

Les médicaments antiépileptiques

DOCTEUR THOMAS EMMANUEL

CH PAYS DE MORLAIX - NEUROLOGIE



Contexte médical

Définitions

CRISE ÉPILEPTIQUE

Ensemble de manifestations **cliniques** brutales, imprévisibles, transitoires qui résultent de **l'hyperactivité paroxystique** d'un réseau de neurones corticaux ou cortico-sous-corticaux **hyperexcitable** et de son éventuelle **propagation**.

ÉPILEPSIE

Maladie cérébrale **chronique** définie par :

- la survenue **d'au moins une** crise épileptique
- une **prédisposition cérébrale durable** à générer des crises
- des conséquences neurobiologiques, neuropsychologiques, sociales et psychiatriques.

Physiopathologie

- La crise épileptique résulte d'une **dépolarisation prolongée** d'un groupe de neurones
- Cette dépolarisation peut être due à :
 - Une **diminution** de l'inhibition GABAergique
 - Une **augmentation** des mécanismes excitateurs
 - La présence de **neurones endommagés** / défaut de fonctionnement de ces neurones (foyers épileptogènes)
- → Déséquilibre de la balance excitation-inhibition des neurones
 - Système excitateur (= glutamate) / système inhibiteur (=GABA, gamma-aminobutyrique acide)

Différents types de crises

Crises généralisées



A

Hyperactivité d'un réseau de neurones corticaux-sous-corticaux **étendu, bilatéral**

Crises focales (= partielles)

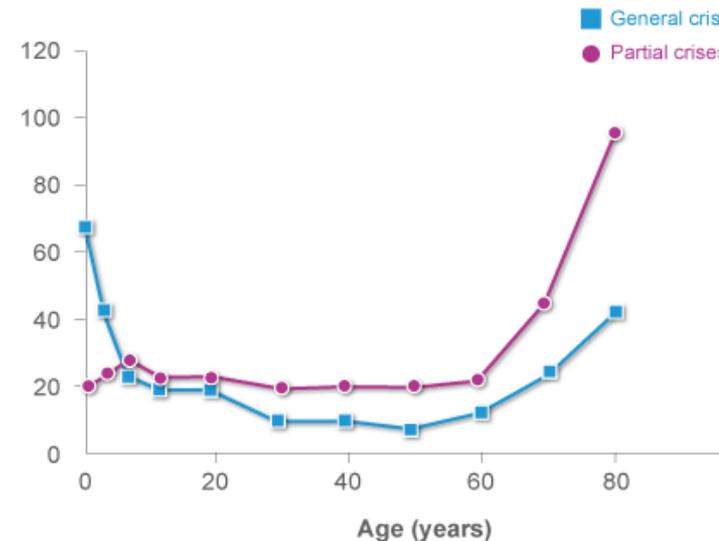


B

Hyperactivité d'un réseau de neurones corticaux **localisé, unilatéral**

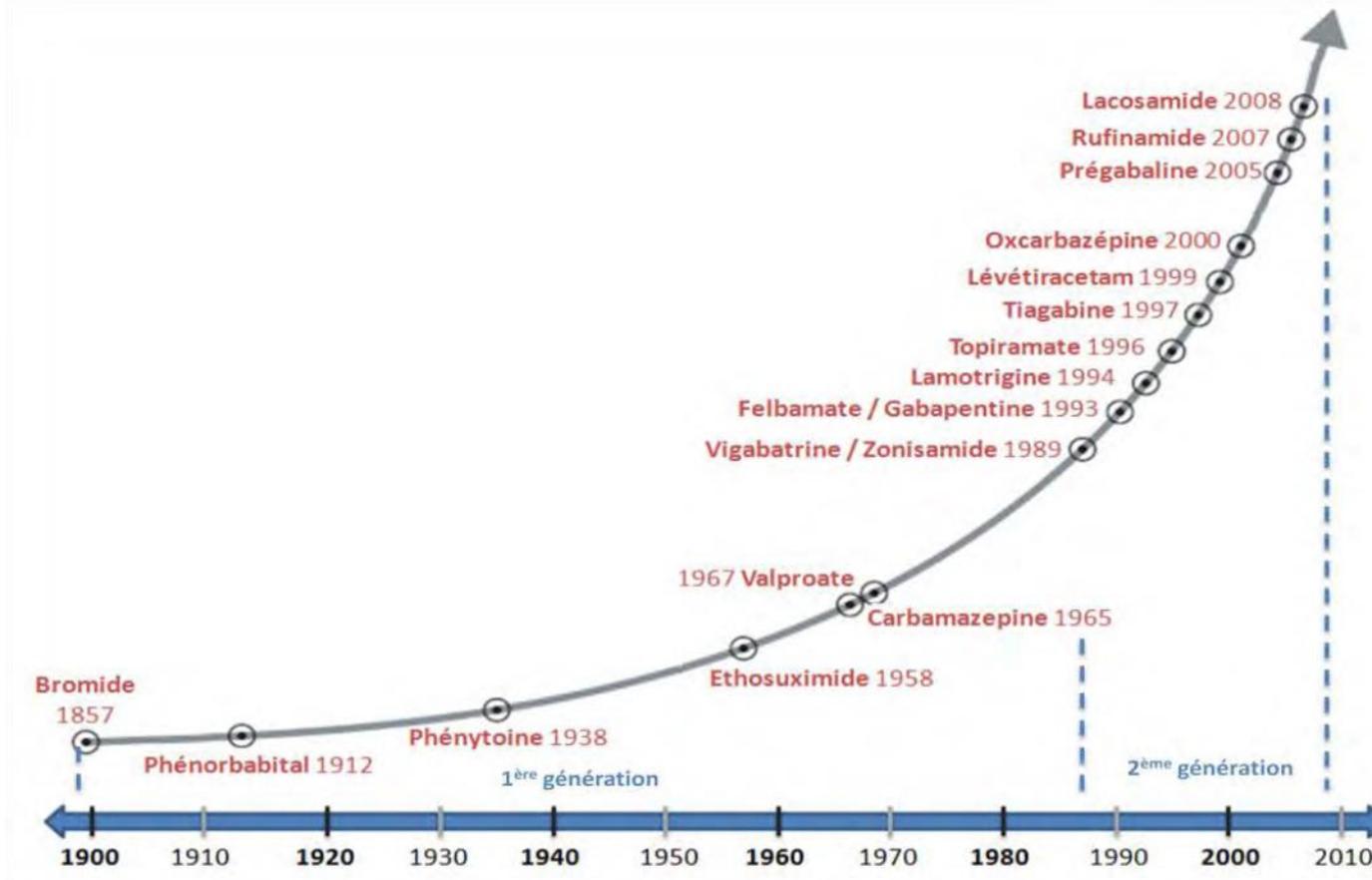
Epidémiologie

- Fréquence = 1 à 3% de la population mondiale
- 0,6 à 0,7% de la population Française (600 000)
- Maladie chronique
- Invalidante au plan physique, intellectuel et social
- Traitement prolongé, astreignant, d'efficacité difficile et parfois toxique
- Étiologie: **inexpliquée dans 50% des cas**



Les antiépileptiques

Historique



Date de découverte des médicaments antiépileptiques (d'après Arzimanoglou, A, 2010)

Les antiépileptiques

- ↓ ou suppriment fréquence et/ou sévérité des crises d'épilepsie
- Grande hétérogénéité
 - Grande diversité chimique
 - Nombreux mécanismes d'actions
 - Indications différentes
(tous les AE ne sont pas actifs sur tous les types de crises)

Mécanisme d'action

Principe : inhibition de la propagation exagérée de la dépolarisation neuronale

Neurochimie :

- Neuromédiateurs inhibiteurs :
 - GABA (acide gamma-aminobutyrique)
- Neuromédiateurs excitateurs :
 - Glutamate et aspartate



Les cibles pharmacologiques

Inhibition de la transmission glutamatergique

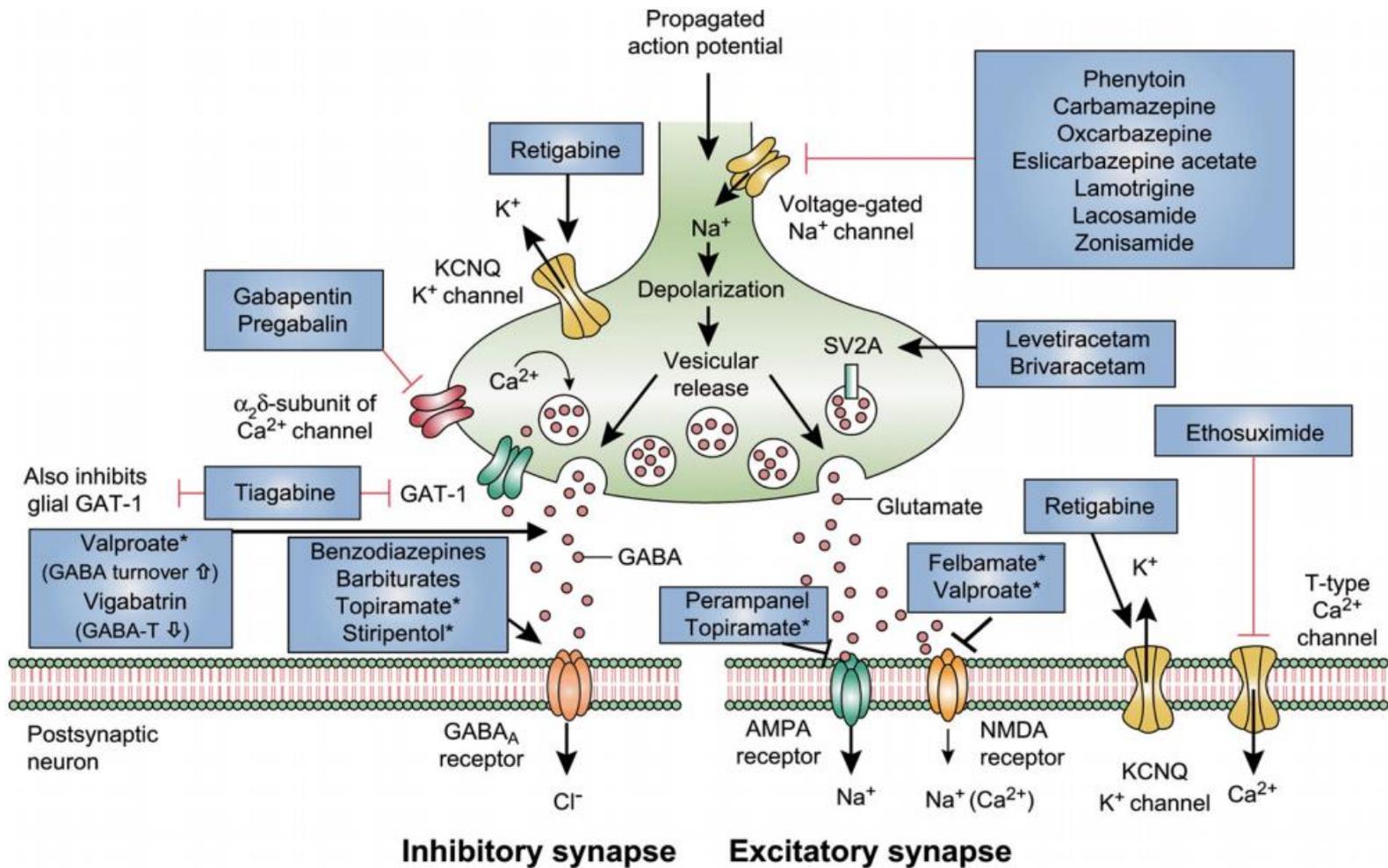
- Blocage des récepteurs de l'acide glutamique
- Inhibition de la libération de l'acide glutamique

Potentialisation de l'action inhibitrice GABAergique

- Modulation des récepteurs
- Augmentation de la concentration du GABA

Blocage des canaux cationiques

- Sodiques, calciques, potassiques



Les Médicaments antiépileptiques :

□ Formes Pharmaceutiques : → Grande hétérogénéité

■ Formes orales :

■ Acide valproïque, phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, eslicarbamazépine, oxcarbamazépine, éthosuximide, topiramate, tiagabine, gabapentine, lamotrigine, felbamate, vigabatrin, lévétiracétam, stiripentol, lacosamide, rufinamide, prégabaline, zonisamide, retigabine, pérampanel

■ Formes injectables :

■ Acide valproïque, phénobarbital, fosphénytoïne, (diazépam, clonazépam)

Stratégie thérapeutique

- Traiter un patient épileptique, c'est d'abord essayer de supprimer les crises :
 - **traitement curatif** : supprimer la cause \Rightarrow ablation d'une lésion évolutive, mesures dirigées contre les facteurs favorisant ou provoquant des crises
 - **traitement symptomatique** : prescription de médicaments antiépileptiques; formes pharmacorésistantes parfois accessibles à solution chirurgicale curative
- Traiter un malade souffrant de crises épileptiques, c'est aussi :
 - **Soutien pédagogique, aide psychologique, accompagnement social**

Stratégie thérapeutique

Traitement de la crise

+

Traitement de fond

- Réduire fréquence des crises
- Rapport bénéfice/risque le meilleur

Stratégie thérapeutique

- Contrôle complet des convulsions = 50% des patients épileptiques
 - Amélioration acquise pour la moitié des autres patients
- Plusieurs AE ont une activité comparable → critères de choix = toxicité potentielle et tolérance (traitement à vie, effets indésirables à prendre en compte ++)
- La monothérapie initiale de principe avec augmentation progressive des doses (recherche de la plus faible dose efficace) puis ...
- Bonne relation concentration plasmatique et effet antiépileptique
 - ⇒ suivi pharmacologique des molécules
- Limiter l'usage des antiépileptiques sédatifs : barbituriques et benzodiazépines

État de mal épileptique

- Syndromes caractérisés par la répétition à bref délai de crises, avec persistance pendant la phase intercritique d'une altération de la conscience et/ou de signes neurologiques traduisant un épuisement neuronal.
- En pratique, 2 crises en 20 minutes ou une crise prolongée (20 minutes)

- Urgence Médicale

- Première intention
 - clonazépam IV
 - puis : fosphénytoïne IV, phénobarbital IV

- Deuxième intention
 - si clonazépam indisponible : diazépam IV

Indications des AE

- Crise d'épilepsie ou convulsion
 - Seulement si elle ne cède pas spontanément
 - Clonazepam IM, IV
 - Diazépam IM ou intra-rectal ++
 - Buccolam
 - Puis surveillance sans traitement → recherche étiologie, formulation diagnostic...

- Crise tonico-clonique ou grand mal épileptique (= épilepsie généralisée)
 - Acide valproïque (en 1^{ère} intention sauf femme en âge de procréer)
 - Lamotrigine

- Absences du petit mal épileptique
 - Acide valproïque, clonazépam, ethosuximide, Lamotrigine

- Epilepsie focale (ex partielle) :
 - 1^{ère} ligne : Carbamazépine, oxcarbamazépine, acide valproïque ou topiramate
 - 2^{ème} ligne : Phénytoïne, gabapentine, Pregabaline, Tiagabine, Zonisamide, Phénobarbital, voire Vigabatrin

Effet sur le métabolisme des autres antiépileptiques

Inducteurs

- Phénobarbital
- Phénytoïne
- Carbamazépine

Diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque, carbamazépine, felbamate, lamotrigine, phénobarbital, phénytoïne, topiramate, stiripentol, zonisamide

Inhibiteurs

- Acide valproïque

Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine, felbamate, lamotrigine, phénobarbital, phénytoïne, topiramate

Attention également à l'association avec d'autres médicaments avec métabolisme hépatique

Tolérance

Interactions médicamenteuses ++

- Inducteurs enzymatiques
- Inhibiteur enzymatique (acide valproïque)
- Métabolisme hépatique prédominant
- Fixation protéique (phénytoïne)

Attention aux médicaments subissant une forte métabolisation hépatique

Attention aux autres traitements : à marge thérapeutique étroite (AVK, Digoxine...) ou contraception

Effets indésirables - Pharmacovigilance

DES EFFETS INDÉSIRABLES COMMUNS, D'AUTRES SPÉCIFIQUES DE CERTAINES MOLÉCULES...

Pharmacovigilance (toxicité d'organe)

- Neurologique
- Hépatique
- Cutané
- Hématologique
- Hypersensibilité
- Syndrome de sevrage
- Autres...

Effets neurologiques

Tous les AE ont des effets indésirables neurologique //
Cible des AE

Syndrome parkinsoniens (troubles marche, ataxie) et
oculomoteurs (diplopie, nystagmus, vision trouble...)

- Phénobarbital, carbamazépine, oxcarbazépine, éthosuximide, topiramate, prégabaline, lamotrigine, Levetiracetam, zonisamide, vigabtrine, felbamate

Troubles cognitifs

Effets neurologiques

Etats confusionnels (troubles mnésiques, irritabilité...)

- Acide valproïque, éthosuximide, phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine, Oxcarbazépine, Topiramate, tiagabine, Prégabaline (hallucination, paranoïa...)

Exacerbation des convulsions

- Acide valproïque, éthosuximide, phénytoïne (sevrage brutal)

Hyperactivité paradoxale

- Phénobarbital, Benzodiazépines

Effets hépatiques

Hépatotoxicité

- Traitement de moins de 2 ans++
- Polythérapie (favorisante)
- Suivi clinique voire biologique pendant les 6 premiers mois

- Acide valproïque, Felbamate, Carbamazépine, Oxcarbazépine, Phénobarbital
- Zonisamide, Phénytoïne (rare)
- Lamotrigine, Prégabaline, lacosamide, rétiglabine (augmentation transaminases)

Effets cutanés

Rash, syndrome de Lyell , syndrome de Stevens Johnson

- Lamotrigine
- Éthosuximide, phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine, zonisamide, felbamate, oxcarbazépine (très rare)

Acné, hirsutisme, hyperplasie gingivale

- Phénytoïne

Alopécie

- acide valproïque, oxcarbazépine,

Effets hématologiques

Diminution des folates → anémie

- AE inducteurs enzymatiques : phénobarbital, phénitoïne, carbamazépine.

Aplasie médullaire : grave

- Felbamate

Thrombocytopénie, altération de la fonction plaquettaire

- Acide valproïque, gabapentine (très rare), Lévétiracétam

Hématotoxicité divers → Pancytopénie

- Acide valproïque (exceptionnel), phénytoïne, oxcarbazépine, éthosuximide, topiramate, Lévétiracétam, zonisamide

Syndrome d'hypersensibilité

Risque mortel

1/1000-1/10 000

Fièvre, rash, lymphadénopathie et atteintes viscérales (foie, rein, sang, œil)

Réactions croisées

- Carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital...

Syndrome de sevrage

Anxiété, dépression, myoclonies, convulsions, nausées, vomissements

- Phénobarbital, Benzodiazépines

Autres...

Hyponatrémie

- Carbamazépine, oxcarbazépine (++)

Effets visuels : Anomalies du champ visuels

- Vigabatrine (Prévalence de 1/3)

Tumorigénèse

- Pseudo-lymphome sous phénytoïne

Perte de poids

- felbamate, topiramate, phénytoïne, éthosuximide

Prise de poids

- Prégabaline, carbamazépine, vigabatrine, gabapentine, Acide valproïque

Syndrome lupique

- Phénytoïne, oxcarbazépine,

Précautions d'emploi

Médicaments susceptibles de diminuer le seuil épileptogène (AD, fluoroquinolone, tramadol ...)

Médicaments à marge thérapeutique étroite associés

Sujet âgés polymédiqué : hyponatrémie (convulsions, coma)

Troubles cutanés à surveiller lors de l'association acide valproïque et lamotrigine

Attention association acide valproïque et topiramate : risque d'encéphalopathie

Populations à risque

Enfant et traitement chronique des convulsions fébriles (débat sur le traitement chronique)

Diminution des doses chez les insuffisants rénaux

Surveillance particulière des insuffisants hépatiques

Terrain porphyrique = **contre-indication**

Les antiépileptiques et la grossesse

- Risque malformatif 4 à 6 fois supérieur à celui de la population générale
- Facteurs de risque : association de plusieurs antiépileptiques, posologies élevées
- Risque particulièrement élevé avec la Dépakine[®], le Tegretol[®], le Gardenal[®] et le Di-Hydantoin[®]
- Données rassurantes concernant les nouveaux antiépileptiques (lamictal[®], keppra[®])



Les antiépileptiques et la grossesse

- **Acide valproïque (Dépakine®)**
 - Risque malformatif
 - Cardiopathies
 - Anomalies de fermeture du tube neural (spina bifida)
 - Fentes labiales et/ou palatines
 - Syndrome polymalformatif
 - Risque neurodéveloppemental
 - Difficultés d'apprentissage, troubles cognitifs
 - Troubles autistiques



Les antiépileptiques et la grossesse

En Pratique :

- Utilisation des AE chez la femme enceinte
 - Monothérapie de règle
 - Dose la plus faible
 - Dosage plasmatique
- Il est important que l'épilepsie soit bien équilibrée tout au long de la grossesse
- Eviter l'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse
- **Ne jamais interrompre un traitement lors de la découverte d'une grossesse**

Allaitement

Envisageable

- Phénytoïne

Envisageable sous surveillance clinique et biologique

- Lamotrigine

Non recommandé (passage important/peu de données)

- Lévétiracétam, oxcarbazépine, prégabaline, carbamazépine, éthosuximide, felbamate, phénobarbital, tiagabine, topiramate, vigabatrin



Génériques ?

Polémique années 2000 (2007)

Risque : augmentation EI ou récurrence crises

Ansm : non démontré

Conduite à tenir

- Dosages sanguins
- Observance et continuité
- Modalités de substitution
- Déclaration pharmacovigilance

Activités légalement interdites

- Conduite : poids lourds et collectifs



- Travail en hauteur, utilisation de machines dangereuses ...



Rôles infirmiers

Rôles infirmiers

Gestion de la crise d'épilepsie

- Connaître les protocoles et les gestes
- Gestion des personnes présentes
 - Rassurer
 - Expliquer
 - Accompagner

Information des patients et des accompagnants sur la maladie, sa prise en charge, les centres de documentation...

Rôles infirmiers

Education thérapeutique du patient +++

- Connaitre sa maladie et ses symptômes
- Mieux comprendre son traitement
- Mieux gérer son traitement
- Autonomie
- Adhésion

Plan de prise

- Horaires fixes ++
- Adapté à l'emploi du temps du patient

Reconnaître et éviter les facteurs favorisant les crises

- Alcool, lumière, fatigue, jeux vidéos, écrans, médicaments...