

# Vademecum Antiepilepticum Helveticorum

2025



**Pharmacothérapie des épilepsies**

3<sup>e</sup> édition 

de: B. J. Steinhoff · Th. Bast

Protection en cas d'épilepsie



# Vademecum Antiepilepticum Helveticorum

2025

## Pharmacothérapie des épilepsies

3<sup>e</sup> 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

## Directeurs de la publication

Prof. Dr B.J. Steinhoff

PD Dr Th. Bast

## IMPORTANT – LE VALPROATE ET LE TOPIRAMATE

Le valproate et le topiramate chez les jeunes filles et les femmes en âge de procréer : des conditions d'utilisation particulières s'appliquent en raison des risques tératogènes accrus (voir page 49 ss). Il est également question d'un effet potentiellement tératogène du valproate chez l'homme, mais les données disponibles ne permettent pas encore d'évaluation définitive. Pour l'instant, les conditions formulées par Swissmedic et les recommandations émises par la Ligue Suisse contre l'Epilepsie doivent être respectées.



Valproate pour les hommes : prise de position de la Ligue contre l'Epilepsie



Documents  
(Swissmedic – Valproate)



Documents  
(Swissmedic – Topiramate)

## 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](http://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.



# Sommaire

<b>1. Traitement aigu et d'urgence</b>	<b>6</b>
1.1 Instructions pour les profanes	6
1.2 Propositions de traitement pour les médecins de premier recours	10
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'anticonvulsivants oraux	23
1.6 Prémédication et anesthésie en vue d'interventions diagnostiques et chirurgicales	25
<b>2. Traitement médicamenteux à long terme</b>	<b>26</b>
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	30
2.1.6 Mesure des taux sanguins des anticonvulsivants	30
2.1.7 Durée du traitement	33
2.1.8 Pharmaco-résistance – Cas problématiques	34
2.1.9 Mesures d'appui	35
2.1.10 Sources d'information pour les patients/patientes et leurs familles	36
2.2 Situations thérapeutiques particulières	37
2.2.1 Anticonvulsivants et interactions	37
2.2.2 Contre-indications – sélection	45
2.2.3 Anticonvulsivants et contraception	47
2.2.4 Désir d'enfant et anticonvulsivants	49
2.2.5 Vaccinations, prévention des infections et désensibilisation en cas d'épilepsie	66
2.3 Prise d'anticonvulsivants et voyages lointains	67

2.4	Surveillance spéciale en cas de traitement à long terme par le valproate	68
2.4.1	Indices de l'anamnèse pour une prudence particulière lors de l'emploi de VPA	69
2.4.2	Mesures à prendre avant l'instauration d'un traitement par le VPA	70
2.4.3	Recommandations pour l'accompagnement et la surveillance après l'instauration du traitement	71
2.5	Directives de traitement particulières et surveillance de la thérapie pour l'ACTH Depot et les corticoïdes	76
	<b>Choix des médicaments en fonction des syndromes épileptiques importants</b>	80
	<b>Anticonvulsivants disponibles et utilisables actuellement</b>	82
	<b>Examens de contrôle de la tolérance lors d'une pharmacothérapie anticonvulsivante</b>	116
	<b>3. Traitements non médicamenteux de l'épilepsie</b>	118
3.1	Chirurgie de l'épilepsie	118
3.2	Neurostimulation	119
3.2.1	Stimulation du nerf vague	119
3.2.2	Stimulation épicroânienne focale	119
3.2.3	Stimulation cérébrale profonde	120
3.3	Thérapie nutritionnelle cétogène	120
	<b>Les anticonvulsivants en Suisse</b>	122
	<b>Addendum 1 (Interactions)</b>	138
	<b>Addendum 2 (Autorisations)</b>	140
	<b>Remarques</b>	144
	<b>Abréviations des génériques</b>	145
	<b>Remerciements</b>	146
	<b>À propos des auteurs</b>	147

# 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 ?
- Interruption médicamenteuse des crises lors de crises d'épilepsie importantes et prolongées (crise tonico-clonique bilatérale), soit d'une durée supérieure à 3 minutes
- Après la crise : en cas d'apnée postictale (menace de MSIE), une réanimation peut s'avérer nécessaire
- 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 env. 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 l'administration de la dose au plus tôt après 10 minutes supplémentaires si la crise 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. Seuls le midazolam buccal et le clonazépam disposent d'une autorisation. 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
dès 10 ans :	10 mg

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

## Lorazépam buccal (Temesta Expidet®)

**Dose recommandée de 0,05 mg / kg de 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) ***

- \* Le lorazépam buccal n'est pas autorisé pour le traitement des crises.
- \*\* Dose maximale autorisée chez les enfants (en Allemagne, contre-indiqué chez les enfants de moins de 6 ans;  en Suisse, contre-indiqué chez les enfants de moins de 12 ans) et les adolescents : 1 mg (états anxieux et sédation). Chez les adolescents, des dosages plus élevés peuvent être requis dans le traitement aigu et d'urgence.
- \*\*\* En l'absence d'effet après 20 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 Diazepam Desitin® tubes rectaux constitue toujours le traitement de première ligne chez les enfants en bas âge. D'autres médicaments sont à envisager lorsque le diazépam s'est révélé inefficace ou si une situation particulière ne permet pas l'application rectale.

Le midazolam buccal est généralement utilisé chez les enfants dès l'âge scolaire, les adolescents et les adultes. 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. Il est important de relever qu'en raison de la réponse retardée, 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. L'hydrate de chloral est envisageable sous forme de solution aqueuse (préparation magistrale) pour l'administration par voie orale ou rectale. La dose est comprise entre 50 et 100 mg/kg (au maximum 1200 mg).  L'hydrate de chloral n'est pas autorisé en Suisse.

### **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 (pendant la crise)
- 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'en cas de crise prolongée, un état de mal épileptique convulsif (crises toniques/tonico-cloniques bilatérales) menace ou s'est déjà produit, ou si de telles crises surviennent en série, se suivant à intervalles rapprochés.

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<sup>er</sup> choix :

Diazépam, lorazépam (Temesta<sup>®</sup> solution injectable), clonazépam (Rivotril<sup>®</sup>) ou midazolam (p. ex. Dormicum<sup>®</sup>) pour injection i.v. Si ces préparations ne sont pas disponibles ou en l'absence de voie veineuse, utiliser Diazepam Desitin<sup>®</sup> tubes rectaux ou également le midazolam buccal. Il n'y a pas d'autorisation pour l'administration buccale de lorazépam (voir p. 8).



### Médicaments de 2<sup>e</sup> choix :

Phénobarbital sous forme d'ampoules i.v. (p. ex. Luminal®). En ce qui concerne la phénytoïne i.v. (p. ex. Phenhydan®), voir p. 18–19. Valproate\* i.v. (p. ex. Orfiril® solution injectable) comme médicament de 2<sup>e</sup> choix pour l'état de mal convulsif et les crises focales non convulsives.

### Médicaments de 3<sup>e</sup> choix :

Acide valproïque\* i.v. (p. ex. Orfiril® solution injectable) pour l'état de crises convulsives généralisées (état de mal convulsif). Lévétiracétam i.v. à une dose unique de 30 à 60 mg/kg de PC, à répéter le cas échéant (utilisation hors indication). Le lévétiracétam, le brivaracétam et le lacosamide ne sont pas autorisés pour le traitement de l'état de mal épileptique, mais peuvent être efficaces dans des cas particuliers.

\* 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

### 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, contre-indiqué chez les enfants et les adolescents de moins de 12 ans. Administration i.v. non recommandée chez les moins de 18 ans.
- \*\* Injection i.v. très lente : 1 ampoule en 10 min
- \*\*\* Utilisation de l'âge de 3 mois à < 6 mois uniquement sous surveillance hospitalière.
- \*\*\*\* Utilisation hors indication
- \*\*\*\*\* Précaution : chez les adultes âgés, préférer des applications plus prudentes et plus faiblement dosées (dépression respiratoire, risques cardiovasculaires, etc.).



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, dès 10 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

\*\*\*\*\* 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.

**Contre-indications:**

Myasthénie: pas de benzodiazépines

Porphyrie hépatique: pas de benzodiazépines, phénobarbital, phénytoïne ni de valproate; remplacer par l'hydrate de chloral rectal (30 à 100 mg/kg, au max. 1200 mg). (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** [Rativor® 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. Phenhydant®) et après l'arrêt cliniquement certain de la crise convulsive, il est possible d'attendre tout d'abord avec la poursuite des anti-convulsivants, 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, du brivaracétam et du lacosamide peut être envisagée en dehors des autorisations.

**Attention:** risque 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** (p. ex. Levetiracetam Desitin®) peut être administré par voie intraveineuse à la posologie de 30 mg/kg de PC. La tolérance est très bonne. Il est prévisible que le lévétiracétam, le brivaracétam et le lacosamide, des anticonvulsivants 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. Phenhydan® solution injectable) est administrée exclusivement seule et non diluée par voie i.v. très lente (0,5 ml/mi-  
nute) 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 benzodiazépines et à une seconde substance appropriée (p. ex. PB, PHT, VPA): anesthésie générale avec intubation**

## Mesures générales

- Libérer les voies respiratoires, contrôle cardiovasculaire, év. O<sub>2</sub>, 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 (risque d'aspiration)
- Surveillance sous forme de veille ou de soins intensifs





## Médicament

Propositions posologiques pour les médecins hospitaliers

### Lorazépam

(1 ampoule = 1 ml = 4 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. Phenobarbital « 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
<b>Nourrissons, enfants en bas âge et en âge scolaire :</b> 0,15 à 0,2 mg/kg i.m. ou 0,15 mg/kg i.v. en bolus		<b>Adultes :</b> 5 à 10 mg i.m. ou i.v.
<b>Tous :</b> 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	
–	<b>Recommandations des auteurs :</b> 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 <b>Enfants en âge scolaire et adultes :</b> 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 de PC, év. répéter

Autres anticonvulsivants pour le traitement de l'état de mal convulsif tels que : hydrate de chloral (sans nom de marque) en solution aqueuse (non huileuse), clométhiazole, flunitrazépam, lidocaïne, paraldéhyde (sans nom de marque), kétamine, 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 « hors indication » 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 unique. En ce qui concerne le brivaracétam, une dose initiale de 2 mg/kg de 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 de PC i.m. ou oral (max. 200 mg); après 12 heures et ensuite toutes les 24 heures 5 mg/kg de PC i.m. ou oral (ou traitement permanent par voie orale réparti en 2 doses journalières).
- **Adolescents / adultes**: dose initiale de 5 mg/kg de PC i.m. ou oral (max. 200 mg); après 12 heures et ensuite toutes les 24 heures 3 mg/kg de 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 le traitement permanent (dose pour le traitement permanent de 5–7 mg/kg), mais au maximum 400 mg chez l'enfant et 700 mg chez l'adulte, puis en fonction de la concentration sérique.
- 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), puis en fonction de la concentration sérique.
- 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 anticonvulsivants 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 l'acétate d'eslicarbazépine et le cénobamate, 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 anticonvulsivants 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 pérampantel. Leur utilisation correspond alors à une évaluation individuelle du rapport bénéfices/risques en dehors de l'information professionnelle.

### 1.5 Médicaments par voie rectale et parentérale pour la substitution d'anticonvulsivants 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

\* Hormis le diazépam, aucun des principes actifs n'est autorisé pour l'administration par voie rectale.

- 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 anticonvulsivants : 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, lorazépam, midazolam** ou **nitrazépam**
- buccal : **lorazépam** ou **midazolam**
- rectal : **diazépam** en suppositoires ou en solution
- i.m. : **clonazépam, diazépam** ou **midazolam**
- i.v. : **clonazépam, diazépam** 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 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 non épileptiques).
- 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. En cas d'incertitude quant à la présence ou non de potentiels typiques de l'épilepsie, consulter un spécialiste dans l'interprétation des résultats d'EEG. Des résultats faussement positifs peuvent avoir une issue fatale !

- 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.



# Traitement médicamenteux à long terme

- Participation scolaire, professionnelle et sociale sans restriction.
- Chez les enfants, base stable pour la poursuite du développement social, émotionnel et cognitif. D'autre part, en cas de syndromes épileptiques associés à un pronostic difficile, définir des objectifs thérapeutiques réalistes précoces.

## 2.1.4 Monothérapie – Polythérapie

- Respecter le schéma thérapeutique de manière systématique – éviter les expérimentations non ciblées. Toujours discuter et exposer également un plan « B » au cas où le plan « A » venait à échouer. Cela accroît considérablement la sensation de sécurité des patientes et des patients. Le concept précède l'ordonnance.
- Administrer initialement un seul anticonvulsivant (= 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. 82 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 anticonvulsivants 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 pérampantel), 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 anticonvulsivants au maximum.
- Arrêter progressivement les médicaments qui se sont avérés inefficaces.
- Au cours du traitement à long terme, il est généralement possible de changer de générique, même en l'absence de crises. En particulier pour la lamotrigine, le lévétiracétam, l'acide valproïque, les barbituriques et la carbamazépine, il n'y a pas de raison générale valable de s'inquiéter. Il peut y avoir des exceptions, par exemple en cas de soucis d'adhésion au traitement. Le fait de passer de formulations à libération prolongée à des formulations à libération non prolongée peut toutefois présenter un risque en termes d'efficacité et de tolérance et doit impérativement être évité.



## 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'Épilepsie, [www.epi.ch](http://www.epi.ch) ou de Desitin Pharma GmbH, [www.desitin.ch](http://www.desitin.ch)).
- Prier les patients d'utiliser un pilulier hebdomadaire.
- Recourir à des moyens modernes tels que les applications (p. ex. le smartphone) pour améliorer l'adhésion au traitement.
- Convoquer les patients à des contrôles réguliers, même en cas de résultat thérapeutique satisfaisant (généralement une à deux fois, par an, voir p. 116–117).

## 2.1.6 Mesure des taux sanguins des anticonvulsivants

- Les mesures des taux sanguins sont surtout indiquées pour l'évaluation des réserves posologiques, la détection

d'intoxications, la saisie d'interactions (voir p. 138–139) 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 → risque de surdosage/d'intoxication).
- Détermination du N-desméthylclobazam, susceptible d'augmenter considérablement sous traitement par le cannabidiol et le cénobamate. En revanche, le rôle de l'époxyde de carbamazépine a été surestimé par le passé.
- En règle générale, n'effectuer la prise de sang qu'après avoir atteint l'état d'équilibre (voir p. 82 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 anticonvulsivants à courte demi-vie – au moment du pic de résorption attendu. Autrement tout au moins aux mêmes horaires.

## Traitement médicamenteux à long terme


- En ce qui concerne les anticonvulsivants 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.
- 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, pérampanel, prégabaline, rufinamide, stiripentol, tiagabine, topiramate, vigabatrine et zonisamide, en raison de la corrélation inexistante ou (pas encore) connue avec l'effet anticonvulsivant et les effets indésirables cliniques. L'analyse individuelle visant à détecter des effets d'interaction ou la suspicion de non-observance du traitement constituent des exceptions. 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 des anticonvulsivants mentionnés peut être tout à fait pertinente pour déterminer l'intervalle de référence individuel. Il est plus important de déterminer l'intervalle typique, qui correspond mieux à la réalité que la notion d'intervalle thérapeutique.
- 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 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) 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 généralisées idiopathiques débutant à l'adolescence, il convient d'éviter toute réduction du traitement. Si celle-ci est expressément souhaitée, elle est toutefois préférable avant l'âge de 18 ans, car le rapport

bénéfices/risques se dégrade considérablement par la suite (permis de conduire, choix professionnel, besoin de mobilité) en cas de crises 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 généralisées idiopathiques (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 anticonvulsivants), une faible 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.  En Suisse\* : inaptitude à la conduite pendant toute la durée du sevrage du dernier médicament et les trois mois qui suivent son arrêt (cat. B et B1 ainsi que A et A1).

### 2.1.8 Pharmaco-résistance – Cas problématiques

- En cas de diagnostic de l'épilepsie incertain, d'absence de classification des crises et du syndrome épileptique,

\* [epi.ch/fr/a-propos-de-lepilepsie/approfondissement/epilepsie-et-conduite/](http://epi.ch/fr/a-propos-de-lepilepsie/approfondissement/epilepsie-et-conduite/)  
consulté le 27.03.2025



de pharmaco-résistance, 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 épicrânienne focale (dès l'âge de 18 ans), une stimulation du nerf vague ou un procédé similaire (p. ex. stimulation cérébrale profonde ou neurostimulation épicrânienne). En alternative, envisager également une thérapie nutritionnelle cétogène. Prêter attention aux études thérapeutiques cliniques portant sur de nouveaux anticonvulsivants 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 (particulièrement important lors d'épilepsies généralisées idiopathiques) :
  - 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'Épilepsie  
Seefeldstrasse 84, 8008 Zurich, [www.epi.ch](http://www.epi.ch)
- Association suisse de l'Épilepsie  
Seefeldstrasse 84, 8008 Zurich, [www.epi-suisse.ch](http://www.epi-suisse.ch)
- Schweizerische Epilepsie-Stiftung  
Bleulerstrasse 60, 8008 Zurich, [www.swissepil.ch](http://www.swissepil.ch)
- Association Syndrome de Dravet Suisse  
8000 Zurich, [www.dravet.ch](http://www.dravet.ch)
- SeSi, Società Epilettica della Svizzera Italiana  
Via Ghiringhelli 6a, 6500 Bellinzona, [www.sesi.ch](http://www.sesi.ch)

- Institution de Lavigny  
Route du Vignoble 60, 1175 Lavigny, [www.ilavigny.ch](http://www.ilavigny.ch)

## 2.2 Situations thérapeutiques particulières

### 2.2.1 Anticonvulsivants et interactions

Les interactions des anticonvulsivants 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. 138–139 vous donne un aperçu des interactions les plus fréquentes (abréviations des génériques voir p. 145). Pour savoir si un anticonvulsivant ayant un effet d'induction enzymatique potentiel agit réellement comme un inducteur enzymatique dans un cas particulier, il suffit de vérifier si le taux de gamma-GT est effectivement augmenté en laboratoire.

- Associé au PB, le VPA agit comme un inhibiteur (attention : intoxication au PB par l'addition de PB/PRM au VPA, aussi comme effet tardif). Attention à l'encéphalopathie liée au valproate comme effet immédiat (effet soporifique, ralentissement sévère à l'EEG et augmentation des crises convulsives), observée également comme effet tardif (généralement moins grave). Associé à la CBZ, le VPA inhibe la dégradation du métabolite époxyde de CBZ, entraînant ainsi un surdosage d'époxyde de CBZ, par ailleurs plus marqué lors de l'addition de CBZ au VPA que l'inverse. Cependant, de plus en plus d'éléments indiquent que l'époxyde de CBZ est beaucoup moins toxique que ce qui a

été avancé dans la littérature pendant de nombreuses années. En cas d'addition de VPA, le FBM augmente fortement dans le sérum. 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 co-administration avec le VPA (voir p. 100–101)! Le VPA peut augmenter la concentration de RUF chez les enfants en bas âge.

- Initialement, le VPA peut déplacer la CBZ, et plus encore la PHT, de leur liaison aux protéines (attention: intoxication à la PHT par la fraction libre de la PHT – sans augmentation de la concentration de PHT totale – lorsque le VPA est ajouté).
- 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 anticonvulsivants ayant un effet dépresseur sur le 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 anticonvulsivants).
- Une combinaison de trois anticonvulsivants 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 d'autres anticonvulsivants, par exemple les taux de PER.
- Le BRV entraîne une élévation de l'époxyde de CBZ.
- 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 LTG en particulier, mais dans une moindre mesure aussi d'autres anticonvulsivants, tels que la CBZ ou le PER,

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 anti-convulsivants

(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 à la CBZ en cas d'administration orale ou, plus encore, intraveineuse d'érythromycine); les taux d'ESL, de CNB et de VPA peuvent eux aussi être augmentés 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 (risque d'intoxication); le PB abaisse le taux de chloramphénicol, PB/PRM peut renforcer la toxicité du triméthoprime; le taux de rifampicine peut diminuer sous PB et PHT; les carbapénèmes (principalement le méropénème) peuvent 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 anticonvulsivants 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. Sous cénobamate, les taux des anticoagulants modernes peuvent chuter, probablement aussi en raison de l'influence d'autres anticonvulsivants inducteurs enzymatiques.

## **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 et probablement aussi sous l'influence d'autres anticonvulsivants potentiellement inducteurs enzymatiques, tout comme la clozapine associée à la PHT ; le taux de PHT peut être élevé par les neuroleptiques. Le STP augmente l'effet dépressur sur le système nerveux 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 B<sub>6</sub> (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 à la CBZ !). Les contraceptifs peuvent abaisser significativement les taux sériques de LTG (jusqu'à 50 %). Le pérampandol 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 (risque d'intoxication à 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**

Le brome, le PB/la PRM et les benzodiazépines ainsi que, d'une manière générale, tous les anticonvulsivants à effet sédatif ou causant à haute dose des vertiges et des troubles visuels, entraînent des renforcements réciproques de leurs effets lorsqu'ils sont associés à des médicaments ayant un effet déprimeur sur le système nerveux central et à l'alcool.

## Cytostatiques

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

### 2.2.2 Contre-indications – sélection

- 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 anticonvulsivants 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.
- Le cénobamate peut provoquer un raccourcissement de l'intervalle QT.



## Traitement médicamenteux à long terme

- 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 pérampanel.
- Pour les mesures de précaution lors de l'utilisation de valproate (voir p. 69 ss) et d'ACTH ou de corticoïdes (voir p. 76 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 doses extrêmement élevées par voie i.v. ou intrathécale.

- **d'utiliser avec une prudence particulière :**  
cisapride, sévoflurane, théophylline et ses dérivés (risque 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 Anticonvulsivants 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 ainsi que cénobamate ; 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 dispo-



## Traitement médicamenteux à long terme

nibles 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 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'anticonvulsivants 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 : baisse de la concentration plasmatique 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 anticonvulsivants

##### **Les aspects suivants doivent être pris en considération**

Sur la base de publications récentes portant sur la tératogénicité et sur d'autres risques liés aux troubles du spectre autistique et aux troubles cognitifs du développement des enfants nés de patientes et même, depuis peu, de patients de sexe masculin ayant suivi un traitement par le valproate, voire par d'autres anticonvulsivants (AC) tels que le topiramate, ce thème occupe une place particulièrement importante dans la planification du traitement médicamenteux de l'épilepsie et le conseil.

##### **Malformations**

Les taux de malformations consécutives à la prise d'anticonvulsivants pendant la grossesse est saisie depuis longtemps dans plusieurs registres de grossesse. Une vaste étude de population danoise\*, portant sur un total de 837 795 naissances vivantes, a

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

décrit un taux de malformations (p. ex. fente palatine, hypospadié, spina bifida) de 2,4 % dans la « population normale » et de 3,2 % après l'exposition prénatale à des AC récents. La publication la plus récente du Registre européen des grossesses EURAP a fourni les données clés sur la tératogénicité en cas de monothérapie. En résumé, selon cette dernière, la probabilité moyenne de malformations importantes pour tous les intervalles posologiques est de 3,1 % pour la lamotrigine, 5,4 % pour la carbamazépine, 9,9 % pour l'acide valproïque, 2,5 % pour le lévétiracétam, 2,9 % pour l'oxcarbazépine, 6,2 % pour le phénobarbital, 4,9 % pour le topiramate et 6,3 % pour la phénytoïne. Une augmentation dose-dépendante du risque a été observée sous carbamazépine, acide valproïque et phénobarbital, mais pas avec les autres anti-convulsivants étudiés. La fréquence de malformations importantes après la prise d'AC a fort heureusement diminué si l'on compare les périodes de 1998 à 2004 avec celles de 2015 à 2022, car la lamotrigine et le lévétiracétam ont été utilisés beaucoup plus fréquemment ces derniers temps. Malheureusement, l'étude du Registre européen des grossesses ne fournit aucune information sur le lacosamide ou les AC encore plus récents. Une publication récente fait toutefois état de 202 grossesses sous traitement par le lacosamide sans risque accru de malformations identifiable.

### **Troubles du spectre autistique et troubles cognitifs du développement**

Ces dernières années, la littérature a fourni des indications selon lesquelles le risque de troubles du spectre autistique et de troubles cognitifs peut augmenter parmi les descendants sous l'influence

de la prise d'anticonvulsivants. Ces observations sont particulièrement préoccupantes, parce que de telles conséquences ne sont pas identifiables avant la naissance et qu'il pourrait être méthodologiquement difficile, voire impossible, de prouver l'existence de liens de causalité. Néanmoins, ces données sont pertinentes à des fins d'information :

Les troubles du spectre autistique et les troubles neurocognitifs chez l'enfant exposé au valproate sont rapportés comme étant 2 à 5 fois plus élevés. Comme pour le valproate, il existe également des éléments indiquant un risque 3 à 4 fois plus élevé de troubles neurocognitifs du développement et un risque 2 à 4 fois plus élevé de troubles du spectre autistique sous l'influence du topiramate.

Il est essentiel de discuter au préalable et de manière approfondie des risques réels de malformations, de troubles du spectre autistique et de troubles cognitifs du développement chez les enfants nés de mères et de pères (voir plus bas) qui prennent certains anticonvulsivants. Ce serait une erreur d'adopter ici des positions apodictiques. Un médicament pouvant aider les patientes et les patients à ne plus subir de crises convulsives ne peut, en règle générale, pas être contre-indiqué, car il serait contraire à l'éthique de priver les personnes concernées du médicament dont il est prouvé qu'il est le plus efficace en cas d'épilepsies généralisées idiopathiques, à savoir le valproate, et que ces personnes doivent continuer à souffrir de ces crises. Une étude rétrospective de cohorte récente sur la fréquence des blessures et des hospitalisations survenues dans le cadre de tentatives d'arrêt du valproate a montré un risque de répercussions négatives de 1 à 7 % plus



élevé par rapport aux patientes qui continuaient à prendre du valproate. Lors du passage du valproate au lévétiracétam ou à la lamotrigine, le risque de récurrence des crises à un an est tout de même respectivement de 25 % et de 40 %. Par conséquent, si l'on sait qu'il n'y a pas d'alternative au valproate pour contrôler la situation liée aux crises chez une femme souhaitant avoir un enfant, il convient de choisir la dose efficace la plus faible, idéalement inférieure à 650 mg/jour, car le risque de malformations importantes n'est alors « plus que » de 6 % selon des données d'études disponibles depuis peu. Il est en outre recommandé de passer à 3 ou 4 doses uniques.

### **Le valproate chez les pères atteints d'épilepsie**

Une incertitude supplémentaire est à présent aussi apparue chez les hommes traités par le valproate, à la suite de la mise en garde de l'Agence européenne des médicaments (EMA) selon laquelle leur descendance pourrait également présenter un risque accru de troubles du développement. Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA recommande de vérifier régulièrement si le traitement par le valproate est toujours approprié chez un homme souhaitant avoir des enfants et d'informer le patient et sa partenaire de la nécessité d'utiliser une contraception efficace. Cette recommandation fait suite aux résultats d'une étude observationnelle rétrospective ayant inclus les données de registres de grossesses norvégiens, danois et suédois et portant sur des enfants conçus par des pères traités par le valproate, la lamotrigine ou le lévétiracétam. Cinq enfants sur 100 nés de pères ayant pris du valproate 3 mois avant la conception et 3 enfants sur 100 nés de pères ayant pris de la la-

motrigine et du lévétiracétam présentaient des troubles neurologiques du développement. Les volets de l'étude publiés à ce jour uniquement par l'EMA présentaient, outre un nombre inadéquat de cas, également des défauts méthodologiques considérables. Ainsi, il manque des données sur le type d'épilepsie dont les pères souffrent et donc éventuellement sur des risques a priori différents dans ces sous-groupes.

Une étude publiée récemment relativise explicitement le risque de troubles neurologiques du développement chez l'enfant conçu sous traitement par le valproate. L'étude de cohorte danoise a examiné 1336 enfants nés de pères exposés au VPA pendant la spermatogenèse sur une période d'observation médiane de 10 ans et les a comparés à des enfants non exposés au valproate en termes de malformations congénitales et de troubles cognitifs du développement. Dans l'ensemble des analyses statistiques utilisées, l'exposition au valproate pendant la spermatogenèse n'était pas associée à un risque accru de malformations congénitales ou de troubles neurocognitifs du développement, incluant les troubles du spectre autistique. Ces données étaient également à la disposition de l'EMA, qui a malgré tout élaboré les recommandations susmentionnées sur l'information des hommes au sujet du risque potentiel ([https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/\\_funktionen/Schulungsmaterial\\_Formular.html?wirkstoffPrefix=listWirkstoffV](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/_funktionen/Schulungsmaterial_Formular.html?wirkstoffPrefix=listWirkstoffV)). La procédure de l'EMA nous semble précipitée et exagérée, mais d'un point de vue purement juridique, les patients de sexe masculin devraient également être informés des données disponibles et d'un risque potentiellement associé.

## Prophylaxie par l'acide folique

Une trop faible concentration sérique d'acide folique peut avoir un effet défavorable supplémentaire sur le risque de défauts du tube neural. L'administration prophylactique d'acide folique doit par conséquent être instaurée si possible bien avant le début de la grossesse. Une prophylaxie par l'acide folique à forte dose (4 à 5 mg par jour), que nous recommandions également auparavant, est désormais déconseillée, car une étude de cohorte scandinave a révélé un risque accru de néoplasie, de 1,5 % jusqu'à l'âge de 20 ans, chez les enfants nés de mères atteintes d'épilepsie qui avaient pris > 1 mg d'acide folique/jour pendant la grossesse. Par conséquent, une prophylaxie par 0,4 à 0,8 mg d'acide folique par jour est recommandée dès la phase préconceptionnelle et au moins pendant le 1er trimestre, voire au-delà.

## Recommandations générales

Consultation épileptologique spécialisée en cas de désir d'enfant :

- Aborder activement ce sujet en temps utile
- Poser une indication particulièrement stricte pour la poursuite de la prise d'anticonvulsivants
- Passer d'une polythérapie à une monothérapie à la dose la plus faible possible
- Respecter le programme de prévention de la grossesse ainsi que les contre-indications relatives du valproate et du topiramate (voir plus bas)

- Répartition sur plusieurs doses quotidiennes (généralement trois);
- En cas d'utilisation du valproate pour la protection contre les crises tonico-cloniques, bien informer la patiente et tenter de réduire la dose, ou le remplacer éventuellement par le lévétiracétam ou la lamotrigine. Dans ce cas, nous recommandons explicitement de privilégier le lévétiracétam, parce que le changement de traitement est nettement plus simple et qu'il a été démontré que le risque de crises convulsives est plus élevé lors du passage à la lamotrigine.

Pour évaluer le risque d'effets indésirables tératogènes, il convient de tenir compte des registres de grossesses tenus actuellement et des publications qui en résultent. Un risque accru semble avéré pour de nombreuses associations thérapeutiques, mais apparemment pas pour l'association de la lamotrigine et du lévétiracétam. Le risque tératogène élevé lié à l'association du valproate et de la lamotrigine signifie qu'une grossesse ne doit en aucun cas débuter tant que la substitution de ces médicaments n'est pas totalement achevée. Le risque de malformations augmente avec le dosage et le nombre d'anticonvulsivants pris simultanément. Comme mentionné plus haut, aucune dépendance à la dose n'a été mise en évidence en monothérapie pour le lévétiracétam, la lamotrigine, l'oxcarbazépine, la phénytoïne et le topiramate.

### **Acide valproïque et topiramate: prudence chez les femmes en âge de procréer ou enceintes**

Comme mentionné plus haut, le valproate est associé à un risque



## Traitement médicamenteux à long terme

dose-dépendant d'anomalies chez le nouveau-né, qu'il soit administré seul ou en association à d'autres médicaments. Le risque de malformations congénitales est de 10 % env., alors que des études menées chez des enfants en âge préscolaire, ayant été exposés in utero au valproate, ont montré des retards/des troubles du 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 in utero au valproate, a été en moyenne de 7 à 10 points inférieur au QI d'enfants exposés à d'autres anticonvulsivants (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 anticonvulsivants pendant la grossesse.

Les données disponibles montrent que les enfants ayant été exposés in utero au valproate 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 in utero au valproate ont une probabilité accrue de développer les symptômes d'un trouble de déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH).



En ce qui concerne le dosage, il ressort des conclusions de cette étude que seules des doses d'acide valproïque de 1000 mg et plus étaient à l'origine de l'effet négatif de l'acide valproïque. Cependant, l'étude danoise a désormais elle-même 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'anticonvulsivants, mais également par rapport aux enfants dont les mères avaient été traitées par la lamotrigine. Ce phénomène était dose-indépendant. Les données disponibles ne permettent donc pas de déterminer une dose seuil en dessous de laquelle il n'y a pas de risque d'effets négatifs du valproate. La tératogénicité accrue du valproate, 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 indispensable. Cela a conduit l'Office fédéral allemand de la sécurité des médicaments à modifier radicalement les recommandations concernant le traitement par le valproate.

Le risque de malformations majeures sous topiramate est de 4,9%. Comme pour le valproate, des éléments indiquant des troubles neurocognitifs du développement (risque 3 à 4 fois plus élevé) et des troubles du spectre autistique (risque 2 à 4 fois plus élevé) ont également été identifiés lors de l'utilisation de

topiramate. Chez les femmes en âge de procréer, il convient donc également de renoncer dans la mesure du possible au topiramate, ce qui complique encore la prophylaxie des crises en cas d'épilepsies généralisées idiopathiques. S'il n'est pas possible d'y renoncer, il est alors aussi nécessaire d'en informer les patientes et de leur indiquer la nécessité d'utiliser systématiquement une contraception. Comme pour le valproate, l'Office fédéral allemand de la sécurité des médicaments a également élaboré un formulaire d'information pour le topiramate, à documenter chaque année.

Les recommandations du BfArM  et de Swissmedic) concernant le valproate et le topiramate sont donc les suivantes :

Le valproate et le topiramate sont contre-indiqués pour le traitement de l'épilepsie pendant la grossesse, à moins qu'il n'existe aucune alternative thérapeutique appropriée. Le topiramate est également contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer atteintes d'épilepsie et n'utilisant pas de méthode de contraception hautement efficace. La seule exception concerne une femme pour laquelle il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée, mais qui envisage une grossesse et qui a été pleinement informée des risques liés à la prise de valproate ou de topiramate pendant la grossesse.

Quelle que soit l'indication, le valproate ou le topiramate ne doivent être utilisés chez les femmes en âge de procréer que si les conditions suivantes du programme de prévention de la grossesse sont remplies :



- test de grossesse avant le début du traitement ;
- information sur les risques du traitement par le valproate ou le topiramate et sur la nécessité d'une contraception hautement efficace pendant le traitement ;
- examen du traitement en cours au moins une fois par an, en remplissant un formulaire de confirmation de l'information sur les risques pour les jeunes filles et les femmes en âge de procréer. Afin de confirmer la mise en place de mesures appropriées, les patients et les prescripteurs parcourent ce formulaire au début du traitement et lors de chaque examen annuel, ainsi qu'au moment où la patiente planifie une grossesse ou est tombée enceinte. Il convient de s'assurer que la patiente est pleinement informée et qu'elle a compris les risques et les mesures à prendre.

Il convient d'envisager des alternatives thérapeutiques et de réévaluer la nécessité du traitement avec la patiente au moins une fois par an. Un traitement en cours doit être réévalué afin de confirmer que les mesures susmentionnées ont été prises.

### **Pour ces raisons :**

- le valproate et le topiramate sont contre-indiqués pendant la grossesse, à moins qu'il n'existe aucune alternative thérapeutique appropriée ;

- le valproate et le topiramate sont contre-indiqués chez les femmes en âge de procréer, sauf si les conditions du programme de prévention de la grossesse sont respectées.

**Au cas où, en dépit des risques connus liés au valproate et au topiramate pendant la grossesse et après un examen minutieux des alternatives thérapeutiques, une femme enceinte (ou planifiant une grossesse) doit exceptionnellement recevoir du valproate pour le traitement de l'épilepsie, les consignes suivantes s'appliquent :**

- Tous les dosages comportent un risque. Toutefois, le risque de malformations congénitales et de troubles du développement est plus important sous valproate à fortes doses. Il faut utiliser la plus faible dose efficace et fractionner la dose quotidienne en plusieurs petites doses, dont les prises sont réparties au cours de la journée.
- L'administration d'une formulation à libération prolongée de valproate pourrait être préférable à d'autres formes pharmaceutiques, afin d'éviter des pics de concentration plasmatique élevés.
- Toutes les patientes exposées au valproate ou au topiramate pendant la grossesse doivent être adressées, avec leur partenaire, à des spécialistes expérimentés en toxicologie embryonnaire ou en médecine périnatale, afin d'évaluer les effets de l'exposition pendant la grossesse et de fournir au couple des informations compétentes pertinentes.



- 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. Si un changement de traitement est toutefois souhaité, notamment en regard de possibles limitations cognitives de l'enfant, seuls des anticonvulsivants dont l'action est rapide et fiable, tels que le phénobarbital, le clobazam ou le lévétiracétam, doivent être envisagés.
- Pour minimiser les risques, le Swissmedic met à disposition sur son site Internet ([www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch)) des documents de formation à l'intention des médecins et des patientes, ainsi qu'un formulaire de confirmation de l'information sur les risques.

## **En cas de grossesse**

Après la survenue d'une grossesse :

- Ne pas arrêter les anticonvulsivants (ce serait une erreur de les arrêter après la confirmation de la grossesse, car le risque de troubles de l'organogenèse est maximal pendant les premières semaines de grossesse, c'est-à-dire pendant la période précédant la détection de la grossesse)
- Réévaluer la dose, contrôler les taux plasmatiques
- Fractionner la prise du 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 p. ex. au lévétiracétam, en considérant toutefois que le risque de récurrence des crises convulsives est environ de 25 %.
- Informer et conseiller la femme enceinte sur la nécessité et les risques du traitement anticonvulsivant, ainsi que sur l'éventualité du diagnostic prénatal et de possibles interventions
- En accord avec la patiente, tenter de coopérer avec la ou le gynécologue traitant
- La grossesse entraîne rarement (dans 10 % des cas environ) une aggravation de l'épilepsie, mais toute grossesse doit malgré tout faire l'objet d'un suivi épileptologique.

L'état de mal convulsif est une complication rare (0,5 à 1 %) chez les femmes enceintes atteintes d'épilepsie. La plupart du temps, une baisse des concentrations plasmatiques des anticonvulsivants est observée. Mais une augmentation de la dose n'est requise que lors de crises récurrentes, exceptionnellement aussi en cas d'accroissement marqué des potentiels typiques de l'épilepsie à l'EEG (attention : surdosage au terme de la grossesse !).

Alors que la nette réduction des taux de lévétiracétam, de lacosamide et d'oxcarbazépine n'entraîne généralement aucune complication, surtout en ce qui concerne le lévétiracétam, la lamotrigine constitue un cas particulier. Ici, une baisse 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 fortement la dose.

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 tout de même significativement accru pendant la période péri-partum, puisque la prise orale des anticonvulsivants est fréquemment omise lors d'un accouchement prolongé. Il est impératif d'en discuter avant l'accouchement !

D'après notre expérience, en cas d'accouchement prolongé, l'utilisation prophylactique de 5 à 10 mg de clobazam toutes les 12 heures pendant la période péri-partum a fait ses preuves pour la prophylaxie des crises, sans influencer négativement le déroulement de l'accouchement, mais il faut être attentif à une éventuelle dépression respiratoire transitoire chez le nouveau-né.

L'administration prophylactique de vitamine K à la mère, parfois recommandée pendant les 2 à 4 dernières semaines de grossesse, peut accroître le risque de thrombose. Recommandation du fabricant (Konakion® MM 10 mg, information professionnelle, consultée le 25.04.2025) : prophylaxie par la vitamine K pour les femmes enceintes prenant des anticonvulsivants (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.

### **Période néonatale et allaitement**

Les nouveau-nés dont les mères ont reçu un traitement par le phénobarbital, la phénytoïne ou la carbamazépine pendant la grossesse présentent un risque accru d'hémorragie; aussi, il est impératif d'administrer de la vitamine K (dose unique de 1 mg de Konakion® MM Paediatric, exceptionnellement par voie i.m.) à ces nouveau-nés. Il convient d'envisager cette démarche également lors de l'administration d'anticonvulsivants plus récents, s'accompagnant d'une induction enzymatique.

Les anticonvulsivants 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 transitoire de la vigilance, accompagnée d'une faiblesse de la succion et/ou causer des symptômes



de sevrage, pouvant durer 6 à 7 jours (irritabilité, cris, succion précipitée et tremblements; év. traitement par le PB).

Les anticonvulsivants 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); puis envisager de sevrer l'enfant; cette constellation est toutefois réservée à des situations exceptionnelles extrêmes. À l'inverse, le principe selon lequel le développement des enfants allaités a tendance à être plus favorable (effet non significatif) malgré la prise de médicaments par la mère s'applique. Une prudence particulière s'impose en cas d'allaitement chez la mère traitée par le PB/la PRM à forte dose, le DZP, l'ESM ou le 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 les autres personnes vivant sous le même toit. 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).

En cas de besoin, il convient de s'assurer qu'il est possible de consulter facilement l'épileptologue pendant la phase de la grossesse et du post-partum.

### 2.2.5 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<sup>e</sup> et le 12<sup>e</sup> 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.

L'avis de la Ligue Suisse contre l'Épilepsie à ce sujet est le suivant (consulté le 28.02.2025):

« De manière générale: Même protection vaccinale que pour les personnes sans épilepsie. Ceci concerne en principe aussi les en-

fants, 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'anticonvulsivants 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). En principe, il convient de s'adapter le plus rapidement possible au rythme quotidien du pays de séjour, de même qu'après le voyage de retour.

## 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 anticonvulsivant (autre que 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 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 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<sup>e</sup> semaine et du 3<sup>e</sup> 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 anticonvulsivants standard.
- Démarche recommandée en vue d'une intervention chirurgicale: entretien approfondi avec les parents; examen

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

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).

- Pendant la période péri- ou postopératoire, prophylaxie 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 anticonvulsivants standard (voir p. 116 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 anticonvulsivant 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 de PC en deux injections par jour) est indiquée. Par ailleurs, une alimentation parentérale avec du glucose à haute dose (8 à 12 g/kg de PC/jour) et l'administration d'acétylcystéine (14 mg/kg de 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 mg/jour par voie orale pendant 2 semaines ; en l'absence de réponse, 60 mg/jour pendant 2 semaines. Arrêt progressif sur 2 semaines.
- 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.
- Les corticostéroïdes peuvent être utilisés en association avec de la VGB.

\* 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).

## 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 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'ophtalmologiste (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. 74 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

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

<sup>1</sup> 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).

<sup>2</sup> Limitations du champ de vision par VGB comparative- ment 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!

<sup>3</sup> Dispositions particulières pour les autorisations: voir p. 138 ss.

<sup>4</sup> 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. 145

AC de second choix	AC <sup>1</sup> suivants	Remarques
LCM <sup>3</sup> , LEV <sup>3</sup> , OXC <sup>3</sup>	BRV <sup>3</sup> , CNB <sup>3</sup> , ESL <sup>3</sup> , GBP <sup>3</sup> , DC <sup>7</sup> , PB, PER, PGB <sup>3</sup> , STM, VGB <sup>2</sup> , VPA, ZNS <sup>3</sup>	
BRV <sup>3</sup> , LCM <sup>3</sup> , LEV <sup>3</sup> , OXC <sup>3</sup>	CLB, ESL <sup>3</sup> , DC <sup>7</sup> , PER <sup>1</sup> , TPM, VPA, ZNS <sup>3</sup>	Évaluer strictement l'indication de traitement.
CS <sup>9</sup> , ESM, LEV, VPA, TPM	DC <sup>7</sup> , LCM <sup>3</sup> , ZNS <sup>3</sup>	Utilisation précoce de CS.
VPA, LTG <sup>4</sup>	BRV <sup>3</sup> , CLB, DC <sup>7</sup> , LEV <sup>3</sup> , STM <sup>3</sup> , TPM, ZNS <sup>3</sup>	
LEV, LTG <sup>4</sup> , PER <sup>3</sup> , PB, VPA (chez la femme après échec des autres options)	BRV <sup>3</sup> , CLB, ESM, TPM, ZNS <sup>3</sup>	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 <sup>7</sup> , LEV <sup>3</sup> , LTG, RUF <sup>3</sup> , ZNS <sup>3</sup>	Tentative initiale par le phosphate de pyridoxal (30 mg/kg/d 3 jours).
+CBD <sup>3</sup> , +CLB, +BR, +STP <sup>3</sup> , +TPM, +FFA <sup>3</sup>	BRV <sup>3</sup> , ESM <sup>3</sup> , DC <sup>7</sup> , LEV <sup>3</sup> , MSM <sup>8</sup> , PB, PRM, ZNS <sup>3</sup>	Polythérapie rapide év. généralement inévitable. Exclus : CBZ, ESL, LTG, OXC, PHT, RUF
ESM, LTG, DC <sup>7</sup>	BR, CLB, CS <sup>9</sup> , MSM <sup>8</sup> , PB, PRM, TPM, ZNS <sup>3</sup>	
+CBD <sup>3</sup> , +CLB, ESM, PB, RUF <sup>3</sup> , TPM, ZNS <sup>3</sup>	BR, CS <sup>9</sup> , FBM <sup>5</sup> , DC <sup>7</sup> , MSM <sup>8</sup> , PHT, PRM, VGB <sup>2</sup> , FFA <sup>3</sup>	Selon le type de crises, tous les AC sont en principe envisageables. Attention : aggravations possibles. Polythérapie généralement inévitable.

<sup>5</sup> 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) !

<sup>6</sup> Selon les directives de la DGN, médicaments de 1<sup>er</sup> choix préférés pour les adolescents dès 16 ans.

<sup>7</sup> DC = diète cétogène

<sup>8</sup> Le mexésimide est autorisé pour le traitement du petit mal dans le cadre d'épilepsies mixtes et d'absences, dont le traitement par d'autres anticonvulsivants n'a pas apporté le succès escompté.

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

# Anticonvulsivants disponibles et utilisables actuellement

Anticonvulsivant (abréviation)	Dose journalière Enfants	Dose journalière Adultes	Durée jusqu'au taux sanguin constant	Concentration sérique typique de la fraction totale Facteur de conver- sion()
<b>Acétazolamide<sup>1</sup></b> (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)
<b>Brivaracétam</b> (BRV)	2 à 4 mg/kg, dose max. (hors indication) env. 5 mg/kg	50 à 200 mg max. 400 mg	2 jours	0,2 à 2,2 mg/l = 1 à 11 µmol/l (5)  La plupart du temps non pertinente



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	Anticonvulsivant de dernier choix.
Induction enzymatique légère : augmentation de l'époxyde de CBZ.	Fatigue, vertiges, nausées, irritabilité, dépression.	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.

# Anticonvulsivants disponibles et utilisables actuellement



Anticonvulsivant (abréviation)	Dose journalière Enfants	Dose journalière Adultes	Durée jusqu'au taux sanguin constant	Concentration sérique typique de la fraction totale Facteur de conver- sion()
<b>Bromures</b> (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	21 à 40 jours	100 à 250 mg/dl = 12,5 à 30 mmol/l  Pertinente




Interactions	Effets indésirables	Autorisation	Particularités
Aucune	<p><b>Assez fréquents:</b> 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><b>Altérations de la peau:</b> Éruptions acnéiformes sur le visage et le tronc, bromoderma tuberosum, panniculite halogène.</p> <p><b>Troubles gastro-intestinaux:</b> 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><b>Plus rarement:</b> 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 neuro-pédiatrie (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>



## Anticonvulsivants disponibles et utilisables actuellement

<b>Anticonvulsivant</b> (abréviation)	<b>Dose journalière</b> Enfants	<b>Dose journalière</b> Adultes	<b>Durée</b> jusqu'au taux sanguin constant	<b>Concentration sérique typique de la fraction totale</b> Facteur de conversion()
<b>Cannabidiol</b> (CBD)	5 à 20 mg/kg	400 à 1600 mg	2 à 4 jours	Non connue



Interactions	Effets indésirables	Autorisation	Particularités
<p>Inhibition enzymatique. Par conséquent, augmentation des taux des AC dépendants à prévoir. Forte augmentation du CLB et du des-méthylclobazam. 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>

# Anticonvulsivants disponibles et utilisables actuellement



Anticonvulsivant (abréviation)	Dose journalière Enfants	Dose journalière Adultes	Durée jusqu'au taux sanguin constant	Concentration sérique typique de la fraction totale Facteur de conver- sion()
<b>Carbamazépine</b> (CBZ)	20 à 30 mg/kg	400 à 1600 mg	2 à 4 jours (diminution par auto- induction en cas de mono- thérapie prolongée)	CBZ: 4 à 11 mg/l = 17 à 48 µmol/l (4,2) CBZ libre: 20 à 30% Époxyde de CBZ: 0,6 à 3,0 mg/l = 2,3 à 11,7 µmol/l (3,9)  Pertinente



Interactions	Effets indésirables	Autorisation	Particularités
<p>Induction enzymatique massive, divers autres anti-convulsivants élèvent la concentration d'époxyde (p. ex. OXC, FBM, BRV). La pertinence clinique est toutefois discutable ici.</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>Crises focales, crises tonico-cloniques bilatérales</p>	<p>Maîtrise et tolérance nettement meilleures que la forme retard.</p>

# Anticonvulsivants disponibles et utilisables actuellement



<b>Anticonvulsivant</b> (abréviation)	<b>Dose journalière</b> Enfants	<b>Dose journalière</b> Adultes	<b>Durée</b> jusqu'au taux sanguin constant	<b>Concentration sérique typique de la fraction totale</b> Facteur de conver- sion()
<b>Cénobamate</b> (CNB)	Pas encore connue	100 à 400 mg	Env. 14 jours	5 à 50 mg/l  Pertinence encore incertaine



Interactions	Effets indésirables	Autorisation	Particularités
<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. En cas d'effets indésirables de nature pharmacodynamique, réduire év. les inhibiteurs des canaux calciques associés.</p>	<p>Vertiges, fatigue, vision floue, diplopie, ataxie, syndrome DRESS, réactions immunologiques/allergiques en cas d'augmentation trop rapide de la dose.</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 anticonvulsivants.</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.</p>

# Anticonvulsivants disponibles et utilisables actuellement

Anticonvulsivant (abréviation)	Dose journalière Enfants	Dose journalière Adultes	Durée jusqu'au taux sanguin constant	Concentration sérique typique de la fraction totale Facteur de conver- sion()
<b>Clobazam<sup>2</sup></b> (CLB)	0,2 à 1,0 mg/kg	5 à 60 mg	3 à 7 jours, N-desmé- thyl-CLB: jusqu'à 14 jours	CLB : 0,03 à 0,3 mg/l = 0,1 à 1,0 µmol/l (3,3), N-desméthyl-CLB : 0,3 à 4,0 mg/l = 1 à 13 µmol/l (3,3)  Pertinente en cas de traitements combinés
<b>Clonazépam<sup>2</sup></b> (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)  La plupart du temps non pertinente



Interactions	Effets indésirables	Autorisation	Particularités
<p>Très peu d'interactions : époxyde de CBZ, 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>Traitement adjuvant en cas de crises épileptiques</p> <p><b>+</b> Autorisation en Suisse uniquement comme traitement d'appoint d'une thérapie anti-convulsivante 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>Traitement adjuvant ou absence de réponse à d'autres AC</p> <p><b>+</b> 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>

# Anticonvulsivants disponibles et utilisables actuellement



Anticonvulsivant (abréviation)	Dose journalière Enfants	Dose journalière Adultes	Durée jusqu'au taux sanguin constant	Concentration sérique typique de la fraction totale Facteur de conver- sion()
<b>Acétate d'eslicarbazépine</b> (ESL)	10 à 30 mg/kg	400 à 2400 mg	4 à 5 jours	MHD (dérivé monohydroxyde comme métabolite actif): 10 à 35 mg/l = 40 à 140 µmol/l (4,0)  Pertinente
<b>Éthosuximide</b> (ESM)	20 à 35 mg/kg	750 à 1500 mg	6 à 14 jours	40 à 100 µg/ml = 285 à 710 µmol/l  Pertinente



Interactions	Effets indésirables	Autorisation	Particularités
<p>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.</p>	<p>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.</p>	<p>Monothérapie chez les adultes atteints de crises focales et traitement adjuvant en cas de crises focales, dès 6 ans.</p>	
<p>Aucune d'importance, les taux de VPA peuvent chuter.</p>	<p><b>Plus fréquents:</b> Symptômes gastro-intestinaux (nausées, manque d'appétit, perte de poids, singultus), céphalées, sédation, troubles du sommeil, symptômes psychotiques.</p> <p><b>Plus rares:</b> Dépression, dyskinésies, akathisie, exanthème, érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, lupus érythémateux, effets hématoxiques.</p>	<p>Absences, épilepsie myoclonostastique, épilepsie myoclonique juvénile</p>	

# Anticonvulsivants disponibles et utilisables actuellement

Anticonvulsivant (abréviation)	Dose journalière Enfants	Dose journalière Adultes	Durée jusqu'au taux sanguin constant	Concentration sérique typique de la fraction totale Facteur de conver- sion()
<b>Évérolimus</b> (EVR)	Chez les enfants de moins de 10 ans, dose initiale de 6 mg/m <sup>2</sup> sans inducteurs enzymatiques supplémentaires, 9 mg/m <sup>2</sup> avec inducteurs enzymatiques, chez les patients âgés de 10 à 18 ans, 5 et 8 mg/m <sup>2</sup> , augmentation de la dose selon taux sanguin.	Dose standard de 5 mg/m <sup>2</sup> sans inducteurs enzymatiques et 8 mg/m <sup>2</sup> avec inducteurs enzymatiques, puis augmentation de la dose selon taux sanguin.	7 à 14 jours	3 à 15 ng/ml = 5,2 à 15,7 nmol/l  Pertinente
<b>Felbamate</b> (FBM)	20 à 45 mg/kg	1200 à 3600 mg	4 à 5 jours	20 à 60 mg/l = 85 à 250 µmol/l (4,2)  Pertinente en cas de traitements combinés




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, troubles de la cicatrisation, 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 d'époxyde de CBZ, 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) (jusqu'à une insuffisance hépatique), 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 pendant le traitement et toutes les 2 semaines ensuite.</p>

# Anticonvulsivants disponibles et utilisables actuellement



Anticonvulsivant (abréviation)	Dose journalière Enfants	Dose journalière Adultes	Durée jusqu'au taux sanguin constant	Concentration sérique typique de la fraction totale Facteur de conver- sion()
<b>Fenfluramine</b> (FFA)  <span style="color: red;">+</span> 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	Incertaine
<b>Gabapentine</b> (GBP)	10 à 50 mg/kg	1200 à 3600 mg	1 à 2 jours	3 à 20 mg/l = 25 à 120 µmol/l (6)  Non pertinente
<b>Ganaxolone</b> (GNX)	20 à 60 mg/kg	900 à 1800 mg	2 à 3 jours	Incertaine



Interactions	Effets indésirables	Autorisation	Particularités
<p>La concentration sérique de FFA augmente sous inhibiteurs enzymatiques (p. ex. STP). Chute de la concentration sérique sous inducteurs enzymatiques.</p>	<p>Manque d'appétit, perte de poids, diarrhée, sédation. Altération des valves cardiaques et hypertension pulmonaire possibles; par conséquent, effectuer une échocardiographie avant de débiter le traitement, puis tous les 6 mois</p>	<p>Traitement adjuvant en cas de syndrome de Dravet et de syndrome de Lennox-Gastaut dès 2 ans</p>	<p>L'instauration et la surveillance du traitement exigent de l'expérience dans ce domaine. Actuellement, uniquement via accès contrôlé (CAP) avec ID du prescripteur.</p>
<p>Aucune d'importance.</p>	<p>Sédation, torpeur, vertiges, ataxie, augmentation de l'appétit.</p>	<p>Monothérapie des épilepsies focales dès 12 ans, traitement adjuvant des épilepsies focales, dès 6 ans.  Autorisation en Suisse en traitement adjuvant dès 3 ans.</p>	<p>Possible saturation de la résorption, par conséquent taux sériques comparativement plus bas malgré des doses élevées.</p>
<p>Chute de la concentration sérique lors de l'addition d'inducteurs enzymatiques</p>	<p>Sédation, somnolence, sialorrhée, pyrexie</p>	<p>Traitement adjuvant en cas de déficience du gène CDKL5 entre 2 et 17 ans (poursuite possible chez les &gt; 18 ans)</p>	

# Anticonvulsivants disponibles et utilisables actuellement

Anticonvulsivant (abréviation)	Dose journalière Enfants	Dose journalière Adultes	Durée jusqu'au taux sanguin constant	Concentration sérique typique de la fraction totale Facteur de conver- sion()
<b>Lacosamide</b> (LCM)	2 à 12 mg/kg	200 à 600 mg	3 jours	3 à 12 mg/l = 12 à 48 µmol/l (4)  Pertinente
<b>Lamotrigine<sup>3</sup></b> (LTG)	1 à 15 mg/kg	Monothérapie : 100 à 700 mg. Traitement adjuvant au VPA 100 à 200 mg. Traitement adjuvant à des induc- teurs enzy- matiques 400 à 1000 mg.	4 à 6 jours en monothé- rapie 10 à 14 jours en associa- tion au VPA. 3 à 4 jours en associa- tion à des inducteurs enzyma- tiques.	1 à 16 mg/l = 4 à 64 µmol/l (3,9)  avec VPA 1 à 8 mg/l = 4 à 32 µmol/l  Pertinente



Interactions	Effets indésirables	Autorisation	Particularités
<p>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.</p>	<p>Sédation, vertiges, torpeur, ataxie, év. troubles de la conduction cardiaque (ECG de contrôle recommandé au début du traitement).</p>	<p>Monothérapie et traitement adjuvant des crises focales, dès 4 ans. Traitement adjuvant des crises tonico-cloniques généralisées en cas d'EGI dès 4 ans.</p>	<p>Disponible aussi par voie parentérale.</p>
<p>Augmentation massive des concentrations sériques par le VPA (effet supra-additif?). Baisse considérable des concentrations sériques par des inducteurs enzymatiques, lors de la prise de contraceptifs à base d'œstrogènes et pendant la grossesse, ainsi que sous traitement par le CNB.</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 pré-existant de la conduction cardiaque (bloc AV, allongement de l'intervalle QTc).</p>	<p>Traitement adjuvant en cas de crises focales et généralisées ainsi que de SLG dès 2 ans. Monothérapie des crises focales et généralisées dès 13 ans et des absences typiques dès 2 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>

# Anticonvulsivants disponibles et utilisables actuellement

Anticonvulsivant (abréviation)	Dose journalière Enfants	Dose journalière Adultes	Durée jusqu'au taux sanguin constant	Concentration sérique typique de la fraction totale Facteur de conver- sion()
<b>Lévétiracétam</b> (LEV)	20 à 60 mg/kg	1000 à 4000 mg	2 jours	5 à 41 mg/l = 30 à 240 µmol/l (6)  Non pertinente
<b>Mésuximide</b> (MSM)	10 à 15 mg/ kg selon autorisation (en pratique jusqu'à 20).  <b>+</b> L'utilisation 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  <b>+</b> En Suisse, uniquement disponible sous forme de capsules de 300 mg.	2 à 4 jours N-desmé- thyl-mésu- ximide 6 à 16 jours	10 à 50 mg/l = 53 à 265 µmol/l (5,3)  Pertinente



Interactions	Effets indésirables	Autorisation	Particularités
Aucune d'importance.	<p>Sédation, irritabilité, dépression, fluctuations de l'humeur, épisodes psychotiques, sensation de faiblesse, irritations des muqueuses des voies respiratoires supérieures.</p> <p><b>Rares :</b> vertiges, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhée, perte de poids, hyponatrémie (très rare).</p>	<p>Monothérapie des crises focales dès 16 ans, traitement adjuvant des crises focales dès 1 mois, traitement adjuvant des CTCG en cas d'EGI et des crises myocloniques en cas d'épilepsie myoclonique juvénile dès 12 ans.</p>	<p>Disponible aussi par voie parentérale.</p>
<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>« Petit mal »</p> <p>☒ Crises psychomotrices (petit mal) dans le cadre de crises mixtes. Absences et crises psychomotrices, dont le traitement par d'autres anticonvulsivants n'a pas conduit au succès souhaité.</p>	

# Anticonvulsivants disponibles et utilisables actuellement



<b>Anticonvulsivant</b> (abréviation)	<b>Dose journalière</b> Enfants	<b>Dose journalière</b> Adultes	<b>Durée</b> jusqu'au taux sanguin constant	<b>Concentration sérique typique de la fraction totale</b> Facteur de conver- sion()
<b>Oxcarbazépine</b> (OXC)	20 à 40 mg/kg	600 à 3000 mg	2 à 3 jours	MHD (dérivé monohydroxyde comme métabolite actif): 10 à 35 mg/l = 40 à 140 µmol/l (4,0)  Pertinente
<b>Pérampanel</b> (PER)	2 à 12 mg	4 à 12 mg	14 jours	0,1 à 1mg/l = 0,25 à 2,85 µmol/l (2,8)  Rarement pertinente



Interactions	Effets indésirables	Autorisation	Particularités
<p>Inhibition du CYP2C19: augmentation des concentrations sériques de PHT et de PB, ainsi que d'époxyde de CBZ. Induction du CYP3A4 avec chute de la concentration sérique p. ex. de LTG, chute de la concentration sérique de MHD par des inducteurs enzymatiques puissants tels que la CBZ, la PHT ou le PB, effets indésirables neurotoxiques (de nature pharmacodynamique) tels que fatigue et vertiges renforcés par la co-administration d'autres inhibiteurs des canaux calciques.</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>
<p>Baisse de la concentration sérique lors de la coadministration d'inducteurs enzymatiques.</p>	<p>Sédation, fatigue, vertiges, irritabilité, ataxie, réactions allergiques.</p>	<p>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 primaires chez les patients atteints d'épilepsie dès 7 ans.</p>	<p>Une seule prise avant de s'endormir, en association à des inducteurs enzymatiques, dosage nettement plus élevé év. nécessaire.</p>

# Anticonvulsivants disponibles et utilisables actuellement



<b>Anticonvulsivant</b> (abréviation)	<b>Dose journalière</b> Enfants	<b>Dose journalière</b> Adultes	<b>Durée</b> jusqu'au taux sanguin constant	<b>Concentration sérique typique de la fraction totale</b> Facteur de conver- sion()
<b>Phénobarbital</b> (PB)	3 à 5 mg/kg	Jusqu'à 300 mg	10 à 30 jours	10 à 40 mg/l = 45 à 170 µmol/l (4,3)  Pertinente



Interactions	Effets indésirables	Autorisation	Particularités
<p>Induction enzymatique considérable. Augmentation du VPA et baisse ou augmentation de la PHT lors de l'addition de PB. Baisse du PB en cas d'addition d'inducteurs enzymatiques, augmentation du PB en cas d'addition de FBM, d'OXC, de PHT, de STP.</p>	<p>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, périarthrite scapulo-humérale, dermatite exfoliative, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, symptômes de sevrage incluant une augmentation des crises lors de l'arrêt.</p>	<p>« Grand mal » et « Petit mal » dans diverses formes d'épilepsie.</p>	<p>Disponible aussi par voie parentérale, saturation rapide (intramusculaire ou intraveineuse) possible.</p>



# Anticonvulsivants disponibles et utilisables actuellement

Anticonvulsivant (abréviation)	Dose journalière Enfants	Dose journalière Adultes	Durée jusqu'au taux sanguin constant	Concentration sérique typique de la fraction totale Facteur de conver- sion()
<b>Phénytoïne</b> (PHT)	5 à 7 mg/kg	100 à 400 mg	5 à 10 jours	5 à 20 mg/l = 20 à 80 µmol/l (4,0). PHT libre : < 2,3 mg/l  Pertinente
<b>Prégabaline</b> (PGB)	Pas de recommen- dations.	150 à 600 mg	1 à 2 jours	2 à 6 mg/l = 10 à 35 µmol/l (5)  Non pertinente



Interactions	Effets indésirables	Autorisation	Particularités
<p>Interactions considérables : Inducteur enzymatique puissant, la concentration de PHT est abaissée par d'autres inducteurs enzymatiques. Augmentation de la PHT lors de l'addition d'ESM, de FBM, de MSM, d'OXC, de STM, de STP, de VPA.</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>Crises focales et crises tonico-cloniques généralisées primaires. Prophylaxie des crises dans le cadre d'interventions neurochirurgicales.</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>	

# Anticonvulsivants disponibles et utilisables actuellement

Antiépileptique (abréviation)	Dose journalière Enfants	Dose journalière Adultes	Durée jusqu'au taux sanguin constant	Concentration sérique typique de la fraction totale Facteur de conver- sion()
<b>Primidone</b> (PRM)	15 à 20 mg/kg	jusqu'à 1500 mg	PB 10 à 30 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)  Pertinente Taux de PRM > taux de PB attendu : observance du traitement ?
<b>Rufinamide</b> (RUF)	Moins de 30 kg sans VPA: jusqu'à 40 mg/kg Moins de 30 kg avec VPA: à max. 600 mg/d. Plus de 30 kg : à max. 600 mg/d.	1200 à 3200 mg	1 à 3 jours	20 à 40 mg/l = 40 à 160 µmol/l (3,9)  Non pertinente
<b>Stiripentol</b> (STP)	20 à 50 mg/ kg en asso- ciation au VPA et CLB.	1600 à 3200 mg	1 à 4 jours	4 à 22 mg/l = 15 à 95 µmol/l (4)  Non pertinente
<b>Sultiame</b> (STM)	3 à 10 mg/kg	100 à 300 mg	2 à 3 jours	1 à 10 mg/l = 3,5 à 35 µmol/l (3,5)  Non pertinente

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.	
Augmentation de la concentration sérique lors de l'addition de VPA, STP, CBD. Baisse du RUF lors de l'addition d'inducteurs enzymatiques. En cas d'addition de RUF, baisse de la CBZ et augmentation du PB et de la PHT.	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. Lors de l'addition de STP, augmentation du CLB, du desméthyl-CLB, de la CBZ, du PB, de la PRM, de la PHT.	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, p. ex. nette augmentation de la PHT.	Tachypnée, hyperpnée, paresthésies, symptômes psychotiques, parfois perte d'efficacité à l'âge adulte.	Épilepsie autolimitée à pointes centro-temporales (épilepsie rolandique).	

# Anticonvulsivants disponibles et utilisables actuellement



Anticonvulsivant (abréviation)	Dose journalière Enfants	Dose journalière Adultes	Durée jusqu'au taux sanguin constant	Concentration sérique typique de la fraction totale Facteur de conver- sion()
<b>Topiramate</b> (TPM)	3 à 10 mg/kg	50 à 600 mg	4 à 6 jours	2 à 10 mg/l = 6 à 30 µmol/l (3)  Non pertinente
<b>Valproate</b> (VPA)	20 à 45 mg/kg	600 à 2000 mg	2 à 4 jours	40 à 120 mg/l = 280 à 770 µmol/l (6,9) VPA libre < 10 %  Pertinente Sous traitement constant par VPA, des fluctuations des taux de +/- 20 % peuvent se produire. En l'absence de motif clinique, ces résultats de mesures ne nécessitent pas d'adaptation du trai- tement.



Interactions	Effets indésirables	Autorisation	Particularités
<p>Lors de l'addition de TPM, augmentation de la concentration sérique de PHT, chute de la concentration sérique de TPM en cas de co-administration d'inducteurs enzymatiques.</p>	<p>Vertiges, fatigue, diminution de l'appétit, perte de poids, lithiase rénale, paresthésies, troubles cognitifs, dysphasie, aphasie, glaucome, psychose, embryotoxicité considérablement augmentée.</p>	<p>Monothérapie des crises tonico-cloniques focales et généralisées dès 6 ans ▲ (+ Autorisation en Suisse dès 7 ans), traitement adjuvant dès 2 ans.</p>	
<p>Inhibiteur enzymatique puissant. Baisse de la concentration sérique de VPA lors de la co-administration d'inducteurs enzymatiques et augmentation lors de l'addition de FBM. Augmentation des métabolites du VPA lors de l'addition de PB, PHT.</p>	<p>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.</p>	<p>Crises focales et généralisées.</p>	<p>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 anti-convulsivant avant l'emploi de VPA; le documenter aussi. Chez les femmes en âge de procréer, respecter le programme de prévention de la grossesse.</p>

# Anticonvulsivants disponibles et utilisables actuellement

Anticonvulsivant (abréviation)	Dose journalière Enfants	Dose journalière Adultes	Durée jusqu'au taux sanguin constant	Concentration sérique typique de la fraction totale Facteur de conver- sion()
<b>Vigabatrine</b> (VGB)	50 à 150 mg/kg	1000 à 3000 mg	1 à 2 jours	2 à 10 mg/l = 15 à 75 µmol/l  Non pertinente
<b>Zonisamide</b> (ZNS)	4 à 10 mg/kg	200 à 800 mg	10 à 12 jours	10 à 40 mg/l = 50 à 190 µmol/l (4,7)  Non pertinente

## 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.

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

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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 anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (p. ex. CBZ, PB, PRM, PHT): commencer par 25 mg 2 ×/j.; en cas de bonne tolérance, augmenter à 50 mg 2 ×/j. jusqu'à 100 à 200 mg 2 ×/j. (év. jusqu'à 300 mg 2 ×/j.) toutes les 2 semaines; év. poursuivre l'augmentation de la dose en fonction de critères cliniques (absence de crises/effets secondaires).



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 en cas de crises 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 chez les adultes atteints de crises focales et traitement adjuvant en cas de crises focales, dès 6 ans.	

- en association avec des anticonvulsifs 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<sup>e</sup> 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 anticonvulsifs inducteurs enzymatiques : commencer par 0,3/0,6 mg/kg de 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 de 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 de PC (1x par jour) pendant deux semaines ; pendant les 6 semaines suivantes, augmenter la dose de 0,15 mg/kg de PC (1x ou 2x par jour) toutes les 2 semaines. Jusqu'à atteindre la dose d'entretien (1 à 5 mg/kg de PC, 1x ou 2x par jour), la dose doit être augmentée de 0,3 mg/kg de 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.

## Avant de débiter le traitement:

- Examen physique minutieux
- Hémogramme, transaminases, bilirubine, phosphatase alcaline, créatinine, glucose, électrolytes (en particulier le sodium avant le traitement par la CBZ, l'ESL, l'OXC)
- Protéine + électrophorèse des protéines en cas de suspicion de dysprotéïnémie, d'affections hépatiques et rénales
- Chez l'adulte, HBA1c avant le traitement par le VPA
- ECG avant de débiter le traitement par la CBZ, l'ESL, le LCM, la LTG, l'OXC, la PHT (surtout chez les adultes)
- Recommandé : examen neuropsychologique

## Une fois l'équilibre atteint:

- Contrôle des électrolytes dans les 2 semaines (surtout avec la CBZ, l'ESL, l'OXC, le VPA)
- Dans les 3 mois, puis à intervalles de 3 à 6 mois, ensuite une fois par an (attention : surveillance thérapeutique particulière en cas d'utilisation de VPA, d'ACTH/de corticostéroïdes, de FBM): hémogramme complet (voir ci-dessus « Avant de débiter le traitement »), amylase.
- Une à deux fois par an, mesure des taux de 25-OH-vitamine D3 et d'acide folique.
- Examen physique régulier, contrôles du poids
- Examen neuropsychologique (surtout en cas de suspicion d'effets indésirables)
- EEG de contrôle (l'importance varie selon le syndrome épileptique)
- ECG lors de l'utilisation d'AC pouvant avoir des effets cardiaques, au moins une fois après avoir atteint un équilibre médicamenteux stable

\* Surveillance thérapeutique particulière lors du traitement à long terme par le valproate et l'ACTH à libération prolongée et les corticoïdes, voir p. 68 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 15 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 Neurostimulation

### 3.2.1 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 et il peut y avoir des restrictions pour les protocoles lors d'un examen dans l'appareil IRM à haut champ.

### 3.2.2 Stimulation épicroânienne focale

Chez les adultes présentant un foyer épileptogène clairement défini, le plus près possible de la surface, une stimulation par courant alternatif et continu au moyen d'une électrode implantée au niveau épicroânien peut s'avérer prometteuse.



## 3.2.3 Stimulation cérébrale profonde

Une méthode de stimulation épidurale 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.

## 3.3 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 myoclonono-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 <sup>1</sup>	Principe actif	Abréviation
<b>Aphenlybarbit</b>	Phénobarbital	PB
<b>Apydan® extent</b>	Oxcarbazépine	OXC
<b>Briviact®</b>	Brivaracétam	BRV
<b>Buccolam®</b>	Midazolam	MDZ
<b>Convulex®</b>	Acide valproïque	VPA
<b>Depakine Chrono</b> <b>Depakine Solution</b> <b>Depakine Substance sèche</b>	Acidum valproicum, natrii valproas Natrii valproas Natrii valproas	VPA
<b>Diacomit® Gélules</b> <b>Diacomit® Poudre</b>	Stiripentol	STP
<b>Diazepam Desitin® Tubes rec- taux</b>	Diazépam	DZP
<b>Dormicum®</b>	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 Lyophilisat	300 mg, 500 mg 300 mg/ml 100 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 <sup>1</sup>	Principe actif	Abréviation
Epidyolex <sup>®</sup>	Cannabidiol	CBD
Fycompa <sup>®</sup>	Pérampanel	PER
Gabapentin-Mepha <sup>®</sup>	Gabapentine	GBP
Gabapentine Sandoz <sup>®</sup> Gabapentine Sandoz Eco <sup>®</sup>	Gabapentine	GBP
Gabapentine Spirig HC <sup>®</sup>	Gabapentine	GBP
Gabapentin Viatris <sup>®</sup>	Gabapentine	GBP
Inovelon <sup>®</sup>	Rufinamide	RUF
Kepra <sup>®</sup> Kepra <sup>®</sup> Solution concentrée pour perfusion Kepra <sup>®</sup> Solution	Lévétiracétam	LEV
Lacosamid Desitin <sup>®</sup>	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 <sup>1</sup>	Principe actif	Abréviation
Lacosamid-Mepha®	Lacosamide	LCM
Lacosamide Sandoz®	Lacosamide	LCM
Lamictal®	Lamotrigine	LTG
Lamotrigin Desitin®	Lamotrigine	LTG
Lamotrigine Sandoz®	Lamotrigine	LTG
Lamotrigin Zentiva®	Lamotrigine	LTG
Lamotrin-Mepha®	Lamotrigine	LTG
Laurak®	Lévétiracétam	LEV
Levetiracetam Desitin® Levetiracetam Desitin® Solution à diluer pour perfusion Levetiracetam Desitin® Solution	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
Granulés pour solution buvable en sachet	250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg, 1500 mg
Comprimés pelliculés, granulés pelliculés*	250 mg, 500 mg, 1000 mg 500 mg/5 ml (100 mg/ml)
Solution à diluer pour perfusion (ampoules)	
Solution buvable	100 mg/ml

\* Mini-comprimé = forme pharmaceutique autorisée: mini-comprimés pelliculés en sachet



Nom de marque <sup>1</sup>	Principe actif	Abréviation
<b>Levetiracetam-Mepha<sup>®</sup> Concentré pour perfusion</b>	Lévétiracétam	LEV
<b>Levetiracetam-Mepha<sup>®</sup> Teva</b>	Lévétiracétam	LEV
<b>Lévétiracétam Sandoz<sup>®</sup></b>	Lévétiracétam	LEV
<b>Lévétiracétam Spirig HC<sup>®</sup></b>	Lévétiracétam	LEV
<b>Levetiracetam Zentiva<sup>®</sup></b>	Lévétiracétam	LEV
<b>Lyrica<sup>®</sup></b>	Prégabaline	PGB
<b>Mysoline<sup>®</sup></b>	Primidone	PRM
<b>Neurontin<sup>®</sup></b>	Gabapentine	GBP
<b>Ontozry</b>	Cénobamate	CNB



<b>Forme pharmaceutique</b>	<b>Dosage</b>
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
Comprimés pelliculés	250 mg, 500 mg, 1000 mg
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 <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>	Principe actif	Abréviation
Prégabaline Sandoz®	Prégabaline	PGB
Prégabaline Spirig HC®	Prégabaline	PGB
Pregabalin Viatrix®	Prégabaline	PGB
Rativor®	Lorazepam	LZP
Rivotril®	Clonazéпам	CZP
Rivotril® Concentré		
Sabril® Sabril® Sachets	Vigabatrine	VGB
Synacthen®	Tétracosactide	ACTH
Taloxa® Taloxa® suspension	Felbamate	FBM
Tégrétoł®	Carbamazépine	CBZ
Tégrétoł® Suspension 2 %		



Forme pharmaceutique	Dosage
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
Solution buvable	20mg/ml
Gélules	25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg
Solution injectable	4 mg/ml
Comprimés	0,5 mg, 2 mg
Gouttes	2,5 mg/ml (25 gouttes=1ml, 1 goutte=0,1 mg)
Concentré pour solution injectable et solvant (ampoules)	1 mg/ml
Comprimés pelliculés	500 mg
Granulés	500 mg
Solution injectable	0,25 mg de tétracosactide/1 ml
Comprimés	600 mg
Suspension	600 mg/5 ml
Comprimés	200 mg, 400 mg
Comprimés à libération prolongée	200 mg, 400 mg
Suspension	100 mg/5 ml

Nom de marque <sup>1</sup>	Principe actif	Abréviation
<b>Timonil®</b> <b>Timonil® Sirop</b> <b>Timonil® retard</b>	Carbamazépine	CBZ
<b>Topamax®</b>	Topiramate	TPM
<b>Topiramate Sandoz®</b>	Topiramate	TPM
<b>Topiramate Spirig HC®</b>	Topiramate	TPM
<b>Trileptal®</b> <b>Trileptal® Suspension</b>	Oxcarbazépine	OXC
<b>Urbanyl®</b>	Clobazam	CLB
<b>Valium®</b>	Diazépan	DZP
<b>Valproat Chrono Desitin®</b>	Valproate de sodium et acide valproïque	VPA
<b>Valproate Chrono Sanofi®</b>	Valproate de sodium et acide valproïque	VPA



Forme pharmaceutique	Dosage
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 Suspension	300 mg, 600 mg 60 mg/ml
Comprimés	10 mg
Solution injectable	5 mg/ml
Comprimés à libération prolongée	300 mg, 500 mg
Comprimés pelliculés	300 mg, 500 mg

Nom de marque <sup>1</sup>	Principe actif	Abréviation
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

<sup>1</sup> 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.



<b>Forme pharmaceutique</b>	<b>Dosage</b>
Comprimés à libération prolongée	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

# Addendum 1

Addition de	Effet sur le traitement en cours													
	BRV	CBD	CBZ	CLB	CNB	ESL	ESM	EVR	FBM	FFA	GBP	LCM	LTG	LEV
Brivaracétam (BRV)	x		E+	O									O	O
Cannabidiol (CBD)	+	x		++		(+)		++					+	
Carbamazépine (CBZ)	(-)		x	-	O	-	(-)	--	-	-	(+)/O	-	--	-
Cénobamate (CNB)			(-)	++*	x							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	
Fenfluramine (FFA)										x				
Gabapentine (GBP)			O	O		O			(+)		x		O	O
Lacosamide (LCM)			O			O	O		O			x		
Lamotrigine (LTG)	O		O/(-)	O	O	(-)			O		O	O	x	
Lévétiracétam (LEV)	O		O	O	O	O					O	O	O	x
Mésuximide (MSM)			-			+							--	
Oxcarbazépine (OXC)	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)			+	++		(+)				+			(+)	
Sultiame (STM)			+			(+)							+	
Topiramate (TPM)	O		O/(+)			-							(+/-)	O
Valproate (VPA)	O		(+)/(E+)	O	O	O/(-)	(+)	(+)	+		O/(-)	O	++	(+)
Vigabatrine (VGB)			(+)/O											
Zonisamide (ZNS)			O/(E+)			O					O	O	O	

\* = N-desméthylclobazam

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 anticonvulsivants 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		++	++		(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
x	+		++	++						+	-	--	
	x		+	+	-	(PB+)	-			-	-	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
			(+)	+			x			O	O		
+	(+)	+	++	++		++	+	x					
	(+)		+	+		+/-			x				
	-	-	O	+	O	O				x			
	O/(-)	(+)	++	+/(FI+)	O	+/(PB+)	+		+	-	x		+/-
			--	(-)		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
<b>Brivaracétam</b>	BRV	non	dès 2 ans
<b>Cannabidiol</b>	CBD	non	non
<b>Carbamazépine</b>	CBZ	oui	oui
<b>Cénobamate</b>	CNB	non	oui, uniquement chez l'adulte
<b>Clobazam</b>	CLB	non	oui, dès 3 ans <sup>1)</sup>
<b>Clonazépan</b>	CZP	oui	oui
<b>Diazépan</b>	DZP	non	non
<b>Eslicarbecépinacétat</b>	ESL	dès 18 ans	dès 6 ans
<b>Éthosuximide</b>	ESM	non	non
<b>Évérolimus</b>	EVR	non	non
<b>Felbamate</b>	FBM	non	non
<b>Gabapentine</b>	GBP	dès 12 ans	dès 3 ans
<b>Lacosamide</b>	LCM	dès 18 ans	dès 4 ans
<b>Lamotrigine</b>	LTG	dès 12 ans	dès 2 ans
<b>Lévétiracétam*</b>	LEV	dès 16 ans	dès 1 mois
<b>Mésuximide</b>	MSM	non	non

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

2) Dès 2 ans uniquement pour les comprimés dispersibles

3) Traitement adjuvant en cas de crises focales réfractaires


4) En cas d'échec d'autres médicaments

5) Ne s'applique pas à toutes les préparations commerciales

6) Autorisé pour les crises tonico-cloniques généralisées en cas d'épilepsie généralisée idiopathique et pour les myoclonies de l'épilepsie myoclonique juvénile

7) Autorisé en association au VPA et au clobazam




Autorisation 			
Crises généralisées		Syndromes ou crises particulières	Potentiel d'interactions
Monothérapie	Traitement combiné		
non	non		
non	non	Syndrome de Dravet, SLG et STB dès 2 ans	+
non	non	CTCG	+
non	non		+
non	oui <sup>1)</sup>		-
non	non	Syndrome de Lennox, convulsions BNS, crises tonico-cloniques généralisées, primaires ou secondaires, état de mal épileptique, crises focales chez les adultes	
non	non	États convulsifs	
non	non		(+)
oui	oui	Absences, crises myocloniques	(-)
non	non	Crises réfractaires lors de STB dès 2 ans <sup>2, 3)</sup>	+
non	non	SLG dès 4 ans <sup>4)</sup>	+
non	non		-
non	non		(-)
dès 12 ans	dès 2 ans		(-)
non	dès 12 ans <sup>5)</sup>	EGI 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
<b>Midazolam</b>	MDZ	non	non
<b>Nitrazépam</b>	NZP	non	non
<b>Oxcarbazépine</b>	OXC	dès 1 mois	dès 1 mois
<b>Pérampanel</b>	PER	non	dès 4 ans
<b>Phénobarbital</b>	PB	oui	oui
<b>Phénytoïne</b>	PHT	oui	oui
<b>Prégabaline</b>	PRG	non	dès 18 ans
<b>Primidone</b>	PRM	oui	oui
<b>Rufinamide<sup>3)</sup></b>	RUF	non	non
<b>Stiripentol</b>	STP	non	non
<b>Sultiame</b>	STM	non	non
<b>Topiramate</b>	TPM	dès 7 ans	dès 2 ans
<b>Valproate</b>	VPA	oui	oui
<b>Vigabatrine</b>	VGB	non	oui <sup>3)</sup>
<b>Zonisamide</b>	ZNS	dès 18 ans	dès 6 ans

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

2) Dès 2 ans uniquement pour les comprimés dispersibles

3) Traitement adjuvant en cas de crises focales réfractaires


4) En cas d'échec d'autres médicaments

5) Ne s'applique pas à toutes les préparations commerciales

6) Autorisé pour les crises tonico-cloniques généralisées en cas d'épilepsie généralisée idiopathique et pour les myoclonies de l'épilepsie myoclonique juvénile

7) Autorisé en association au VPA et au clobazam



Autorisation 			
Crises généralisées		Syndromes ou crises particulières	Potentiel d'interactions
Monothérapie	Traitement combiné		
non	non	Crises convulsives > 5 min de 6 à 18 ans	
non		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	Syndrome de Dravet <sup>7)</sup>	+
non	non	Épilepsie rolandique	+
dès 7 ans	dès 2 ans	SLG dès 2 ans	(-)
oui	oui		+
non	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 anticonvulsivants est utilisée en dehors de leur domaine d'indication (hors indication). 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 des auteurs.

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

Depuis de nombreuses années, le « Vademecum Antiepilepticum » compte parmi les publications en langue allemande les plus prisées dans le domaine de l'épilepsie. Depuis 2020, l'édition suisse, « Vademecum Antiepilepticum Helveticorum », est venue s'y ajouter, à présent dans sa 3<sup>e</sup> édition fortement remaniée. La mise à jour continue des informations représente un travail énorme, extrêmement chronophage, et parfois même épuisant pour les nerfs. Il est d'autant plus remarquable que ce travail soit entièrement réalisé à titre gracieux par les deux auteurs.

Qu'ils trouvent ici l'expression de notre plus grand respect ainsi que notre profonde gratitude pour ce grand engagement bénévole, au nom également des innombrables personnes utilisant la présente publication.

Desitin Pharma GmbH  
CH, Liestal, mai 2025



**Professeur Dr méd.  
Bernhard J. 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 et le service ambulatoire 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 du comité directeur actuel de la DGfE et des commissions de diverses sociétés de discipline, il dispose d'un excellent réseau. Sur le plan clinique et scientifique, il s'occupe surtout de la pharmacothérapie et des traitements non médicamenteux de l'épilepsie. 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.

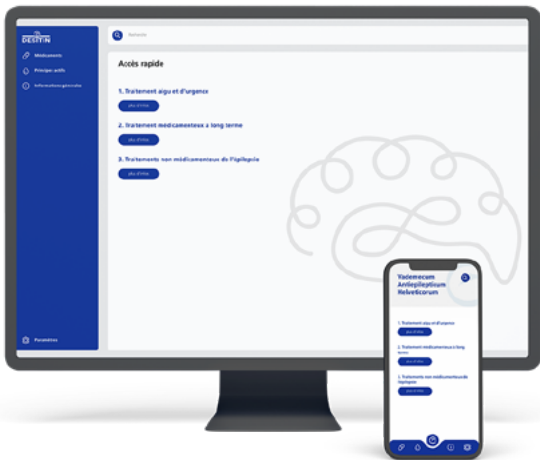






## Le Vademecum sous forme d'application électronique

L'application Vademecum offre tous les contenus de la version imprimée et, en plus, les informations professionnelles actuelles par simple « clic ». Une navigation simple et des fonctions de liste supplémentaires facilitent l'utilisation des nombreuses informations.



Dès l'été 2025

Le Vademecum sous forme d'appli



