

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

TD du 20.03.06

16-18h

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

Epilepsie chez une femme de 50 ans, avec insuffisance rénale

Exposé des faits

Une femme de 50 ans est hospitalisée en soins intensifs d'un service de néphrologie. Elle présente un purpura thrombopénique, des troubles de la conscience, une hématurie
L'EEG montre un état de mal, on observe des crises tonico-cloniques lors de stimulation
L'IRM ne montre rien de particulier.

Questions

Quel traitement de la crise ?

Quel traitement de fond ?

Éléments de discussion

Traitement de la crise

Proposition : Diazépam en rectal

Le choix est justifié pour une action courte et rapide, puis un traitement par phenylhydantoïne devra être instauré pour un effet plus prolongé.

Traitement de fond

Le diagnostic est celui d'une épilepsie généralisée symptomatique

Proposition de traitement :

- acide valproïque (3 étudiants)
- carbamazépine (6 étudiants)
- gabapentine, phénytoïne, : 1 étudiant
- phenobarbital : 0 étudiant

Analyse des critères de choix

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

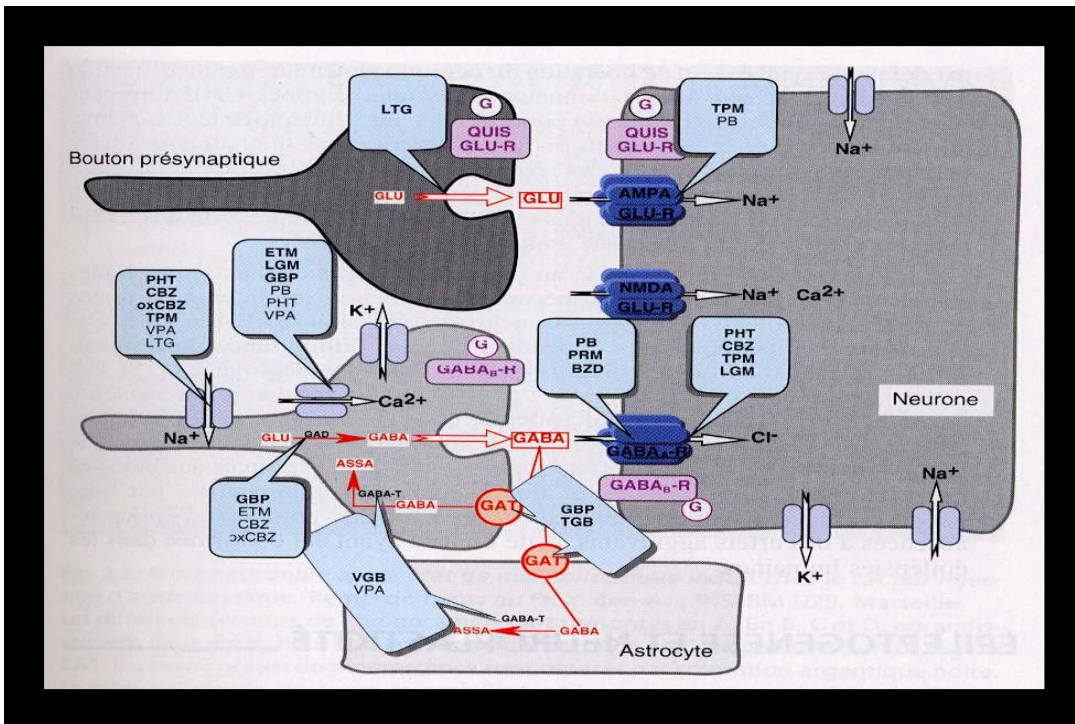
- les indications et l'efficacité de l'antiépileptique
- les propriétés de l'antiépileptique en particulier les effets indésirables

Place du mécanisme d'action dans le choix d'un antiépileptique

Le mécanisme d'action n'est pas un élément prioritaire dans le choix du traitement de première intention mais il intervient lors des associations et contribue aux problèmes d'interactions médicamenteuses.

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

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



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 : Epiteomax® | 1997 |
| ◆ Valproate : Dépakine® | 1967 | ◆ Oxcarbazépine: Trileptal® | 2001 |
| ◆ Clonazépam: Rivotril® | 1970 | ◆ Lévétiracétam: Keppra® | 2003 |
| ◆ Clobazam: Urbanyl® | 1983 | | |
| ◆ Progabide: Gabrène® | 1984 | | |



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

Antiépileptiques

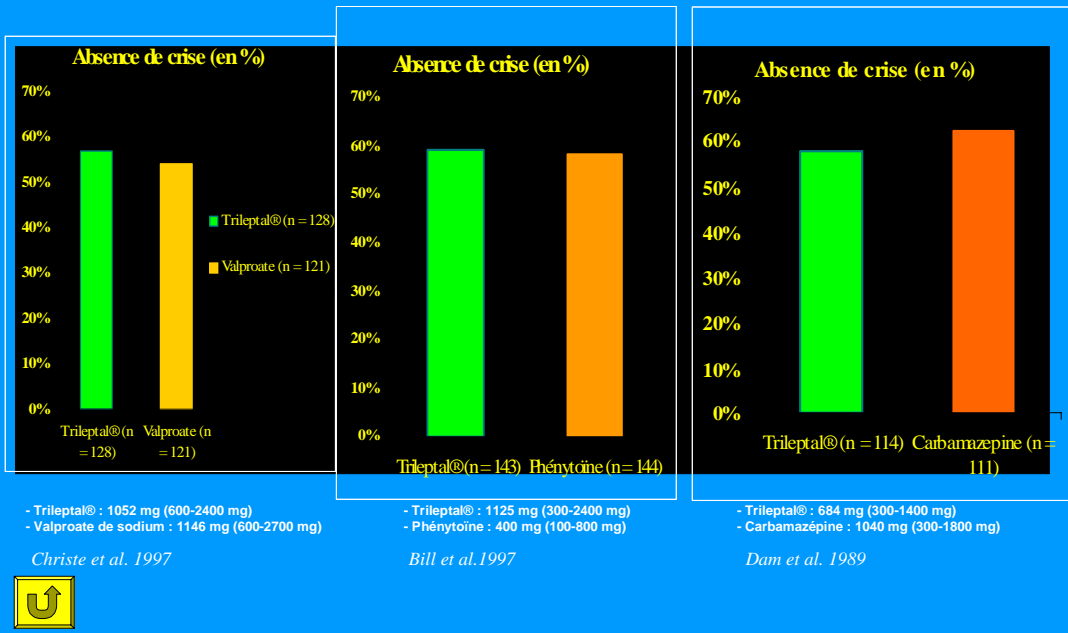
1ère génération	Absences, myoclonies	Tonico-cloniques	Partielles	Palier Posologique/Jour	Posologie min.- max./Jour
Dépakine®	+++	++	++	250 mg	500-3000 mg
Zarontin®	+++	-	-	250 mg	500-1000 mg
Tégrétoï®	--	++	+++	100-200 mg	600- 1600 mg
Gardénaï®	-	++	++	non	50-150 mg
Dihydan®	--	++	++	non	200-300 mg
2ème génération					
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

Ne permet pas de faire un premier choix

2. L'efficacité :

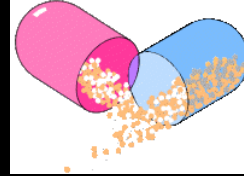
Quel critère de mesure de l'efficacité ? absence de crise

Trileptal® en monothérapie de 1ère intention



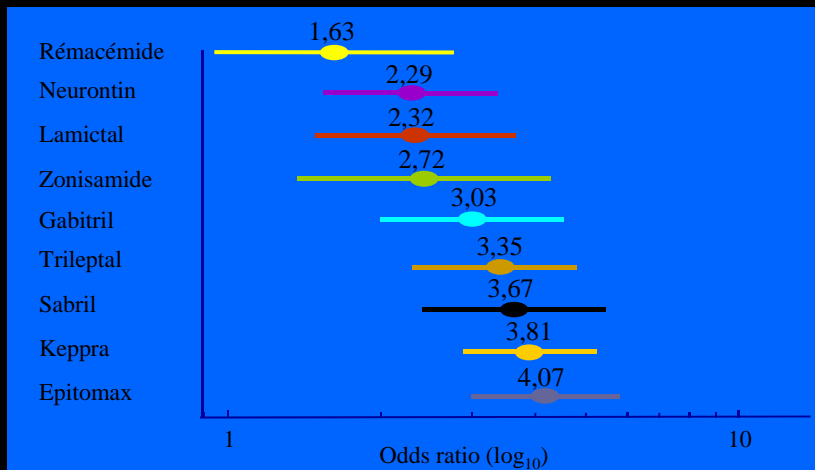
Antiépileptiques classiques

- Mattson et al. *N. Engl. J. Med.* 1985
 - CBZ (43%) > PHT(28%) > PB (16%)
- Tégréto ? Dépakine
 - Mattson et al. *N. Engl. J. Med.* 1992
 - Richens et al. *JNNP* 1994
 - Heller et al. *JNNP* 1995



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

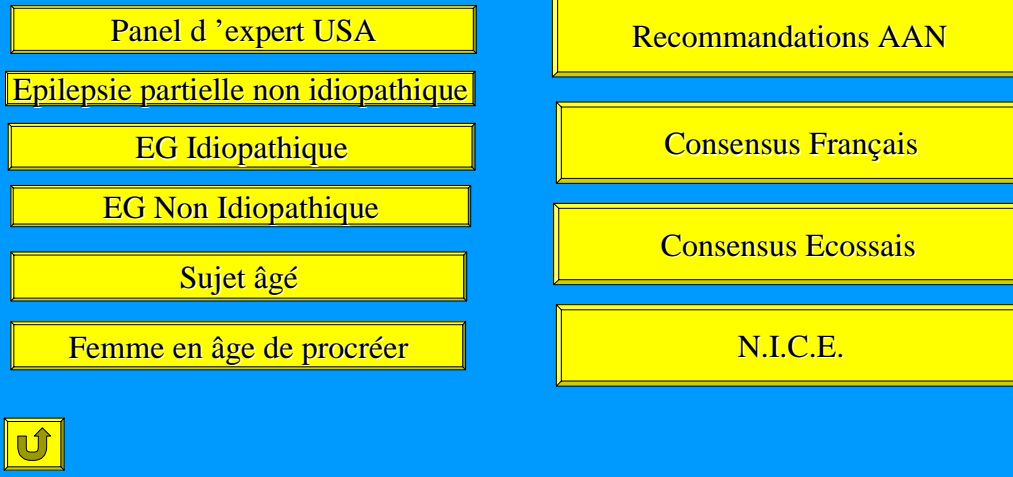
odds ratios du taux de répondeur



Marson et al. 2001

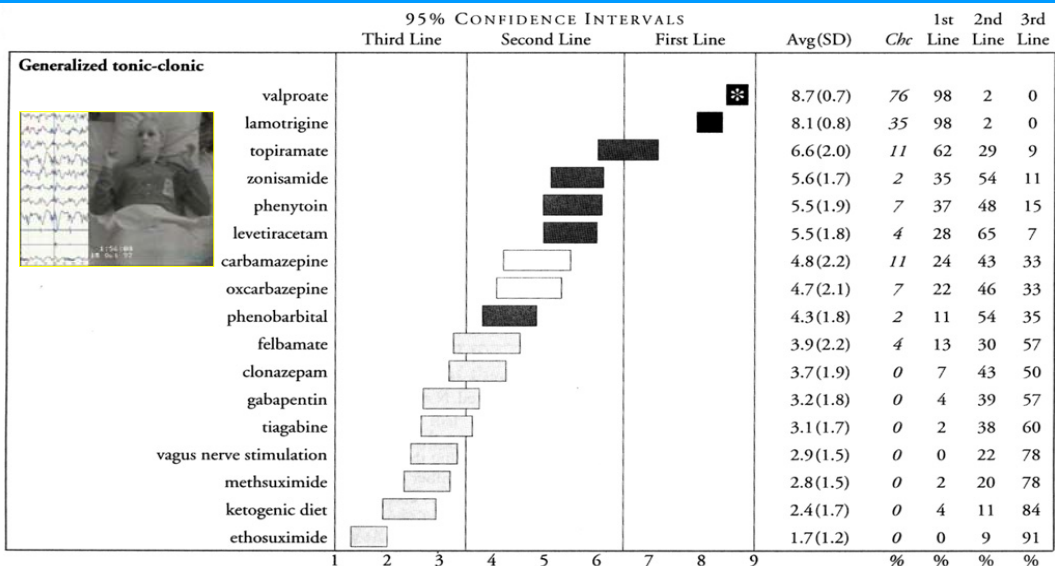
3. Prises en compte des consensus et des enquêtes de pratiques :

Consensus et Recommandations



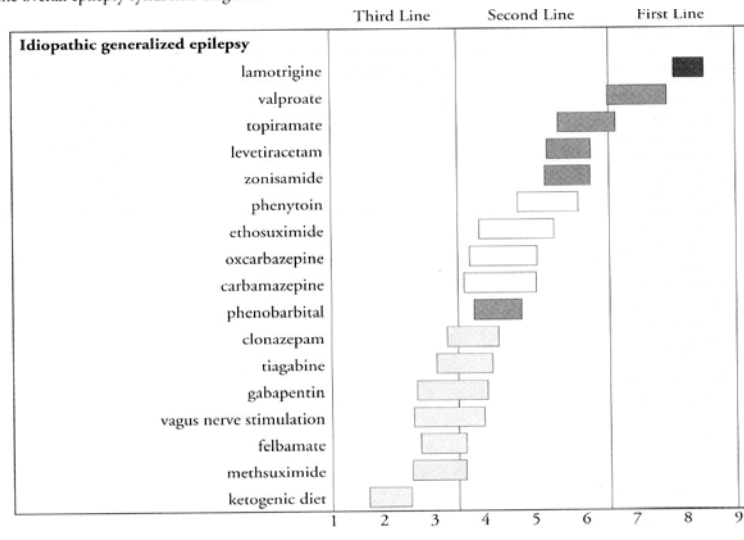
Exemple :
Epilepsie généralisées idiopathiques :

Epilepsies Généralisées Idiopathiques



Epilepsies Généralisées Idiopathiques

12 Assume the patient is a healthy woman in her reproductive years. She is not pregnant and is not trying to conceive. Please rate the appropriateness of each of the following therapies with respect to potential side effects, toxicity, and teratogenicity, for this population. Keep in mind the overall epilepsy syndrome diagnosis.



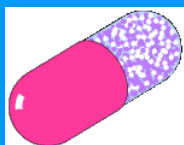
L'analyse de ces comparaisons suggère :

Carbamazépine > phénytoïne > phenobarbital

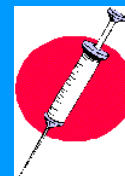
Carbamazépine équivalent à valproate

Toutefois en cas d'insuffisance rénale, l'acide valproïque est susceptible de modifier la detoxification de l'ammoniémie.

4. 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.

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



Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy

V. Biton, MD; W. Mirza, MD; G. Montouris, MD; A. Vuong; A.E. Hammer; and P.S. Barrett, PharmD

Article abstract—*Objective:* To compare the incidence and magnitude of change in body weight associated with lamotrigine or divalproex sodium monotherapy in patients with epilepsy. *Methods:* A randomized, double-blind study with 8-week escalation phase and 24-week maintenance phase was conducted. Target maintenance dosage was 200 mg/day (lamotrigine) and 20 mg/kg/day (valproic acid), with adjustment from 100 to 500 mg/day (lamotrigine) and 10 to 60 mg/kg/day (valproate) based on investigators' judgment. Eligible patients were ≥ 12 years old with new-onset or previously diagnosed partial or generalized seizures. Weight change was primary and seizure frequency and tolerance were secondary outcome measures. *Results:* For the lamotrigine group, 65 patients (mean age 34.5 years) were investigated; for the valproate group, 68 patients (mean age 30.1 years) were investigated. Weight remained stable in lamotrigine-treated patients. Significant weight gain occurred in valproate-treated patients by the 10th week of treatment; weight continued to increase throughout the study. After 32 weeks of treatment, mean weight gain was significantly higher in valproate-treated (12.8 ± 9.3 lb) than lamotrigine-treated (1.3 ± 11.9 lb) patients. Similar proportions of patients in lamotrigine (29%) and valproate (26%) groups were seizure-free. Overall frequency of adverse events was similar between the two treatment groups. Mean time to withdrawal from the study due to adverse events was 103 ± 70 days for the lamotrigine group and 79 ± 48 days for the valproate group. *Conclusion:* Valproate monotherapy was associated with significantly greater weight gain than lamotrigine monotherapy. Weight gain associated with valproate was significant within 10 weeks after initiating therapy and continued throughout the study. Efficacy of lamotrigine was comparable with that of valproate; lamotrigine tended to be better tolerated.

NEUROLOGY 2001;56:172-177

- ◆ **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**

L'effet le plus significatif de la lamotrigine est l'effet cutané qui peut être grave dans 1% des cas et qui nécessite une adaptation posologique et une information du patient.
 La carbamazépine est difficile à manier et le valproate provoque des anémies, la gabapentine induit des prises de poids

→ Autre proposition : lamotrigine mais ses effets indésirables sont également à prendre en compte.

5. Les effets inducteurs et inhibiteurs

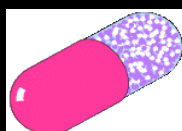
Voir les interactions médicamenteuses sur le site de l'AFSSaPS :
<http://afssaps.sante.fr/htm/10/iam/indiam.htm>

6. Le coût

En complément, il est rappelé que le coût des médicaments doit être pris en compte dans le choix.

Coût journalier des anti-épileptiques

	Lamictal	Neurontin	Dépakine	Trileptal	Tégrétol	Gardéнал	Dihydan
Posologies min mg/j	200	1200	1000	600	600	100	200
Coût (F)	16,52	15,67	6,74	5,51	3,72	0,79	0,61
		X 20		X 8	X 5		
	X 4		X 3				
Posologie max mg/j	500	3600	3000	2400	2000	200	400
Coût (F)	41,31	47,10	20,22	22,04	12,24	1,58	1,22



“Combien ça coute”



- Carbamazépine 600 mg/j : **0,6 Euros/j.**
- Numération formule sanguine : **12 Euros**
- Bilan hépatique : **17 Euros**
- Dosage médicamenteux : **20 Euros**



En conclusion :

Les données analysées : indication, efficacité, effets indésirables ne conduisent pas à un choix précis, ce sont les interactions et surtout les données concernant la patiente qui oriente le choix vers la proposition suivante :

Lamotrigine ou gabapentine en raison des effets indésirables moindres.