

<p>TD: Antiépileptiques : Comment argumenter le choix d'un antiépileptique à partir des données pharmacologiques</p>
--

TD du 13.03.06

M. Grima /Pr E Hirsch

**Objectifs de la séance :**

1. Construction d'un cas clinique à partir d'expériences personnelles
2. A partir des données de cet exemple, comprendre comment le choix thérapeutique d'un antiépileptique s'appuie sur les propriétés pharmacologiques d'une substance, plus particulièrement sur :
  - les indications
  - l'efficacité : les essais comparatifs
  - l'induction
  - les interactions
  - les effets indésirables les plus fréquents
  - les contre-indications
  - les données pharmacoéconomiques
3. Comprendre la place du suivi thérapeutique par le dosage des médicaments

---

Cas clinique

Crises épileptiques et alcool

Exposé des faits

Un homme de 40 ans, sans domicile fixe est admis aux urgences après une crise d'épilepsie sur la voie publique.

Dans ces antécédents on note :

- des crises d'épilepsie
- un alcoolisme sévère et chronique
- un traitement par Diazépam (Valium)

Questions

Quelles propositions de traitement peut-on faire, argumenter les choix.

## Eléments de discussion

Propositions de prise en charge :

- traitement immédiat par du Clonazépam (Rivotril)
- traitement de fond pour les crises répétées, quelle molécule ?
- recherche des causes des crises : sevrage aux benzodiazépines, hématome, alcoolisme

### Rappel l'utilisation des BZD dans le traitement de fond et traitement de la crise

Le Rivotril (BZD) est généralement utilisé pour limiter la durée de la crise et éviter l'état de mal ce qui permet de limiter les difficultés de la crise.

Dans ce cas l'utilisation du Rivotril est peu justifié pour des raisons pharmacocinétiques par contre il peut être justifié pour accompagner le sevrage à l'alcool et aux BZD.

Propositions de médicaments pour le traitement de fond:

- Dépakine
- Acide valproïque
- Carbamazépine
- Ethosuximide
- Phénobarbital
- Phénytoïne

### Quels éléments sont importants pour le choix d'un antiépileptique dans ce cas ?

- le type de crises
- la place de l'alcoolisme, élément aggravant et déclenchant des crises
- l'observance
- les indications et l'efficacité de l'antiépileptique
- les propriétés de l'antiépileptique en particulier les effets indésirables

#### 1. Les médicaments disponibles et les indications

### Antiépileptiques commercialisés en France

- |                            |      |                             |      |
|----------------------------|------|-----------------------------|------|
| ◆ Phénobarbital: Gardéнал® | 1943 | ◆ Vigabatrin: Sabril®       | 1990 |
| ◆ Phénytoïne: Dihydan®     | 1952 | ◆ Gabapentine: Neurontin®   | 1994 |
| ◆ Primidone: Mysoline®     | 1953 | ◆ Lamotrigine: Lamictal®    | 1995 |
| ◆ Carbamazépine: Tégrétol® | 1961 | ◆ Felbamate: Taloxa®        | 1996 |
| ◆ Ethosuximide: Zaronin®   | 1962 | ◆ Tiagabine: Gabitril®      | 1996 |
| ◆ Diazépam: Valium®        | 1964 | ◆ Topiramate : Epitomax®    | 1997 |
| ◆ Valproate : Dépakine®    | 1967 | ◆ Oxcarbazépine: Trileptal® | 2001 |
| ◆ Clonazépam: Rivotril®    | 1970 | ◆ Lévétiracétam: Keppra®    | 2003 |
| ◆ Clobazam: Urbanyl®       | 1983 |                             |      |
| ◆ Progabide: Gabrène®      | 1984 |                             |      |



En cours de développement : Zonizamide, Prégabaline, Stiripentol, Rémacémide, Rétigabide.....

# Antiépileptiques

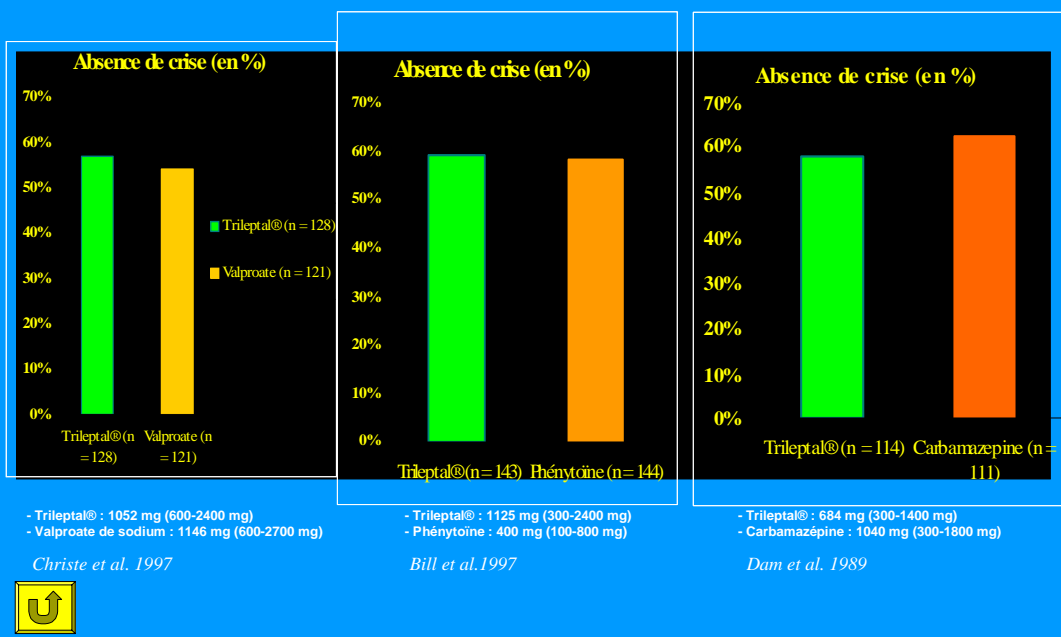
1ère génération	Absences, myoclonies	Tonico-cloniques	Partielles	Palier Posologique/Jour	Posologie min.- max./Jour
Dépakine®	+++	++	++	250 mg	500-3000 mg
Zarontin®	+++	-	-	250 mg	500-1000 mg
Tégrétol®	--	++	+++	100-200 mg	600- 1600 mg
Gardéнал®	-	++	++	non	50-150 mg
Dihydan®	--	++	++	non	200-300 mg
<b>2ème génération</b>					
Sabril®	--	++	++	250 mg	1000- 3000 mg
Lamictal®	++	++	++	25-50 mg	100-700 mg
Neurontin®	-	++	+	300-400 mg	1200-3600 mg
Gabitril®	--	+/-	+	5 mg	30-50 mg
Epitomax®	+?	++	++	25-50 mg	200-600 mg
Keppra®	+?	++	++	250-500 mg	1000-3000 mg

Ethosuximide éliminé car son indication est réservé au traitement des crises de petit mal chez l'enfant

## 2. L'efficacité :

Quel critère de mesure de l'efficacité ? absence de crise

### Trileptal® en monothérapie de 1ère intention

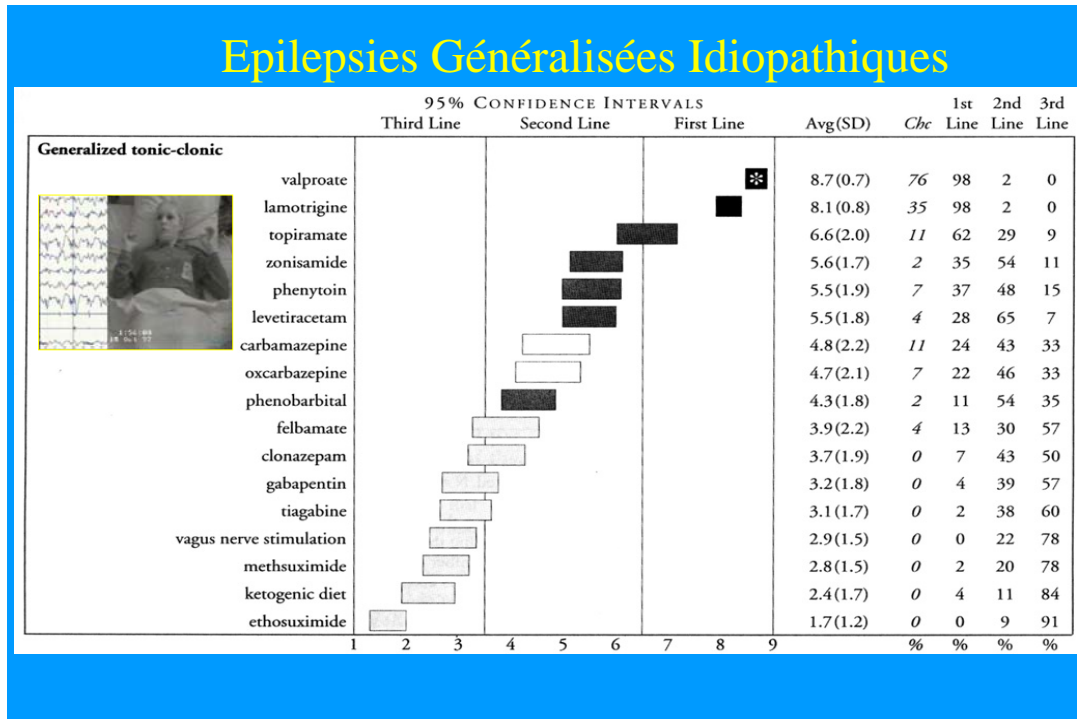


Efficacité comparable pour ce paramètre avec différents antiépileptiques, pas d'exclusion de médicaments, ...

Autre critère de comparaison des antiépileptiques : la notion d'équivalence = odds ratio du taux de répondeurs ou du taux de sortie d'étude


Ou la notion de pratiques généralisées (conférence de consensus ou enquêtes de pratique :

Par exemple quels sont les antiépileptiques les plus prescrits chez l'homme présentant des crises d'épilepsies généralisées idiopathiques ?




Le choix initial du Valproate paraît justifié sur la base de l'efficacité et de ces enquêtes de pratique

### 3. Les effets indésirables



## Effets secondaires




Effets secondaires graves des anti-épileptiques de référence

Effets secondaires des anti-épileptiques récents

Effets pro-épileptogènes

Induction enzymatique



# Effets secondaires graves des antiépileptiques classiques

Meyler's side effects of drugs 13ème éd.

- Tégrétol : 37 agranulocytoses ou anémies aplasiques sur 4 millions de patients (1/100.000, USA 1975-1986)
- Dépakine : 1/37.000 hépatites sévères



- ◆ **Neurontin**
  - Fatigue, somnolence
  - **Prise de poids**
  - Diarrhée...
- ◆ **Lamictal**
  - Nausées, vomissements
  - **Rash cutané**
  - Sd de Stevens-Johnson
  - **Céphalées...**
- ◆ **Epitomax**
  - Fatigue, somnolence
  - **Perte de poids**
  - **Troubles du langage**
  - **Dépression, anxiété**
  - Agressivité
  - **Lithiase urinaire**
  - **Glaucome ...**
- ◆ **Gabitril**
  - Fatigue, somnolence
  - **Vertiges**
  - **Diplopie**
  - Céphalées...
- ◆ **Sabril**
  - Fatigue, somnolence
  - Dépression, anxiété
  - **Troubles du champ visuel**
  - Céphalées
  - **Irritabilité...**
- ◆ **Trileptal**
  - Fatigue, asthénie
  - Vertiges, céphalées
  - Nausées
  - Diplopie
  - **Hyponatrémie**

La prise en compte des effets indésirables permet d'éliminer l'acide valproïque en raison de sa toxicité hépatique.

La phénytoïne également est exclue en raison de la saturation de son métabolisme hépatique et de son index thérapeutique étroit.

#### 4. Les effets inducteurs et inhibiteurs

Les propriétés inductrices de la carbamazépine ne sont pas un facteur d'exclusion, il suffit d'assurer un suivi des signes cliniques et si nécessaire de faire un dosage pour résoudre des problèmes particuliers.

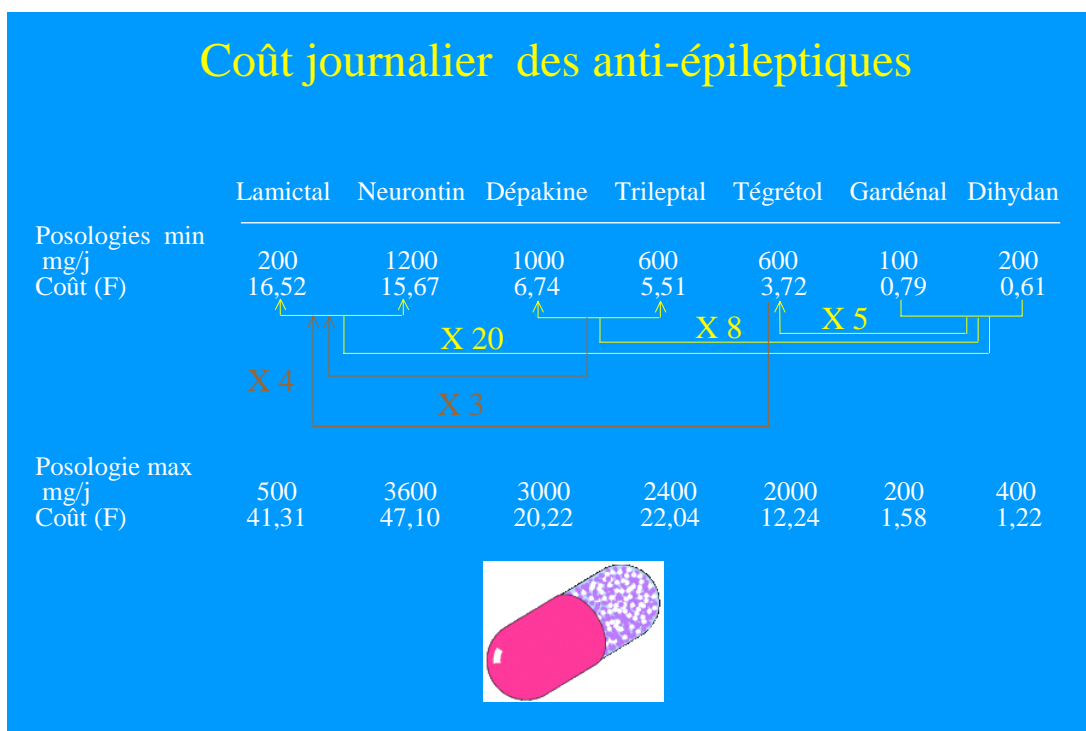
Par contre les effets inhibiteurs d'autres médicaments sur la carbamazépine peuvent avoir des conséquences importantes : ex dextropropoxyphène

Voir les interactions médicamenteuses sur le site de l'AFSSaPS :

<http://afssaps.sante.fr/htm/10/iam/indiam.htm>

La prise en compte des interactions médicamenteuses suggère d'éliminer la carbamazépine

#### Le coût



#### En conclusion :

50 mg de phénobarbital paraît être un choix possible à condition que l'observance puisse être respectée et que la consommation d'alcool diminue.

En pratique ce type de situation est très difficile à prendre en charge et souvent le traitement échoue.