extent	Oxcarbazépine	OXC
Briiviact®	Brivaracétam	BRV
Buccolam®	Midazolam	MDZ
Convulex®	Acide valproïque	VPA
Depakine Chrono Depakine Solution Depakine Sirop Depakine Substance sèche	Acide valproïque	VPA
Diacomit® Gélules Diacomit® Poudre	Stiripentol	STP
Diazepam Desitin® Tubes rec- taux	Diazépam	DZP
Dormicum®	Midazolam	MDZ



Forme pharmaceutique	Dosage
Comprimés	15 mg, 50 mg, 100 mg
Comprimés à libération modifiée du principe actif	150 mg, 300 mg, 600 mg
Comprimés pelliculés Solution injectable/pour perfusion Solution buvable	10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg 10 mg/ml 10 mg/ml
Solution buccale	2,5 mg/0,5 ml, 5 mg/1 ml, 7,5 mg/1,5 ml, 10 mg/2 ml
Capsules Sirop	150 mg, 300 mg, 500 mg 50 mg/ml
Comprimés pelliculés Solution buvable Sirop Lyophilisat	300 mg, 500 mg 300 mg/ml 60 mg/ml 95 mg/ml
Gélules Poudre	250/500 mg 250/500 mg
Miniclist (tube rectal)	5 mg/2,5 ml, 10 mg/2,5 ml
Comprimés pelliculés Solution injectable (ampoules)	7,5 mg, 15 mg 5 mg/5 ml, 5 mg/1 ml, 15 mg/3 ml, 50 mg/10 ml

Nom de marque ¹	Principe actif	Abréviation
Epidyolex®	Cannabidiol	CBD
Fycompa®	Pérampanel	PER
Gabapentin-Mepha Lactab®	Gabapentine	GBP
Gabapentin Pfizer®	Gabapentine	GBP
Gabapentine Sandoz® Gabapentine Sandoz Eco®	Gabapentine	GBP
Gabapentine Spirig HC®	Gabapentine	GBP
Inovelon®	Rufinamide	RUF
Kepra® Kepra® Solution concentrée pour perfusion Kepra® Solution	Lévétiracétam	LEV
Lacosamid Desitin®	Lacosamide	LCM



Forme pharmaceutique	Dosage
Solution	100 mg/ml
Comprimés Suspension buvable	2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg 0,5 mg/ml
Comprimés pelliculés Capsules	600 mg, 800 mg 100 mg, 300 mg, 400 mg
Comprimés pelliculés Capsules	600 mg, 800 mg 100 mg, 300 mg, 400 mg
Comprimés pelliculés Capsules	600 mg, 800 mg 100 mg, 300 mg, 400 mg
Comprimés pelliculés Capsules	600 mg, 800 mg 100 mg, 300 mg, 400 mg
Comprimés pelliculés Suspension buvable	200 mg, 400 mg 40 mg/ml
Comprimés pelliculés Solution à diluer pour perfusion (flacon ampoule) Solution buvable	250 mg, 500 mg, 1000 mg 100 mg/ml 100 mg/ml
Comprimés pelliculés Sirop Solution pour perfusion	50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg 10 mg/ml (2000 mg/200 ml) 10 mg/ml (2x 100 mg/10 ml)



Nom de marque ¹	Principe actif	Abréviation
Lacosamid-Mepha Lactab [®]	Lacosamide	LCM
Lacosamide Sandoz [®]	Lacosamide	LCM
Lamictal [®]	Lamotrigine	LTG
Lamotrigine Desitin [®]	Lamotrigine	LTG
Lamotrigine Sandoz [®]	Lamotrigine	LTG
Lamotrigine Zentiva [®]	Lamotrigine	LTG
Lamotrin-Mepha [®]	Lamotrigine	LTG
Levetiracetam Desitin [®] Levetiracetam Desitin [®] Solution à diluer pour perfusion Levetiracetam Desitin [®] Solution	Lévétiracétam	LEV
Levetiracetam Helvepharm [®]	Lévétiracétam	LEV



Forme pharmaceutique	Dosage
Comprimés pelliculés	50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg
Comprimés pelliculés	50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg
Comprimés dispersibles	5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg
Comprimés sécables	5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg
Comprimés dispersibles	25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg
Comprimés dispersibles	5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg
Comprimés dispersibles	5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg
Comprimés pelliculés, mini-comprimés* Solution à diluer pour perfusion (ampoules) Solution buvable	250 mg, 500 mg, 1000 mg 500 mg/5 ml (100 mg/ml) 100 mg/ml
Comprimés pelliculés	250 mg, 500 mg, 1000 mg

* Mini-comprimé = forme pharmaceutique autorisée: minipacks de mini-comprimés pelliculés



Nom de marque ¹	Principe actif	Abréviation
Levetiracetam-Mepha® Concentré pour perfusion	Lévétiracétam	LEV
Levetiracetam-Mepha® Teva Lactab	Lévétiracétam	LEV
Lévétiracétam Sandoz®	Lévétiracétam	LEV
Lévétiracétam Spirig HC®	Lévétiracétam	LEV
Lorazepam Xilmac®	Lorazépam	LZP
Lyrica®	Prégabaline	PGB
Mysoline®	Primidone	PRM
Neurontin®	Gabapentine	GBP
Ontozry	Cénobamate	CNB



Forme pharmaceutique	Dosage
Concentré pour perfusion (ampoules)	500 mg/5 ml (100 mg/ml)
Comprimés pelliculés	250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg
Comprimés pelliculés Solution buvable	250 mg, 500 mg, 1000 mg 100 mg/ml
Comprimés pelliculés	250 mg, 500 mg, 1000 mg
Solution injectable (ampoules)	4 mg/ml
Gélules	25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg
Comprimés	250 mg
Capsules Comprimés pelliculés	100 mg, 300 mg, 400 mg 600 mg, 800 mg
Comprimés pelliculés	12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg

Nom de marque ¹	Principe actif	Abréviation
Orfiril® long	Valproate de sodium	VPA
Orfiril® Solution injectable Orfiril® Sirop	Valproate de sodium	VPA
Ospolot®	Sultiame	STM
Pétinimid®	Éthosuximide	ESM
Petinutin®	Mésuximide	MSM
Phenhydant® Phenhydant® Solution injectable	Phénytoïne Phénytoïne sodique	PHT PHT
Phénytoïne-Gerot	Phénytoïne	PHT
Prégabaline axapharm®	Prégabaline	PGB
Pregabalin-Mepha®	Prégabaline	PGB



Forme pharmaceutique	Dosage
Gélules avec mini-comprimés retard Minipacks avec mini-comprimés retard	150 mg, 300 mg 500 mg, 1000 mg
Solution injectable (ampoules) Sirop	300 mg/3 ml 60 mg/ml
Comprimés pelliculés	50 mg, 200 mg
Capsules molles	250 mg
Capsules	300 mg
Comprimés Solution injectable (ampoules)	100 mg 250 mg de phénytoïne/5 ml
Comprimés	100 mg
Gélules	25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg
Capsules	25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg
Solution buvable	20 mg/ml

Nom de marque ¹	Principe actif	Abréviation
Pregabalin Pfizer®	Prégabaline	PGB
Prégabaline Sandoz®	Prégabaline	PGB
Prégabaline Spirig HC®	Prégabaline	PGB
Pregabalin Xiromed®	Prégabaline	PGB
Pregabalin Zentiva®	Prégabaline	PGB
Rivotril®	Clonazépam	CZP
Rivotril® Concentré		
Sabril® Sabril® Sachets	Vigabatrine	VGB
Synacthen®	Tétracosactide	ACTH



Forme pharmaceutique	Dosage
Gélules	25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg
Capsules	25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg
Capsules	25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg
Gélules	25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg
Gélules	25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg
Comprimés Gouttes	0,5 mg, 2 mg 2,5 mg/ml (25 gouttes=1ml, 1 goutte=0,1 mg)
Concentré pour solution injectable et solvant (ampoules)	1 mg/ml
Comprimés pelliculés Granulés	500 mg 500 mg
Solution injectable	0,25 mg de tétracosactide/1 ml



Nom de marque ¹	Principe actif	Abréviation
Taloxa® Taloxa® suspension	Felbamate	FBM
Temesta® Temesta Expidet®	Lorazépam	LZP
Tégréto!® Tégréto!® Suspension 2 %	Carbamazépine	CBZ
Timonil® Timonil® Sirop Timonil® retard	Carbamazépine	CBZ
Topamax®	Topiramate	TPM
Topiramate-Mepha Teva Lactab®	Topiramate	TPM
Topiramate Sandoz®	Topiramate	TPM
Topiramate Spirig HC®	Topiramate	TPM
Trileptal® Trileptal® Suspension	Oxcarbazépine	OXC



Forme pharmaceutique	Dosage
Comprimés Suspension	600 mg 600 mg/5 ml
Comprimés Comprimés orodispersibles	1 mg, 2,5 mg 1 mg, 2,5 mg
Comprimés Comprimés à libération prolongée Suspension	200 mg, 400 mg 200 mg, 400 mg 100 mg/5 ml
Comprimés Sirop Comprimés à libération prolongée	200 mg 20 mg/ml (100 mg/5 ml) 200 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg
Comprimés pelliculés Capsules	25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg 15 mg, 50 mg
Comprimés pelliculés	25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg
Comprimés pelliculés	25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg
Comprimés pelliculés	25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg
Comprimés pelliculés Suspension	300 mg, 600 mg 60 mg/ml



Nom de marque ¹	Principe actif	Abréviation
Urbanyl®	Clobazam	CLB
Valium® Solution injectable	Diazépam	DZP
Valproat Chrono Desitin®	Valproate de sodium et acide valproïque	VPA
Valproate Chrono Sanofi®	Valproate de sodium et acide valproïque	VPA
Valproat Sandoz®	Valproate de sodium et acide valproïque	VPA
Vimpat® Vimpat® Solution pour perfusion Vimpat® Sirop	Lacosamide	LCM
Zebinix®	Acétate d'eslicarbazépine	ESL
Zonegran®	Zonisamide	ZNS
Zonisamide Sandoz®	Zonisamide	ZNS

¹ La liste répertorie les médicaments prêts à l'emploi disponibles en Suisse, avec les dosages autorisés ici. Des différences avec les noms de marques ou les dosages indiqués dans d'autres pays sont possibles.



Forme pharmaceutique	Dosage
Comprimés	10 mg
Solution injectable	10 mg/2 ml
Comprimés	300 mg, 500 mg
Comprimés pelliculés	300 mg, 500 mg
Comprimés	300 mg, 500 mg
Comprimés pelliculés Solution pour perfusion (flacon) Sirop	50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg 10 mg/ml (200 mg/20 ml) 10 mg/ml (2000 mg/200 ml)
Comprimés	200 mg, 800 mg
Capsules	25 mg, 50 mg, 100 mg
Gélules	25 mg, 50 mg, 100 mg

Addition de	Effet sur le traitement en cours												
	BRV	CBD	CBZ	CNB	CLB	ESL	ESM	EVR	FBM	GBP	LCM	LTG	LEV
Brivaracétam (BRV)	x		E+		O							O	O
Cannabidiol (CBD)		x			++			++					
Carbamazépine (CBZ)	(-)		x	O	-	-		--	--	(+)/O	-	--	-
Cénobamate (CNB)			(-)		++						O	-	O
Clobazam (CLB)		++	+/(E+)		x					O	O	O	O
Eslicarbazépine (ESL)			O/(-)		O/(-)	x		--		O	O	-	O
Éthosuximide (ESM)							x					O	
Évérolimus (EVR)								x					
Felbamate (FBM)			--(E+)						x			O	
Gabapentine (GBP)			O		O	O			(+)	x		O	O
Lacosamide (LCM)			O			O	O		O		x		
Lamotrigine (LTG)	O		O/(-)		O	(-)			O	O	O	x	
Lévétiracétam (LEV)	O		O		O	O				O	O	O	x
Mésuximide (MSM)			+			+						--	
Oxcarbazépine (OXC)	O		O/(-)		-	O		--		O	O	--	-
Pérampanel (PER)			O			+							O
Phénobarbital (PB)	(-)		--(E+)	O	--	-		--	--	O/(-)	-	--	-
Phénytoïne (PHT)	(-)		--	(-)	--	-		--	--	O/(-)	-	--	-
Prégabaline (PGB)			O		O	O				O/(-)		O/-	O/(+)
Primidone (PRM)			--(E+)		-	--			--	O/(-)	-	--	-
Rufinamide (RUF)												O	
Stiripentol (STP)			+		++	+						+	O
Sultiame (STM)			+			+						+	
Topiramate (TPM)	O		O/(+)			-						(+)/-	O
Valproate (VPA)	O		(+)/-(E+)	O	O	O/(-)			(+)/O	O/(-)	O	++	+
Vigabatrine (VGB)			(+)/O		O		O						
Zonisamide (ZNS)			O/-(E+)			O				O	O	O	

- E = époxyde
- Fl = fraction libre
- O = aucune influence sur la concentration sérique
- (-) ou (+) = baisse/élévation légère de la concentration sérique
- ou + = baisse/élévation modérée de la concentration sérique

Interactions des antiépileptiques entre eux

(Modifié d'après Krämer)

MSM	OXC	PER	PB	PHT	PGB	PRM	RUF	STP	STM	TPM	VPA	VGB	ZNS
	O			O/(+)	O					O	O		
											(-)		
	-	-	(+)/-	+/-	-	-(PB+)	-		-	--	--	O/(-)	--
			+	+									
	O	O	(+)/O	+	O	(+)/O		(+)	O		+		O
	O	-	(+)/O	+	O	(+)/O	-		-	-	O/-		O/-
			O			O					--		
	O		++	++							++	O	
O	O		O	(+)/O	O/(-)				O	O	O		+
O	O	O/(-)			O						O	O	O
	+/-	O	O	O	O	O			O	(+)/O	O/-		+/O
	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
x	+		++	++					+	--	--		
	x		+	+	-	O	-		-	-	O/-		O/-
	+	x		O/(-)					O	O	O		O
+	-	-	x	+/-	O	-(PB+)	-		--	--	--		--
+	-	-	+	x		-(PB+)			--	--	--	O	--
O	O		O	O	x				O	O	O		O
	-	--	(+)/O	+/-		x			--	--	--	O	--
			+	+			-			O	O		
+	+	+	++	++		++	+	x			(+)		
	+		+	++		+/-							
	-	-	O	+	O	O			--	x			
	O/(-)	(+)	++	+/(+)	O	+/(PB+)	+		+	-	x		+/-
	O		O	O		O/(-)						x	
	O	O	O	O/(+)	O	O			--		O		x

-- ou ++

= forte baisse/élévation de la concentration sérique

O/(-) ou O/(+)

= aucune influence ainsi que baisse/élévation légère de la concentration sérique possible

O/- ou O/+

= aucune influence ainsi que baisse/élévation de la concentration sérique possible


-/+

= baisse et élévation de la concentration sérique possible

Champ vide

= aucune information disponible



Principe actif	Abréviation	Autorisation 	
		Crises focales et généralisées secondaires	
		Monothérapie	Traitement combiné
Brivaracétam	BRV	non	oui, uniquement chez l'adulte
Cannabidiol	CBD	non	non
Carbamazépine	CBZ	oui	oui
Cénobamate	CNB	non	oui, uniquement chez l'adulte
Clobazam	CLB	non	oui
Clonazépam			
Diazépam		non	non
Éthosuximide	ESM	non	non
Évérolimus	EVR	non	non
Felbamate	FBM	non	non
Gabapentine	GBP	dès 12 ans	dès 3 ans
Lacosamide	LCM	dès 18 ans	dès 4 ans
Lamotrigine	LTG	dès 12 ans	dès 2 ans
Lévétiracétam*	LEV	dès 16 ans	dès 1 mois
Mésuximide	MSM	non	non

1) Plus monothérapie pour les absences typiques.

2) Autorisé en association au VPA et au clobazam.

3) En cas d'échec d'autres médicaments.


4) Autorisé en cas de crises tonico-cloniques généralisées dans l'épilepsie idiopathique généralisée et de myoclonies dans l'épilepsie myoclonique juvénile.

5) Selon les directives de la DGN 2017.

6) Traitement adjuvant des crises focales réfractaires avec et sans généralisation secondaire.

7) Chez les enfants âgés de moins de 3 ans uniquement dans des situations exceptionnelles, en cas d'indication absolue.




Autorisation 			
Crises généralisées		Syndromes ou crises particulières	Potentiel d'interactions
Monothérapie	Traitement combiné		
non	non		
non	non	Syndrome de Dravet et SLG dès 2 ans	+
		CTCG	+
non	non		+
non	oui		-
		Syndrome de Lennox, convulsions BNS, convulsions tonico-cloniques généralisées, primitives ou secondaires, état de mal épileptique, crises focales chez les adultes	
non	non	États convulsifs	
oui	oui	Absences, crises myocloniques	(-)
non	non	Crises réfractaires lors de STB dès 2 ans ⁶⁾	+
non	non	SLG dès 4 ans ³⁾	+
non	non		-
non	non		(-)
dès 12 ans ¹⁾	dès 2 ans		(-)
non	dès 12 ans ⁴⁾	EIG et EMJ dès 12 ans	-
non	non	Absences	+

* Autorisé en Autriche sous le nom de « Levebon » pour la monothérapie de crises focales dès 1 mois et d'épilepsie généralisée dès 12 ans.

- aucun potentiel d'interactions
 (-) potentiel d'interactions léger
 (+) potentiel d'interactions modéré
 + fort potentiel d'interactions



Principe actif	Abréviation	Autorisation 	
		Crises focales et généralisées secondaires	
		Monothérapie	Traitement combiné
Midazolam			
Nitrazépam			
Oxcarbazépine	OXC	dès 1 mois	dès 1 mois
Pérampanel	PER	non	dès 4 ans
Phénobarbital	PB	oui	oui
Phénytoïne	PHT	oui	oui
Prégabaline	PRG	non	dès 18 ans
Primidone	PRM	oui	oui
Rufinamide ³⁾	RUF	non	non
Stiripentol	STP	non	non
Sultiame	STM	non	non
Topiramate	TPM	dès 7 ans	dès 2 ans
Valproate	VPA	oui	oui
Vigabatrine	VGB	non	oui ³⁾
Zonisamide	ZNS	dès 18 ans	dès 6 ans

1) Plus monothérapie pour les absences typiques.

2) Autorisé en association au VPA et au clobazam.

3) En cas d'échec d'autres médicaments.


4) Autorisé en cas de crises tonico-cloniques généralisées dans l'épilepsie idiopathique généralisée et de myoclonies dans l'épilepsie myoclonique juvénile.

5) Selon les directives de la DGN 2017.

6) Traitement adjuvant des crises focales réfractaires avec et sans généralisation secondaire.

7) Chez les enfants âgés de moins de 3 ans uniquement dans des situations exceptionnelles, en cas d'indication absolue.



Autorisation 			
Crises généralisées		Syndromes ou crises particulières	Potentiel d'interactions
Monothérapie	Traitement combiné		
		Crises convulsives > 5 min de 6 à 18 ans	
		Syndrome de West, syndrome de Lennox	
non	non	CTCG	(+)
non	oui, dès 7 ans		(+)
oui	oui	CTCG	+
oui	oui		+
non	non		-
oui	oui		+
non	non	SLG dès 1 an	+
non	non	Dravet ²⁾	+
non	non	Épilepsie rolandique ³⁾	+
dès 7 ans	dès 2 ans	SLG dès 2 ans	(-)
oui	oui		+
	non	Syndrome de West	+
non	non		-

* Autorisé en Autriche sous le nom de « Levebon » pour la monothérapie de crises focales dès 1 mois et d'épilepsie généralisée dès 12 ans.

- aucun potentiel d'interactions
 (-) potentiel d'interactions léger
 (+) potentiel d'interactions modéré
 + fort potentiel d'interactions



Une part importante des antiépileptiques est utilisée en dehors de leur domaine d'indication (off label). Par conséquent, il est vivement conseillé de délivrer des informations complètes sur les risques de chaque traitement, de les consigner par écrit et de demander aux parents/titulaire de l'autorité parentale de signer le document.

D'autres exemplaires de ce « **Vademecum Antiepilepticum Helveticorum** » peuvent être commandés auprès de

DESITIN Pharma GmbH
Hammerstrasse 47
4410 Liestal
info@desitin.ch

Tous droits réservés, notamment le droit de reproduction et de distribution ainsi que de traduction. Aucune partie de l'ouvrage ne peut être reproduite ou distribuée, sous quelque forme que ce soit, sans l'autorisation écrite de l'auteur.



Acétazolamide	= AZA
Brivaracétam	= BRV
Bromures	= BR
Cannabidiol	= CBD
Carbamazépine	= CBZ
Cénobamate	= CNB
Clobazam	= CLB
Clonazépam	= CZP
Diazépam	= DZP
Acétate d'eslicarbazépine	= ESL
Éthosuximide	= ESM
Évérolimus	= EVR
Felbamate	= FBM
Fenfluramine	= FFA
Gabapentine	= GBP
Lacosamide	= LCM
Lamotrigine	= LTG
Lévétiracétam	= LEV
Mésuximide	= MSM
Midazolam	= MDZ
Nitrazépam	= NZP
Oxcarbazépine	= OXC
Pérampanel	= PER
Phénobarbital	= PB
Phénytoïne	= PHT
Prégabaline	= PGB
Primidone	= PRM
Rufinamide	= RUF
Stiripentol	= STP
Sultiame	= STM
Topiramate	= TPM
Valproate	= VPA
Vigabatrine	= VGB
Zonisamide	= ZNS

Depuis de nombreuses années, le «Vademecum Antiepilepticum» compte parmi les publications en langue allemande les plus prisées dans le domaine de l'épilepsie. La version 2021/22 était déjà la 26^e édition en langue allemande de ce guide très apprécié et une version bilingue, le «Vademecum Antiepilepticum Helveticorum», adaptée à la Suisse a également été publiée pour la première fois en 2020. Les deux auteurs s'occupent d'entretenir ces deux éditions avec un engagement important et totalement bénévole. Qu'ils trouvent ici l'expression de notre plus grand respect ainsi que notre profonde gratitude pour tout le travail accompli, au nom également des innombrables personnes utilisant la présente publication.

Desitin Pharma GmbH
CH, Liestal, mars 2023



**Professeur Dr méd.
Bernhard Jochen Steinhoff**

Le professeur Dr méd. Bernhard Jochen Steinhoff (*1961) est activement engagé dans la recherche et le traitement de l'épilepsie depuis des décennies et il est l'auteur et le co-auteur d'env. 1500 articles scientifiques. En sa qualité de membre d'une multitude de sociétés et de groupes de discipline, dont plusieurs anciens mandats de président ou de membre de comité, il dispose d'un excellent réseau. Actuellement, le professeur Steinhoff est directeur médical du Centre d'épilepsie de la Diakonie Kork où il dirige, à titre de médecin-chef, la clinique pour adultes.



**Dr méd. Thomas Bast,
privat-docent**

Le Dr méd. Thomas Bast (*1965), privat-docent, exerce depuis 30 ans dans le domaine de l'épileptologie. À titre de membre actuel et d'ancien membre de comité de diverses sociétés de discipline, ainsi que de membre actuel du comité de la DGFe, il dispose lui aussi d'un excellent réseau. Porteur de plusieurs distinctions, il exerce une activité d'expert pour de nombreuses revues spécialisées. Le PD Dr Bast dirige, à titre de médecin-chef, la clinique d'épilepsie pour enfants et adolescents du Centre d'épilepsie de la Diakonie Kork.





Le Compendium des médicaments sous la forme d'une app électronique



L'app **CoMed Desitin** contient les données complètes, concises, pertinentes pour la pratique et mises à jour quotidiennement de la plateforme AIPS de Swissmedic, de la liste des spécialités et de Refdata.

Orfiril®/ - long
Desitin Pharma GmbH

Le valproate est un tératogène entraînant un risque élevé de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés in utero (voir «Grossesse/Allaitement»).

Assurez-vous que les femmes en âge de procréer remplissent les conditions de programme de prévention des grossesses. La patiente doit être informée au détail des risques associés à l'utilisation de valproate lors de la grossesse.

Le rapport bénéfice/risque du traitement par Orfiril® doit être évalué régulièrement, notamment lorsque la patiente envisage ou débute une grossesse. Veuillez consulter les rubriques «contre-indications», «autologes», «mises en garde et précautions» et «grossesse/allaitement» pour de plus amples informations.

Composition
Principe actif: Natrii valproas.
Excipients:
Mélange avec mini-comprimés retard: Excipients pro compresso obducto.
Sirop: Arom.: Vanillinum, Saccharinum matricum, Natrii cyclamas, colorant: E 120; agents conservateurs: E 216, E 218, Excip. ad solutionem.
Gélules retard à 150 mg colorant: E 110; excipients pro capsula.
Gélules retard à 300 mg colorants: E 104, E 132, excipients pro capsula.
Remarque pour diabétiques
Orfiril® sirop contient les additifs: saccharine sodique et cyclamate sodique. Par ailleurs, la solution est exempte de sucre et d'alcool et convient de ce fait aussi aux diabétiques, sous contrôle médical.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité
Mélange (long) avec mini-comprimés retard à 500 mg et 1000 mg de valproate de sodium.
Sirop à 300 mg/3 ml (= 1 seringue buvable) de valproate de sodium.
Gélules retard (long) à 150 mg et 300 mg de valproate de sodium.

Indications/Possibilités d'emploi
Orfiril® est principalement et de préférence indiqué en monothérapie dans les formes généralisées d'absence tonique, naïve malveillante, myoclonies musculaires bilatérales, retard

Vous trouverez des informations supplémentaires sur **desitin.ch** dans l'espace réservé aux professionnels ou dans la vidéo (code QR).



Utilisable en ligne et hors ligne sur tous les systèmes d'exploitation courants, et optimisé pour tous les types d'appareils.



Voir la vidéo
CoMed



