

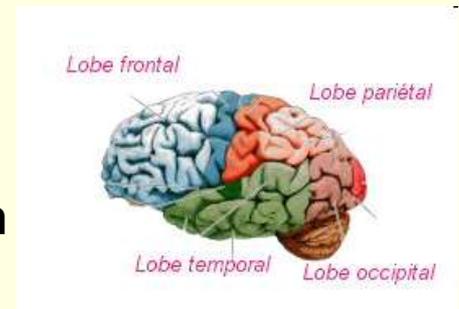
# Rôle du pharmacien clinicien dans la prise en charge des patients épileptiques: ce qu'il faut retenir.

**Elodie JEAN-BART**

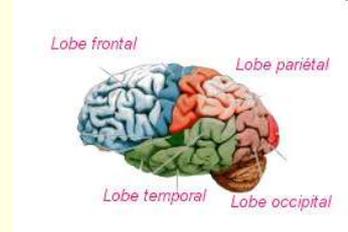
**Interne en Pharmacie**

**Centre Hospitalier Croix Rousse Lyon**

**Journée ACOPHRA 1er mars 2012**

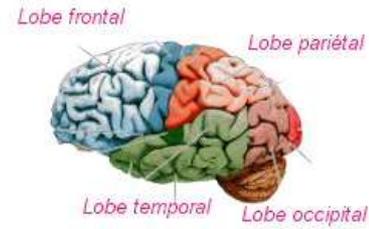


# Plan



- n Mécanismes d'action
- n Les principales classes
- n Les classes récentes
- n Principes thérapeutiques
- n Surveillance observance
- n Interactions
- n Médicaments et diminution du seuil épileptogène
- n La grossesse

# Les antiépileptiques: MA



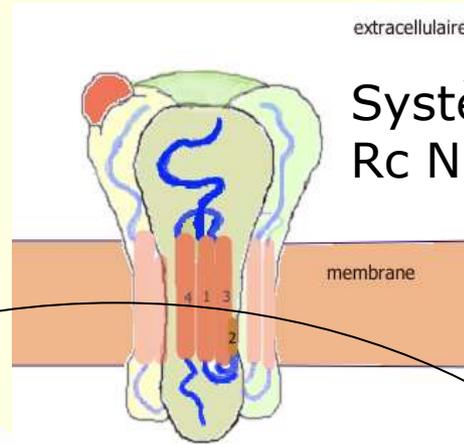
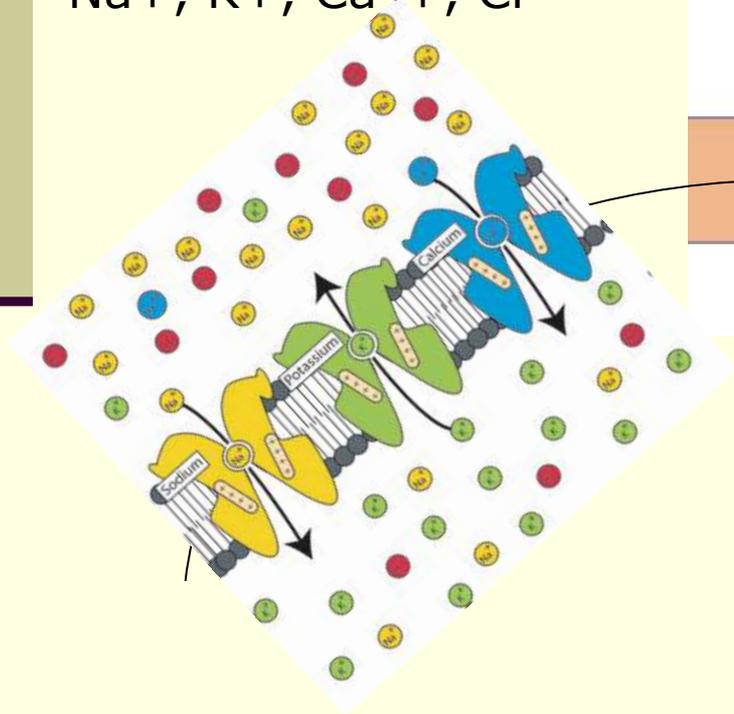
Crise d'épilepsie:

Hyperexcitation des neurones cérébraux

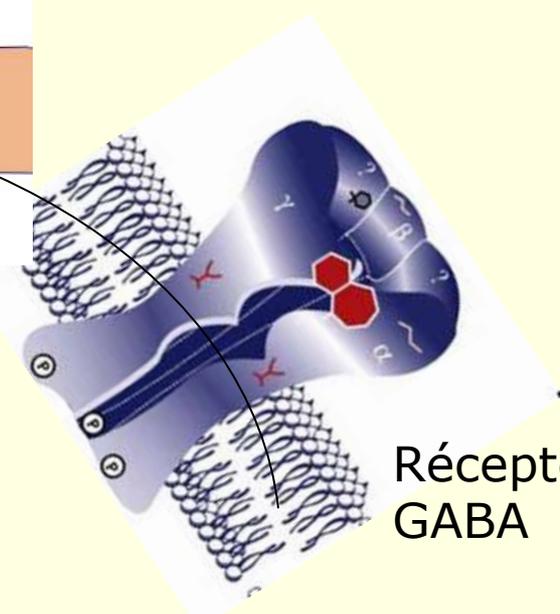
## Causes et cibles des AE

Canaux ioniques:

Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Cl<sup>-</sup>

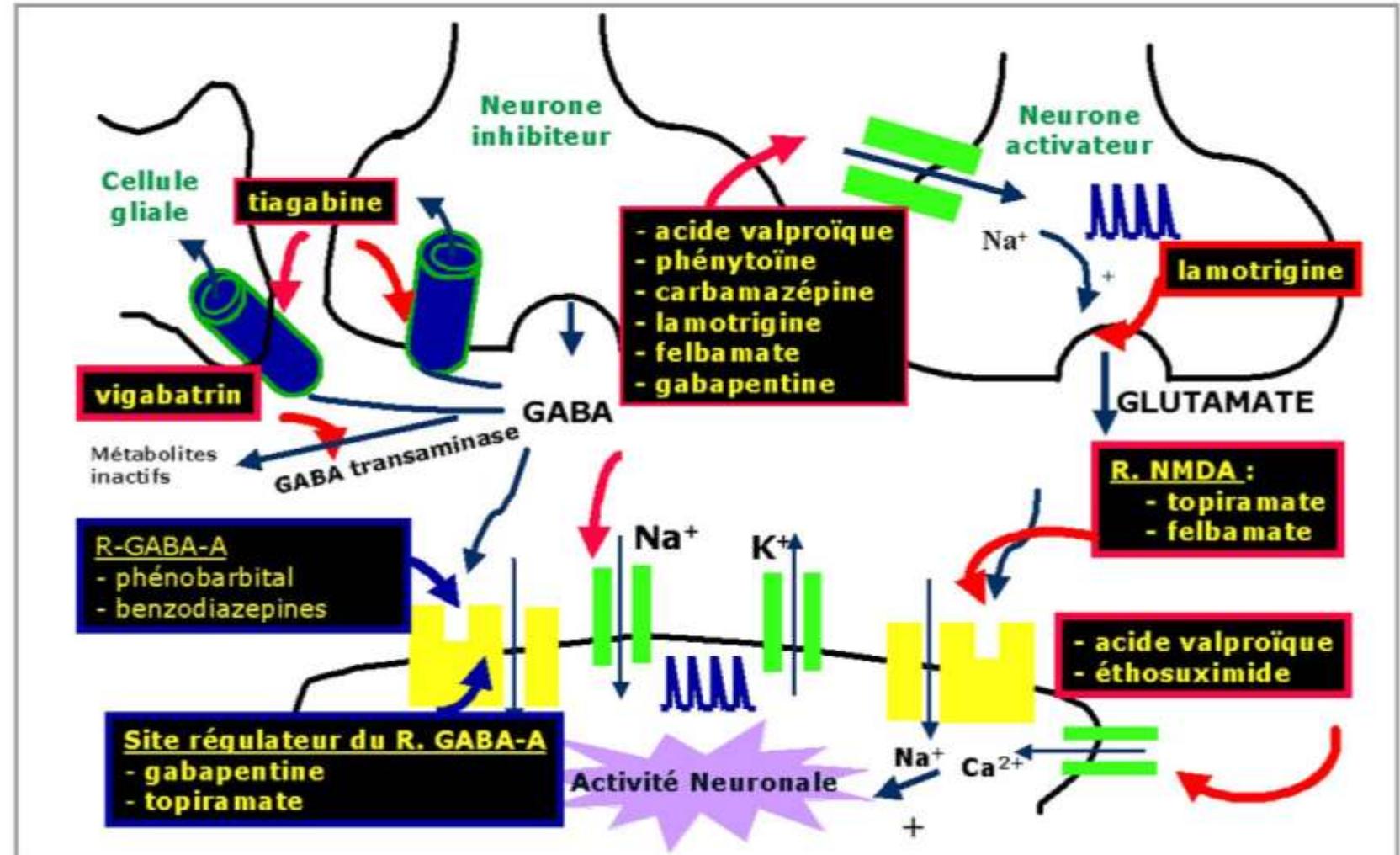
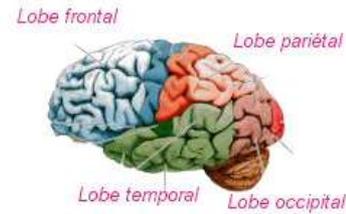


Système glutamatergique:  
Rc NMDA, AMPA et kainate



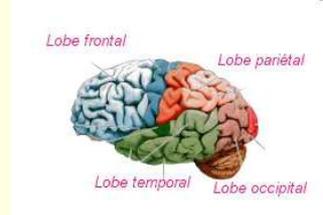
Récepteur  
GABA

# Les antiépileptiques: MA

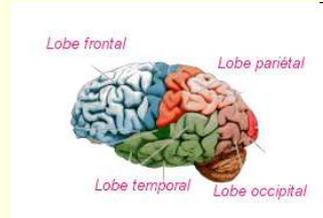


# Les AE de première génération

---



- n Phénytoïne
- n Carbamazépine
- n Acide Valproïque
- n Ethosuximide
- n Phénobarbital
- n Benzodiazépines



# Les AE de première génération

## Phénytoïne DIHYDAN\*

### Usage thérapeutique :

Crises partielles et crises généralisées de type tonico-clonique

### Particularités :

Interactions médicamenteuses (inducteur enzymatique)

Métabolisme saturable

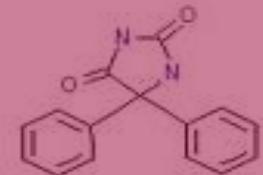
EI:

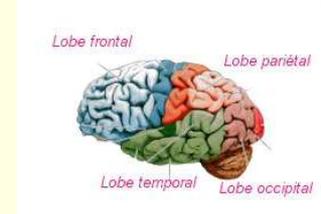
Rash cutané (hypersensibilité)

Hépatite cholestatique

Hypertrophie gingivale

**Anémie** mégaloblastique consécutive à une déficience en acide folique (se corrige par l'administration d'acide folique).





# Les AE de première génération

## Carbamazepine TEGRETOL\*

### Usage thérapeutique :

Premier choix dans les crises partielles

Actif dans les crises généralisées tonico-cloniques

### Particularités :

Interactions médicamenteuses : **inducteur enzymatique**

Métabolisme autoinductible : 1/2 vie diminue au cours du traitement

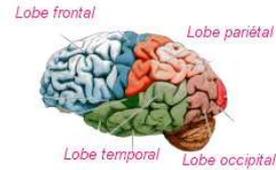
**Aggrave les absences et crises myocloniques**

EI: **Troubles hématologiques** (agranulocytose ) et troubles hépatiques (hémog et bilan hépatique avant puis 1/sem pendant 1 mois)

**Éruption cutanée allergique** (arrêt)

**Hyponatrémie**

effets anticholinergiques en début de traitement (1 à 2 semaines)



# Les AE de première génération

## **Acide Valproïque DEPAKINE\***

Premier choix dans les crises généralisées avec absence ou les crises généralisées myocloniques  
Actif également dans les autres types de crises généralisées

Particularité:

### **INHIBITEUR ENZYMATIQUE**

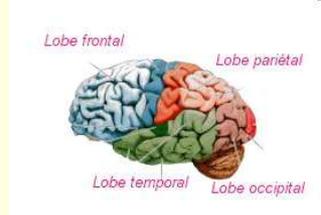
EI:

Hépatite cytolytique, pancréatite aiguë  
(surveillance biologique 6 mois)

Encéphalopathie

Prise de poids

# Les AE de première génération



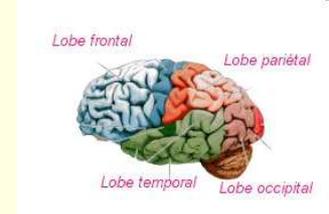
## **Ethosuximide ZARONTIN\***

Crises généralisées avec absence : premier choix!  
(avec comme adjuvant éventuel, l'acide valproïque)

### **Particularités :**

Longue demi-vie (> 40 heures)

EI: Troubles psychiatriques (dépression, psychose)



# Les AE de première génération

## **Phénobarbital *et* primidone**

### **Usage thérapeutique :**

Phénobarbital : Usage assez large (crises partielles, crises généralisées, sauf absence)

Primidone : crise généralisées, sauf absence

### **Particularités :**

Tolérance!

**Inducteur enzymatique !**

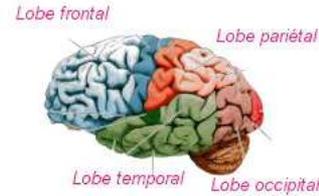
EI:atteintes cutanées

Excitation chez l'enfant

Ostéomalacie, algodystrophie

ataxie, diplopie, troubles caractériels

# Les benzodiazépines



**BZD antépileptiques:** Diazépam, Lorazepam, Clonazepam, clorazepate dipotassique, Clobazam, Midazolam

**Usage thérapeutique :**  
Tous les types de crises

## **Particularités :**

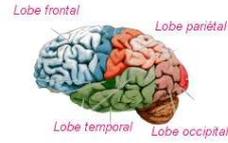
Voie IV (diazépam, clonazepam)= traitement des crises et états de mal

Clobazam PO= traitement adjuvant EP rebelles

**EI:**

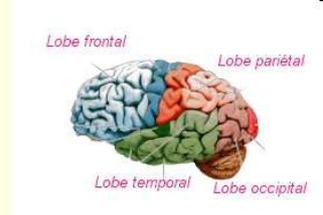
Tolérance et dépendance (difficulté de l'arrêt des bzd)

# Les AE de 2ème génération



- n Oxcarbazepine
- n Gabapentine
- n Felbamate
- n Lamotrigine
- n Topiramate
- n Tiagabine
- n Lévétiracétam
- n Vigabatrine

# Les AE de 2ème génération



## Oxcarbazépine TRILEPTAL\*

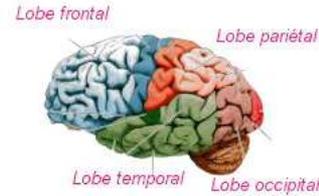
**Usage thérapeutique :**  
Épilepsies partielles

### **Particularités :**

Interactions médicamenteuses : inducteur enzymatique

EI: Hyponatrémie (+++)  
Rash cutané

# Les AE de 2ème génération



## Gabapentine Neurontin\*

Activité modérée et donc essentiellement comme **complément** (polythérapie) des crises partielles mal contrôlées

Particularités :

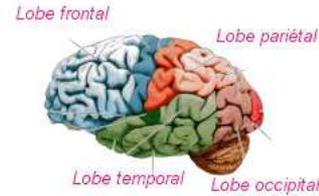
Absorption : transport intestinal (saturable!) par les transporteurs d'acides aminés

EI=

Vertiges

Prise de poids

Atteinte oculaire grave



# Les AE de 2ème génération

## n **Felbamate Taloxa\***

n Usage thérapeutique :

Deuxième, voire troisième intention dans les crises partielles (avec ou sans généralisation)

n Particularités :

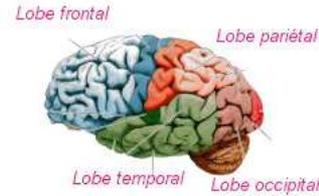
Risque élevé d'**anémie** (aplasie médullaire) !!!

Hemog avant puis 1/2sem

Risque important d'**hépatotoxicité** (limitant son usage au titre de 'dernier recours' - épilepsies refractaires)

Bilan hépatique avant puis 1/2sem

Hypophosphatémie



# Les AE de 2ème génération

## n Topiramate EPITOMAX\*

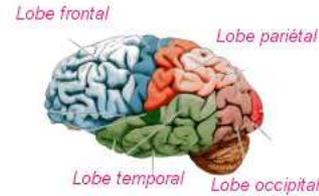
n Usage thérapeutique :

**Adjuvant** en polythérapie des crises partielles (et généralisées) réfractaires

n Particularités :

Mécanisme d'action multiple favorisant son efficacité dans les cas réfractaires

n EI=Bradypsychie, dépression (perte de poids)  
Lithiase rénale, paresthésie, acidose métabolique



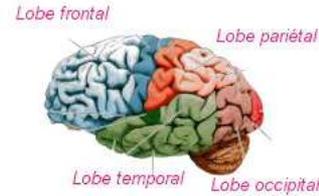
# Les AE de 2ème génération

## n **Levetiracetam KEPPRA\***

n Usage thérapeutique :  
Large spectre.

n EI= Troubles du comportement, surtout irritabilité.  
Apparaît plus souvent chez patients avec troubles du comportement pré-existants.  
Atteintes hépatiques et pancréatites, troubles hématologiques

# Les AE de 2ème génération



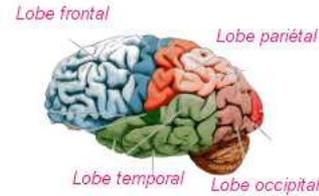
## Lamotrigine LAMICTAL\*

Alternative (**monothérapie**) ou **complément** (**polythérapie**) dans les cas d'épilepsies partielles résistantes aux traitements de base. Possible efficacité dans les crises généralisées avec absence  
Effet positif sur l'humeur

Mécanisme d'action multiple favorisant son efficacité dans les cas réfractaires

EI=Trouble cutané (+++) (instauration très progressive)

# Les AE de 2ème génération



## Tiagabine **GABITRIL**\*

Usage thérapeutique :

**Adjuvant** en polythérapie des crises partielles

Rarement utilisé en monothérapie

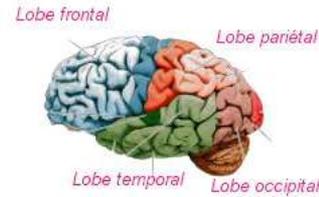
Particularités :

Unique substance agissant sur le transport de  
GABA !

EI=

Tbles psychiatriques, dépression

# Les AE de 2ème génération



## **Vigabatrin SABRIL\***

.

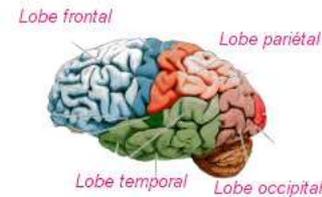
Usage thérapeutique :

Il est réservé au traitement des épilepsies rebelles, particulièrement les épilepsies partielles

EI=

Trouble de la vision, rétrécissement du champ visuel (consultation ophtalmologique régulière)

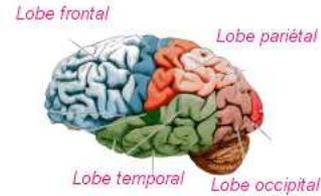
DCI	Effets aigus imprévisibles et/ou graves	Autres effets secondaires
ESM	Rash cutané Réaction d'hypersensibilité, éosinophilie Leucopénie, pancytopénie Aggravation d'une porphyrie aiguë intermittente	Troubles digestifs (surtout chez l'adulte) Psychose aiguë, dépression, euphorie, irritabilité Céphalée, somnolence, vertige Syndrome lupique
PB et	Rash cutané Syndrome de Lyell, de Stevens-Johnson	Sédation (adulte), hyperkinésie (enfant), confusion mentale Altération des fonction cognitives, irritabilité, dépression
PRM	Aggravation d'une porphyrie aiguë intermittente Réaction d'hypersensibilité	Anémie mégaloblastique par carence en folates Ostéomalacie par carence en vitamine D Algodystrophie, rhumatisme gardénalique, Dupuytren Hémorragie chez les nouveau-nés de mères traitées (déficit en vitamine K) Augmentation modérée des gamma GT, cholestérol
PHT	Rash cutané, syndrome de Lyell Réactions d'hypersensibilité Hépatite cholestatique Syndrome lupique, lymphome Anémie arégénérative, leucopénie, pancytopénie Aggravation d'une porphyrie aiguë intermittente Aggravation d'une myasthénie	Confusion mentale, syndrome cérébelleux, vestibulaire (surdosage) Nausées, vomissements, diplopie (surdosage) Hypertrophie gingivale, acné, épaissement des traits du visage Hirsutisme, hypertrichose, coloration des urines Atrophie cérébelleuse, neuropathie périphérique Anémie mégaloblastique par carence en folates Ostéomalacie par carence en vitamine D Hémorragie chez les nouveau-nés de mères traitées (déficit en vitamine K) Baisse des gammaglobulines, baisse des IgA, Augmentation modérée des gamma GT, cholestérol, triglycérides Bradycardie, hypotension (injection IV)



BZP	Allergie cutanée bénigne Confusion mentale	Sédation, altération des fonctions cognitives Excitation paradoxale (enfant) Hypotonie, hypersécrétion bronchique (encéphalopathe) Développement d'une tolérance, d'une dépendance
CBZ	Eruption cutanée Syndrome de Stevens-Johnson, de Lyell Leucopénie, agranulocytose, anémie, thrombopénie Confusion mentale Bloc auriculoventriculaire (posologie élevée) Syndrome lupique	Troubles digestifs, nystagmus, diplopie, vertige, ataxie (surdosage) Sédation Augmentation modérée des gamma GT, hyponatrémie (effet ADH-like) Tics, dystonie, asterixis, crampes Sécheresse de la bouche, impuissance Chute de cheveux
VPA	Hépatite cytolytique, pancréatite aiguë Encéphalopathie hyperammonémique Purpura Allergie cutanée bénigne Syndrome de Lyell, de Stevens-Johnson	Troubles digestifs (en début de traitement) Sédation, ataxie, nystagmus, diplopie Tremblements, prise de poids, alopecie transitoire Augmentation des transaminases (fréquente modérée), amylase, bilirubine Intolérance aux sucres Thrombopénie dose dépendante, allongement temps de saignement (forte dose) Aménorrhée, irrégularités menstruelles



# Les nouveaux AE



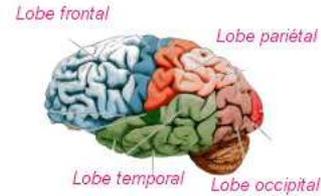
# Les nouveaux AE

n Zonisamide ZONEGRAN\*

n Epilepsies partielles avec ou sans généralisation

n EI= proche de ceux de l'Epitomax

Lithiase rénale, rash cutané (arrêt), anorexie



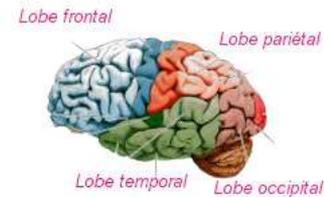
# Les nouveaux AE

n Lacosamide VIMPAT\*

n épilepsie partielle réfractaire.

n EI:

Étourdissements (chutes), céphalées, nausées,  
troubles conduction AV.



# Indications récapitulatif

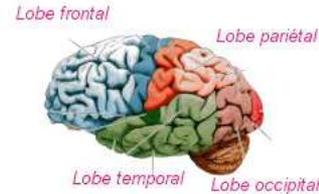
Crises généralisées			Crises partielles	
Absences	Myoclonies	CGTC	Toniques/atoniques	Complexes
			Généralisation	
			Simples	
ESM				GBP TGB VGB PGB OXC
	PIR			CBZ PHT
			TPM, LEV PB, PRM	
			LTG	
			VPA, ZNS BZP	LSM

Tableau 7. – Médicaments antiépileptiques pouvant occasionnellement aggraver certains syndromes épileptiques.

Médicament	Syndrome épileptique	Commentaires
Carbamazépine	Épilepsie-absences	Aggravation des absences
Oxcarbazépine	Épilepsie myoclonique juvénile	Aggravation des myoclonies
	Épilepsies myocloniques progressives	Aggravation des myoclonies
	Épilepsie à paroxysmes rolandique	Risque de « <i>drop attacks</i> » <sup>a</sup>
		Risque d'évolution vers un syndrome des pointes-ondes continues du sommeil <sup>a</sup>
Phénytoïne	Épilepsie-absences	Inefficacité ou aggravation
	Épilepsies myocloniques progressives	Aggravation neurologique à long terme
Phénobarbital	Épilepsie-absences	À fortes doses, augmentation des absences
Benzodiazépines	Syndrome de Lennox-Gastaut	Induction de crises toniques (baisse de la vigilance ?)
Vigabatrin	Épilepsies-absences	Aggravation des absences
	Épilepsies myocloniques	Aggravation des myoclonies <sup>a</sup>
Gabapentine	Épilepsies-absences	Aggravation des absences
	Épilepsies myocloniques	Aggravation des myoclonies <sup>a</sup>
Lamotrigine	Épilepsie myoclonique sévère	Aggravation globale
	Épilepsie myoclonique juvénile	Aggravation des myoclonies <sup>a</sup>

**P. Thomas Traitement médical des épilepsies** Encyclopédie Médico-Chirurgicale **17-045-A-50** (2004)

# Les nouveaux AE



## Rufinamide **INOVELON\***

Prouvé efficace pour épilepsie partielle réfractaire et Lennox-Gastaut (crises toniques).

Peu d'interactions médicamenteuses:

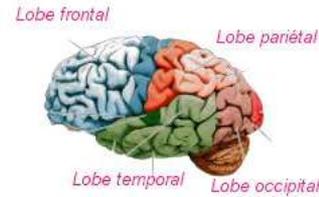
VPA pourrait ↑ niveaux de rufinamide.

Peut ↑ élimination des anticonvulsivants, car faible **induction de CYP3A4**. (contraceptifs hormonaux)

Possibilité d'atteindre dose d'entretien en 1 semaine.

EI: diplopie. Réaction allergique cutanée.  
Très peu d'effets secondaires cognitifs.

# Les nouveaux AE



## Stiripentol DIACOMIT\*

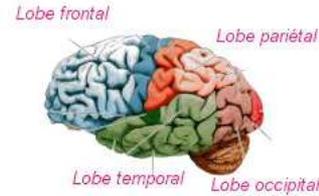
- n En développement depuis des dizaines d'années, mais délai d'acceptation à cause des interactions potentielles avec les autres médicaments.
- n Études adultes décevantes, mais effet spécifique en Pédiatrie

## **Inhibiteur puissant de CYP3A4, 1A2 et 2C19:**

Affecte niveaux de CBZ, Ph, VPA, CLB.

EI:

Tendance à l'hypertrophie hépatique; ↓ appétit, somnolence, douleur abdo, neutropénie asymptomatique.



# Les nouveaux AE

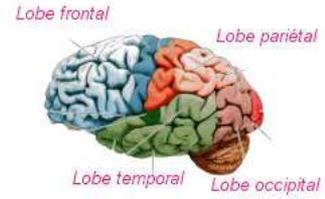
## n Retigabine TROBALT\*

n Epilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire (adultes)

n Peu d'interactions médicamenteuses

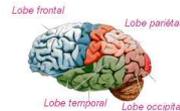
n **Allongement QT**

n EI= troubles mictions, lithiases, troubles psychiques, prise de poids



---

# Les grands principes thérapeutiques



# Les grands principes thérapeutiques

## n Epilepsies Généralisées

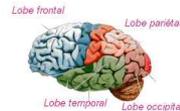
Monothérapie  
Référence= VPA

Autre monothérapie: CBZ, LMT, PNT

Bithérapie

Crise d'épilepsie chez les adultes: prévention des récives. Idées-Forces La Revue Prescrire  
Octobre 2011

**P. Thomas Traitement médical des épilepsies** Encyclopédie Médico-Chirurgicale **17-045-A-50** (2004)



# Les grands principes thérapeutiques

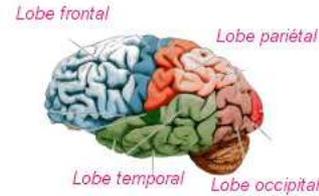
## n Epilepsies partielles

Monothérapie  
Référence= CBZ

Autre monothérapie  
VPA, LTG, TPM, GBP, OXC, PNT, LVT

Bithérapie  
+ LSM, PGB, TGB, ZNM

# Exemples



• 22 ans Crises partielles + Crises généralisées:

• Trileptal\* 600 450 600

• Urbanyl\* 5 0 10

• Keppra\* 1500 0 1500 → Vimpat\*

• Kyste intracérébrale toxoplasmose congénitale:

• Lamictal\* + Keppra\* → Tegretol LP\* + Keppra\*

• Lamictal\*: 100mg M et S

50 mg M 100 mg S 1semaine

50 mg M et S 1semaine

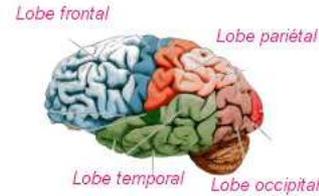
50 mg S 1semaine puis arrêt

• Tégretol\*: LP 200 M et S 3 jours

LP 200 M et LP 400 S 3 jours

LP 400 M et S

# Exemples



Alepsal\* 50 mg/jour  
Depakine\* 500 2 matin et 2 le soir  
Urbanyl\* 10 M et S  
Lamictal\* 100 M et 125 Soir  
Zonegran\* 100 M et 150 Soir

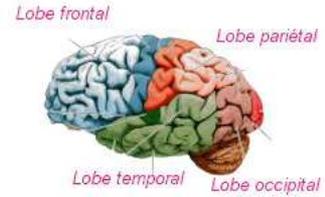
Perte de 12 kg depuis le  
Zonegran\* + colite néphrétique

↓

Arrêt du Zonegran\* → Vimpat\*

Opération il y a 4 ans:  
Pas de crise depuis mais Trileptal\* 300 mg/jour (petite dose «psychologique»)

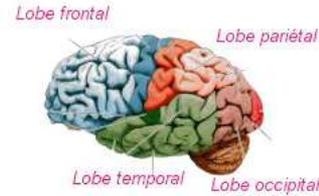




---

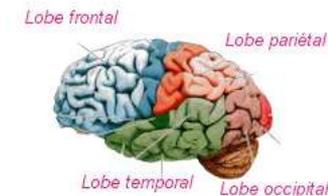
# Surveillance biologique et dosage des AE

# Dosage des AE



- n Clinique +++
- n Évaluation initiale du taux d'AE
- n Recherche d'une mauvaise observance
- n Effets secondaires doses dépendants
- n Co-prescription de PHT
- n IR ou IH
- n Association de médicaments (interactions)
- n Grossesse

Médicament	Technique de dosage	Recommandation de TDM	Délai d'équilibration	Moment(s) de prélèvement	Intervalle thérapeutique
<b>Antiépileptiques «traditionnels»</b>					
Acide valproïque <sup>4,21,24</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immuno-essais</li> <li>• HPLC/GC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réponse insatisfaisante</li> <li>• Suspicion de toxicité</li> <li>• Altérations physiopathologiques</li> <li>• Interactions</li> </ul>	2-3 jours	Résiduel (minimum 6 h postdose) <sup>‡</sup>	50-100 mg/l
Carbamazépine <sup>4c,21,24</sup>			7-12 jours <sup>‡</sup>		4-12 mg/l
Ethosuximide <sup>21</sup>			5-10 jours		40-100 mg/l
Phénobarbital <sup>21</sup>			15-25 jours		10-40 mg/l
Phénytoïne <sup>4,21</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immuno-essais</li> <li>• HPLC</li> </ul>	En routine, au début du traitement, puis pour le suivi à long terme	8-15 jours		10-20 mg/l
Primidone <sup>4,21,24</sup>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réponse insatisfaisante</li> <li>• Suspicion de toxicité</li> <li>• Altérations physiopathologiques</li> <li>• Interactions</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primidone: 1-4 jours</li> <li>• Phénobarbital: 15-25 jours</li> </ul>
<b>Antiépileptiques récents</b>					
Felbamate <sup>20,21</sup>	HPLC/GC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réponse insatisfaisante</li> <li>• Suspicion de toxicité</li> <li>• Altérations physiopathologiques</li> <li>• Interactions</li> </ul>	3-5 jours	Résiduel (minimum 6 h postdose) <sup>‡</sup>	30-80 mg/l
Gabapentine <sup>20,21</sup>			2 jours		12-20 mg/l
Lamotrigine <sup>20,21</sup>			3-15 jours		3-14 mg/l
Lévétiracétam <sup>20,21</sup>			2 jours		10-37 mg/l
Oxcarbazépine <sup>20,21</sup>	HPLC		2-3 jours		3-40 mg/l <sup>h</sup>
Prégabaline <sup>20</sup>			2 jours		2,8-8,2 mg/l
Tiagabine <sup>20,21</sup>	HPLC/GC		2 jours		0,01-0,10 mg/l <sup>i</sup>
Topiramate <sup>20,21</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immuno-essais</li> <li>• HPLC/GC</li> </ul>		4-6 jours		5-25 mg/l
Vigabatrine <sup>20,21</sup>	HPLC	1-2 jours	1-36 mg/l		
Zonisamide <sup>20,21</sup>		5-12 jours	10-38 mg/l		



<sup>a</sup> Liaison forte et saturable aux protéines plasmatiques. La mesure de la fraction libre peut donc être justifiée dans certaines situations.

<sup>b</sup> Dans certaines situations, la mesure du métabolite actif (carbamazépine<sup>10,11</sup>-époxyde) peut être justifiée.

<sup>c</sup> Selon les immuno-essais utilisés, une réactivité croisée est possible avec le métabolite actif de la carbamazépine.

<sup>d</sup> Après auto-induction (environ quatre semaines de traitement), la demi-vie (25-50 h) diminue (11-27 h).

<sup>e</sup> Pharmacocinétique non linéaire. Du fait de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, la mesure de la fraction libre peut être justifiée dans certaines situations.

<sup>f</sup> Le phénobarbital (métabolite actif) doit toujours être mesuré simultanément.

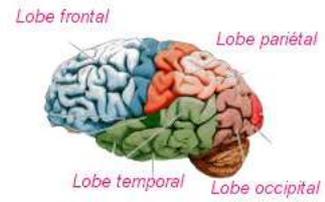
<sup>g</sup> Des prélèvements plus précoces sont toutefois possibles dans certaines situations particulières (exemple: contrôle d'exposition après dose de charge).

<sup>h</sup> Se réfère au métabolite actif (10-hydroxycarbazépine) car l'oxcarbazépine est une prodrogue.

<sup>i</sup> Forte liaison aux protéines plasmatiques (~96%).

<sup>j</sup> Seul l'énantiomère S(+) est actif et agit via un mécanisme irréversible. En raison de cette action irréversible, il est improbable de pouvoir fixer une véritable marge thérapeutique (pas de corrélation directe entre concentration et efficacité). Le TDM n'apparaît donc pas recommandé.

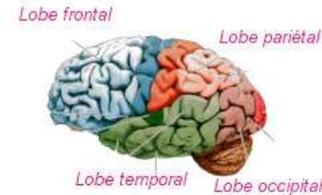
**Nicolas Widmer Suivi thérapeutique des médicaments (II) la pratique clinique[1] Rev Med Suisse 2008;4:1649-1660**



---

# Interactions

# Interactions



## n Les inducteurs

- n CBZ (1A2, 2C9, 3A4)
- n FBM (3A4)
- n OXC (3A4)
- n PB (1A2, 2C9, 3A4)
- n PHT (1A2, 2C, 3A4)
- n TPM (3A4)
- n LSM (3A4)

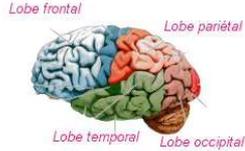
## n Les inhibiteurs

- VPA (2C9)
- TPM (2C19)
- PHT (2C9)
- OXC (2C19)
- FBM (2C19)

## p Substrats

- p CBZ (3A4)
- p VPA (2C9, 2C19)
- p PHT (2C9)
- p PB(2C9, 2C19)

Tables des interactions médicamenteuses et cytochromes P450 Service Pharmacie Hôpitaux Universitaires de Genève



# Carbamazépine= INDUCTRICE

CBZ diminue

Autre AE

Contraceptifs oraux,  
corticoïdes, théophylline,  
ciclosporine,  
warfarine,azolées,  
curares

CBZ est augmentée par  
VPA

Macrolides, azolés, ritonavir

Ica (diltiazem, vérapamil)

Isoniaside

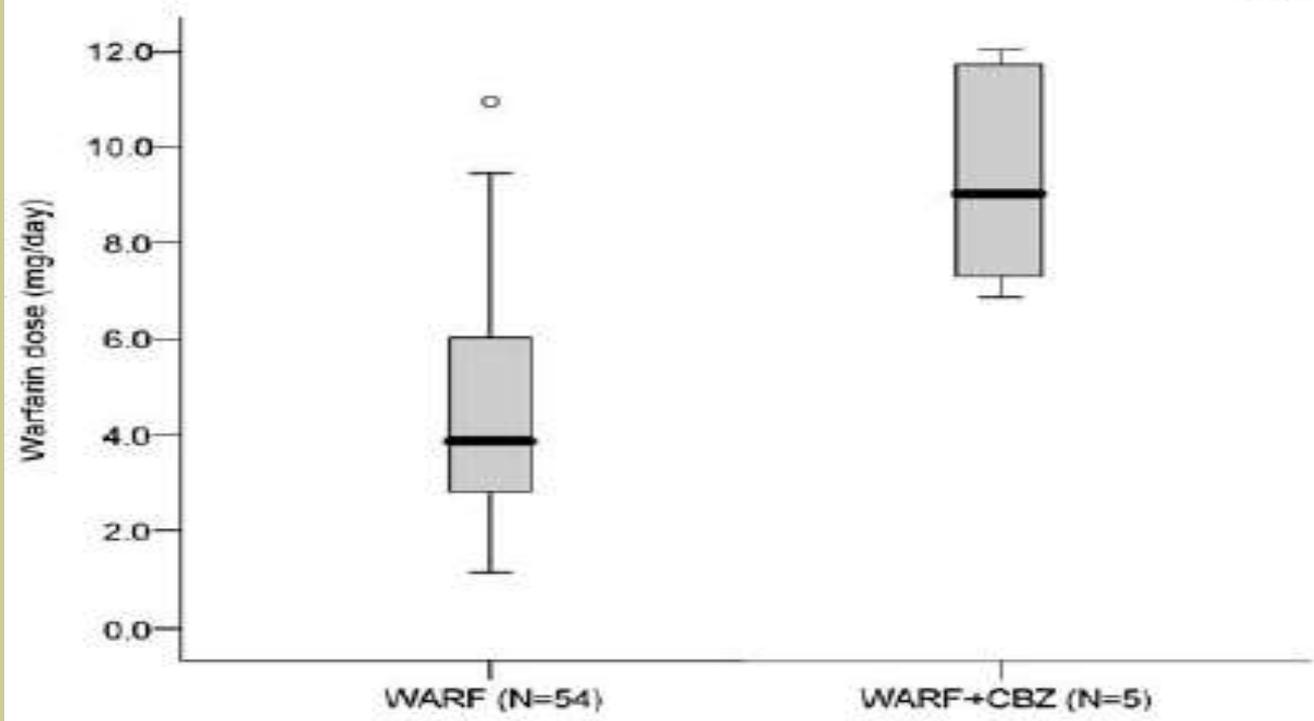
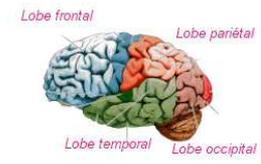
IPP

**ISRS** (fluoxetine)

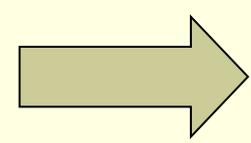
AINS

FBM, LMT

Jus de pamplemousse



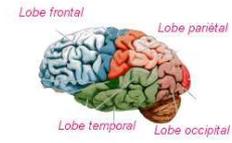
**Fig. 1** The influence of co-treatment with carbamazepine on warfarin maintenance dose. Outlier is marked by open circle. WARF: warfarin therapy in patients not co-treated with any drug considered likely to affect warfarin pharmacokinetics or dose requirement; WARF+CBZ: warfarin and carbamazepine co-therapy



Prévoir les interférences

Surveiller +++ (chaque changement de traitement (ajout ou retrait d'une molécule, changement de dose....))

Herman D, Locatelli I, Grabnar I, Peternel P, Stegnar M, Lainscak M, Mrhar A, Breskvar K, Dolzan V. The influence of co-treatment with carbamazepine, amiodarone and statins on warfarin metabolism and maintenance dose. Eur J Clin Pharmacol. 2006A pr;62(4):291-6



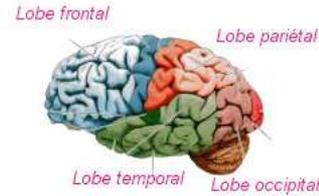
# Acide Valproïque= INHIBITEUR

- n VPA augmente
  - n **LMT (attention rash cutané)**, PNT, CBZ, PB
  - n Tricycliques, zidovudine, warfarin

- n VPA est augmenté
  - n Acide salicylique
  - n Phénylbutazone
  - n **Topiramate (encéphalopathie)**
  - n Sertraline
  - n INH

- n VPA diminué par
  - n Méfloquine ( CI absolue car augmente son métabolisme)

# Lamotrigine



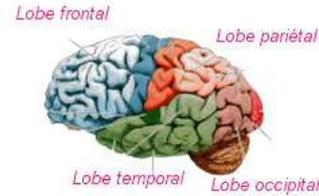
## n Lamotrigine

- n Peu d'interactions par elle-même
- n Interêt épilepsie partielle de la femme en âge de procréer
- n Subit inhibition du VPA (Stevens Johnson)
- n Subit l'induction (augmentation des doses) de:
  - n Oestroprogestatif (diminution LMT/2), sertraline

## n Peu d'IM= les nouveaux

- n Lévetiracetam KEPPRA\*
- n Zonisamide ZONEGRAN\*

# Lamotrigine



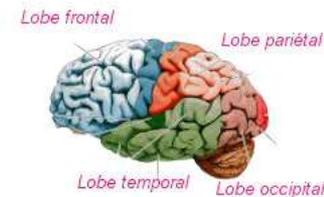
Case report:

Femme de 22 ans

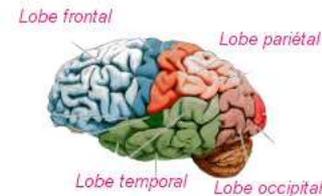
5 semaines avant: instauration du lamotrigine progressivement

Diminution en parallèle de l'Acide Valproïque

Fein JD, Hamann KL. Images in clinical medicine. Stevens-Johnson syndrome. N Engl J Med. 2005 Apr 21;352(16):1696.



Affected drug		Interfering drug
Carbamazepine	<i>Antiepileptic drugs:</i> <i>Antidepressants:</i> <i>Antimicrobials:</i>  <i>Miscellaneous:</i>	Felbamate <sup>1</sup> , valproic acid <sup>1</sup> , valpromide <sup>1</sup> Fluoxetine, fluvoxamine, nefazodone, trazodone, viloxazine Clarithromycin, erythromycin, fluconazole, isoniazid, ketoconazole, metronidazole, ritonavir, troleandomycin Cimetidine, danazol, dextropropoxyphene, diltiazem, risperidone, quetiapine <sup>1</sup> , ticlopidine, verapamil
Ethosuximide	<i>Antimicrobials:</i>	Isoniazid
Lamotrigine	<i>Antiepileptic drugs:</i> <i>Antidepressants:</i>	Valproic acid Sertraline
Phenobarbital	<i>Antiepileptic drugs:</i> <i>Antimicrobials:</i> <i>Miscellaneous:</i>	Felbamate, phenytoin, sulthiame, valproic acid Chloramphenicol Dextropropoxyphene
Phenytoin	<i>Antiepileptic drugs:</i> <i>Antidepressants:</i> <i>Antimicrobials:</i> <i>Antineoplastic drugs:</i> <i>Miscellaneous:</i>	Felbamate, oxcarbazepine, sulthiame, valproic acid <sup>2</sup> Fluoxetine, fluvoxamine, imipramine, sertraline, trazodone, viloxazine Chloramphenicol, fluconazole, isoniazid, miconazole, sulfaphenazole Doxifluridine, fluorouracil, tamoxifen, tegafur, UFT Allopurinol, amiodarone, azapropazone, cimetidine, chlorpheniramine, dextropropoxyphene, diltiazem, disulfiram, omeprazole, phenylbutazone, sulfapyrazone, tacrolimus, ticlopidine, tolbutamide
Valproic acid	<i>Antiepileptic drugs:</i> <i>Antidepressants:</i> <i>Antimicrobials:</i> <i>Miscellaneous:</i>	Felbamate Sertraline Isoniazid Cimetidine



Drugs whose serum concentration has been reported to be decreased by coadministration of enzyme-inducing antiepileptic drugs (AEDs) (carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and primidone)

Antidepressants <sup>1</sup>	Amitriptyline, bupropion, citalopram, clomipramine, desipramine, desmethylclomipramine, doxepin, imipramine, mianserin, mirtazepine, nefazodone, nortriptyline, paroxetine, protriptyline
Antimicrobials	Albendazole, doxycycline, griseofulvin <sup>2</sup> , indinavir <sup>3</sup> , itraconazole, metronidazole, praziquantel
Antineoplastic drugs <sup>1</sup>	9-aminocamptothecin, busulfan, cyclophosphamide, etoposide, ifosfamide, irinotecan, methotrexate, nitrosureas, paclitaxel, procarbazine, tamoxifen, teniposide, thiotepa, topotecan, vinca alkaloids
Antipsychotic drugs	Chlorpromazine, clozapine, haloperidol, mesoridazine (active metabolite of thioridazine), olanzapine, quetiapine, risperidone, ziprasidone
Benzodiazepines	Alprazolam, clobazam, clonazepam, desmethyldiazepam, diazepam, midazolam
Cardiovascular drugs <sup>1</sup>	Alprenolol, amiodarone, atorvastatin, dicoumarol, digoxin, disopyramide, felodipine, metoprolol, mexiletine, nifedipine, nimodipine, nisoldipine, propranolol, quinidine, simvastatin, verapamil <sup>4</sup> , warfarin <sup>5</sup>
Immunosuppressants	Cyclosporin A <sup>6</sup> , sirolimus, tacrolimus
Steroids	Cortisol, dexamethasone, hydrocortisone, methylprednisolone, prednisone, prednisolone, steroid oral contraceptives <sup>7</sup>
Miscellaneous	Fentanyl, metadone, metyrapone, misonidazole, paracetamol, pethidine, theophylline, thyroxine, vecuronium (and some other nondepolarizing neuromuscular blocking agents)

Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. Br J Clin Pharmacol. 2006 Mar;61(3):246-55

# Les Outils utiles pour les interactions

---

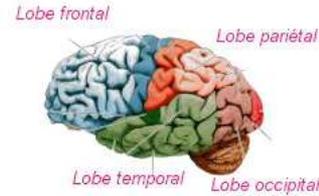
Thésaurus de l'Afssaps (+ mise à jour) 2011

Les interactions médicamenteuses S. GARCIA et B. CHARPIAT 2010 site de l'ADIPH

Interactions médicamenteuses et cytochromes P450 HUG 2012

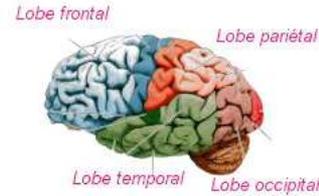
Guide Prescrire des Interactions médicamenteuses 2012

# Cas clinique



- n D-A homme de 29 ans vivant à la campagne, épilepsie partielle depuis 10 ans traitée par Tegretol LP\* 400 mg matin et soir et Urbanyl\* 10 mg
- n Tableau fébrile associé à une hépatite depuis 2 mois= consultation au service d'infectiologie
- n Diagnostic de Coxiellose aigue (Fièvre Q à Coxiella Burnetti)
- n A eu 2 semaines de traitement par Ofloxacine 200 mg au début des symptômes
- n Appel de l'infectiologue:
  - n switch par Doxycycline: interaction avec la carbamazepine et le clobazam?
  - n Possible de continuer l'Ofloxacine?

# Cas clinique



## n CBZ, Doxycycline

n Doxycycline = substrat 3A4 <sup>1</sup>

n Recherche bibliographique=

n CBZ réduit de 50% la concentration de doxycycline <sup>2</sup>

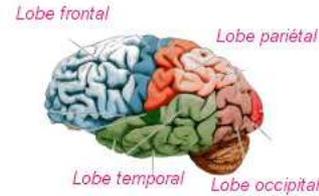
n Doubler la dose de doxycycline <sup>3</sup>

1= Martindale

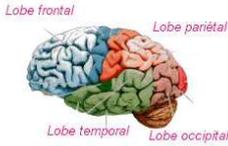
2= Penttila O. Interaction between doxycycline and some antiepileptic drugs. Br Med J 1974; 1:470-1

3= Richen A. Clinical practice: anti-epileptic drug prophylaxis in patients with epilepsy. Epilepsy Res 2001; 51: 1-4

# Cas clinique



- n Ofloxacine est-elle contre-indiquée?
  - n Vidal= CI absolue
  - n Pas d'interaction CBZ+ ofloxacine
  - n FQ= diminution du seuil épileptogène
    - n Ciprofloxacine, norfloxacine, moxifloxacine non contre-indiquées <sup>1</sup>



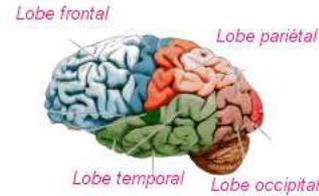
# Médicaments et diminution du seuil épileptogène

- n Neuroléptiques
- n Anti-histaminiques
- n IMAO
- n **ISRS**
- n ISRSNa
- n Buspirone
- n Lithium
- n Méthylphénidate
- n **Opioides (tramadol)**
- n Anticholinestérasique (alzheimer)
- n Atropiniques
- n **Néfopam**
- n Baclophène
- n Bupropion, Nicotine
- n Triptans, dérivés de l'ergot
- n Atomoxétine

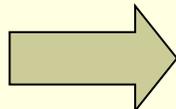
- **Méfloquine (CI), chloroquine**
- **Quinolones , bétalactamines doses +++**, carbapenems
- ARV = efavirenz
- INF
- Théophilline, aminophylline
- Busulfan, CDDP
- Sétrons, Ciclosporine, tacrolimus
- Flécaine
- Aliskirene, clonidine, moxonidine
- Indométacine
- Corticoïdes
- Camphre, eucalyptol, menthol
- **Alcool**

Médicaments qui abaissent le seuil de convulsion en bref.  
Petit manuel de Pharmacovigilance et Pharmacologie clinique Rev Prescrire 2011 ; 31 (338 suppl. interactions médicamenteuses) : 458

# La grossesse

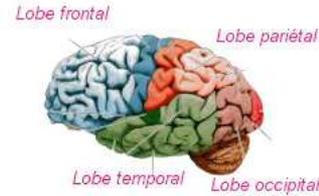


- n La plupart de AE= tératogène
- n VPA, CMZ et spina bifida
- n PNT= retard psychomoteur
- n LMT= encore des incertitudes (fentes labio-palatines)
- n TPM= des incertitudes
- n Conduite à tenir=
  - n Éviter VPA, PNT et privilégier une monothérapie
  - n Posologie minimale
  - n Supplémentation en Acide Folique avant et pendant la grossesse (inefficacité probable)
  - n Surveillance et encadrement particulier
  - n Vit K et Vit D le dernier mois (hémorragie si inducteurs)



CRAT

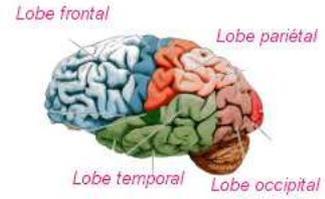
# Femmes sous contraceptifs



- n Éviter les médicaments inducteurs enzymatiques (PB, PRM, PHT, CBZ, OXC)
- n Interaction LTG+ oestroprogestatif (diminution de LTG)

Table 2. Anti-epileptic drugs and the combined oral contraceptive pill.

Drugs affecting contraceptive efficacy	Drugs with no effect on contraceptive efficacy
<i>Definite effect (enzyme induction)</i>	Benzodiazepines
Carbamazepine	Gabapentin
Phenobarbital	Levetiracetam
Phenytoin	Pregabalin
	Valproate
<i>Possible effect</i>	Vigabatrin
Lamotrigine	Zonisamide
Oxcarbazepine	
Topiramate (doses >200 mg/day)	



---

**Merci de votre attention**