

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

TD du 21.03.06

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

Epilepsie chez une femme active de 50 ans

Exposé des faits

Une femme de 50 ans, présente une épilepsie partielle symptomatique. Dans ses antécédents, on note :

- un hématome cérébral 3-4 ans au préalable
- des crises motrices répétées
- un bon état général
- une activité professionnelle

Un des objectifs du médecin qui la suit est d'utiliser un médicament qui agit rapidement , efficace et qui préserve ses fonctions cognitives.

Le traitement qui été proposé est 50 mg de phenobarbital et 200 mg de Lamictal (lamotrigine)

Questions

Discuter ce choix.

Eléments de discussion

Choix ne paraît pas cohérent sur le plan pharmacologique car cette association n'est pas un traitement de première intention.

Proposition de substitution :

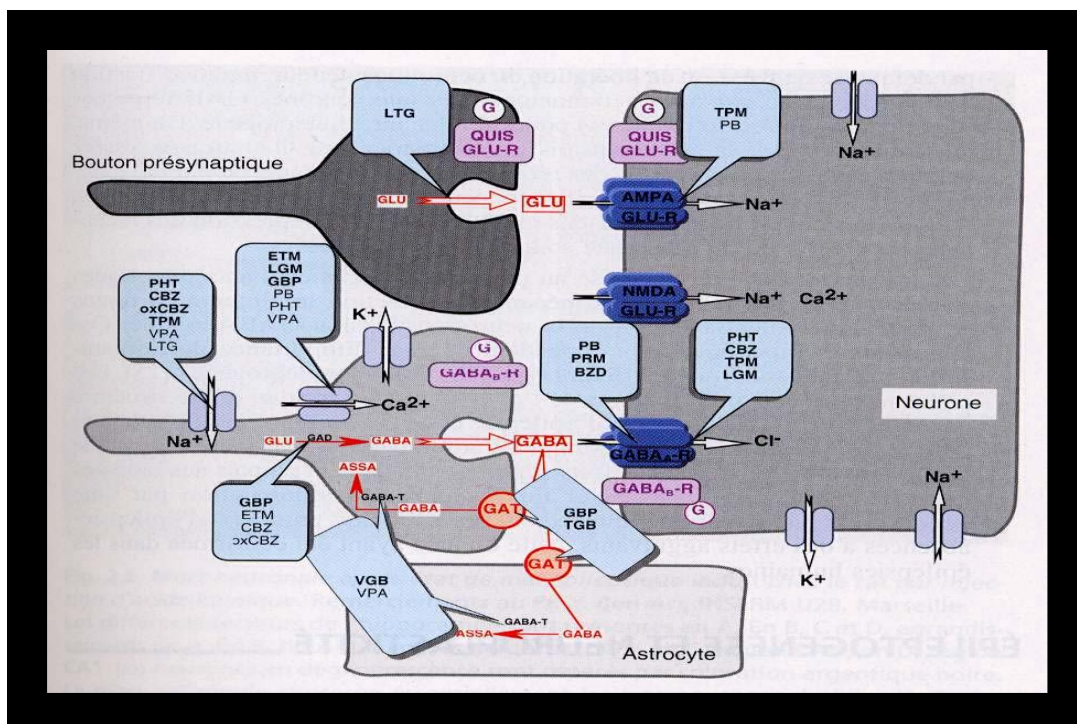
- acide valproïque
- carbamazépine
- en fait tous les antiépileptiques peuvent être considérés dans un premier temps sauf l'éthosuximide

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/hm/10/iam/indiam.htm>



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

1. Les médicaments disponibles et les indications

Antiépileptiques commercialisés en France

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



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

Antiépileptiques

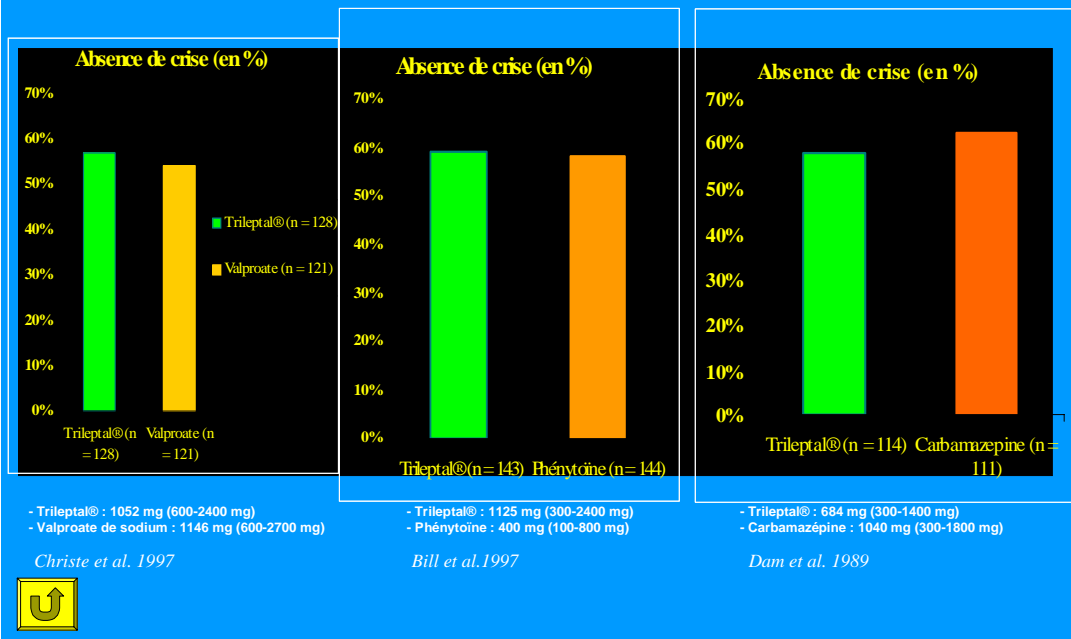
1ère génération	Absences, myoclonies	Tonico-cloniques	Partielles	Palier Posologique/Jour	Posologie min.- max./Jour
Dépakine®	+++	++	++	250 mg	500-3000 mg
Zaronтин®	+++	-	--	250 mg	500-1000 mg
Tégréтол®	-	++	+++	100-200 mg	600- 1600 mg
Gardéнал®	-	++	++	non	50-150 mg
Dihydan®	--	++	++	non	200-300 mg
2ème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

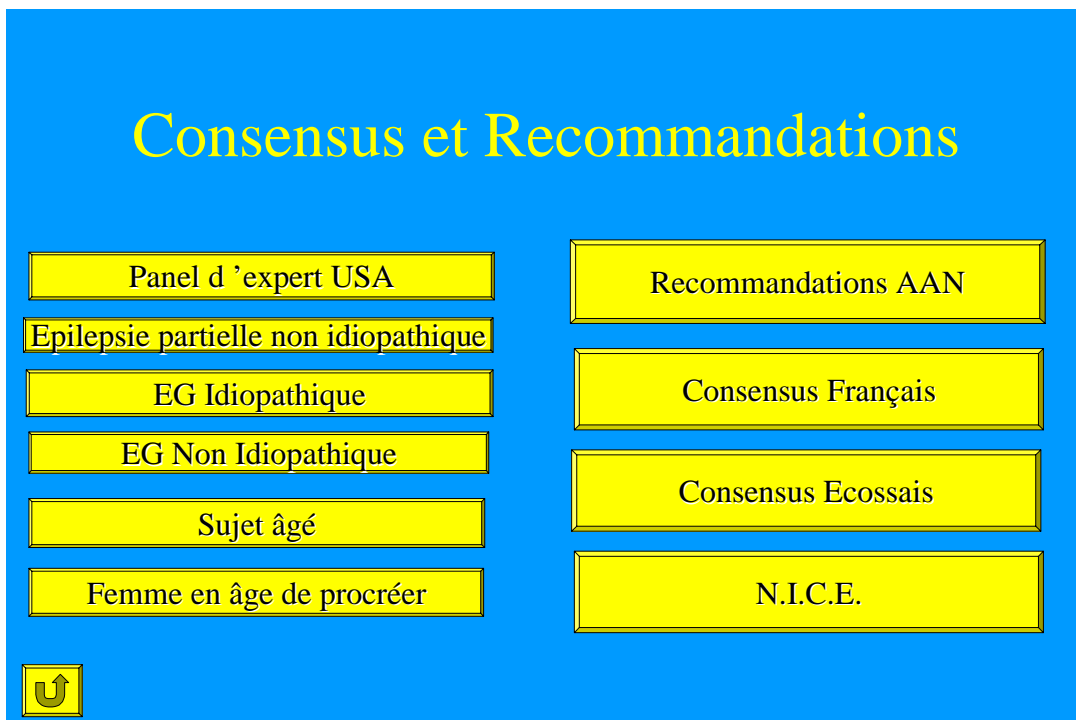
Trileptal® en monothérapie de 1ère intention



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

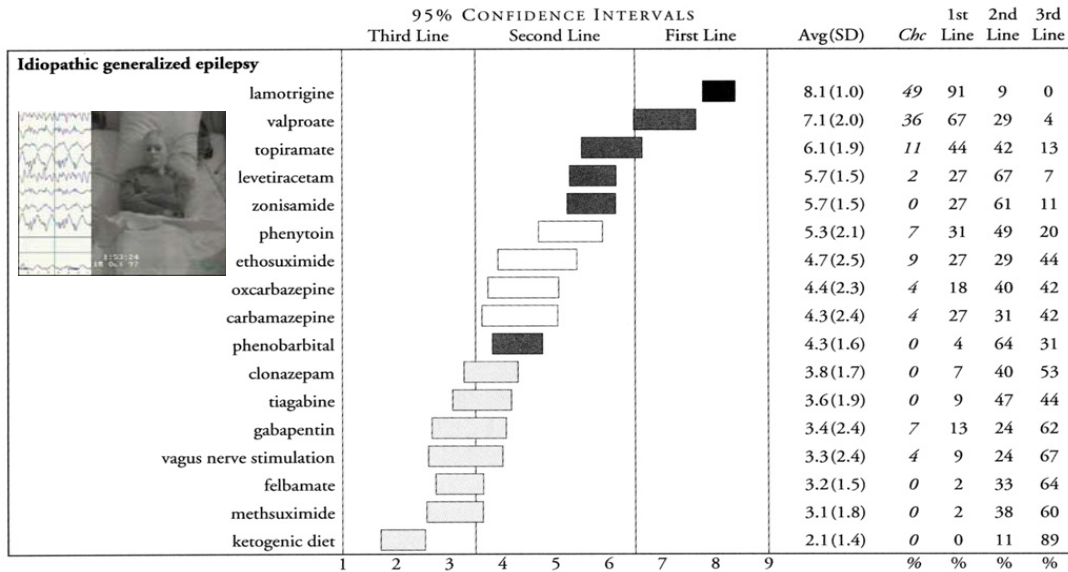
Autre critère de comparaison des antiépileptiques : la notion d'équivalence = odds ratio du taux de répondeurs ou du taux de sortie d'étude

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



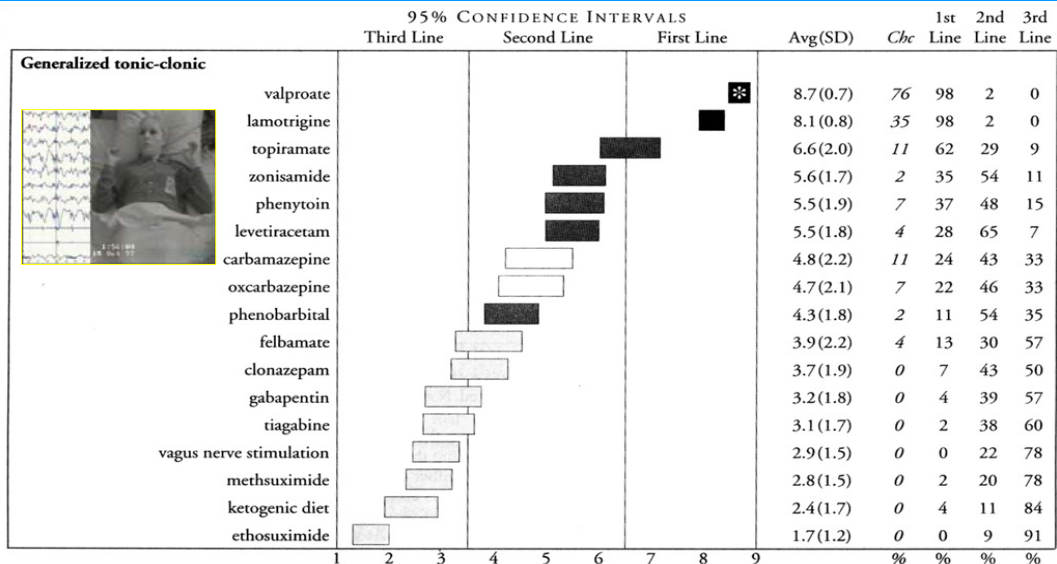
Exemple :
 Chez la femme en âge de procréer :

Femme en âge de procréer : Monothérapie 1ère intention



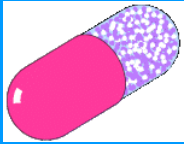
Autre exemple : quels sont les antiépileptiques les plus prescrits chez l'homme présentant des crises d'épilepsies généralisées idiopathiques ?

Epilepsies Généralisées Idiopathiques



L'analyse de ces comparaisons ne permet pas d'exclusion de médicaments

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.

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



L'analyse de ces comparaisons ne permet pas d'exclusion de médicaments mais confirme que le choix initial de l'association phéno + lamictal ne permet pas de préserver au mieux les fonctions cognitives en raison de l'effet sédatif du phénobarbital.

- ◆ **Neurontin**
 - Fatigue, somnolence
 - **Prise de poids**
 - Diarrhée...
- ◆ **Lamictal**
 - Nausées, vomissements
 - **Rash cutanés**
 - 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**

5. 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

De même les effets d'induction observés avec la phénobarbital et la lamotrigine limitent son utilisation.

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

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

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 :

Association lamotrigine et acide valproïque

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	Gardéna1	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

