

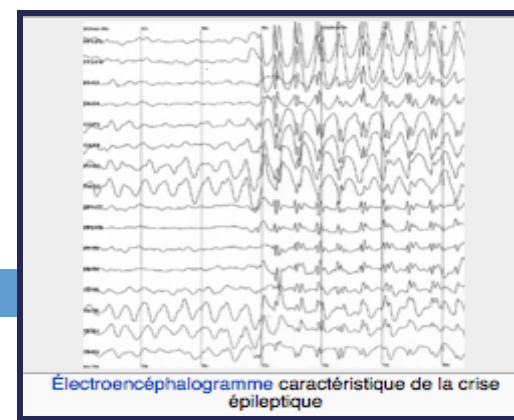


PHARMACOLOGIE DES ANTIÉPILEPTIQUES

M-C Verdier, Service de Pharmacologie
DFGSM2, UE Système Neurosensoriel
2017-2018

L'épilepsie en très bref

2



- Survenue **périodique et imprévisible** de **crises**, +/- convulsives
- De gravité variable
- Crises focales (partielles) simples ou complexes (avec perte de conscience), +/- secondairement généralisées
- Crises généralisées avec perte de conscience brève (absences) ou prolongées (crise tonico-clonique)
- ⚡ convulsions ≠ maladie épileptique (convulsions hyperthermiques, lésions cérébrales, troubles métaboliques...)
- Prévalence 0,5 % de la population,
 - ▣ 300 à 400 000 personnes en France

Physiopathologie de l'épilepsie en très bref

3

- **hyperexcitabilité neuronale paroxystique** → **décharges anormales de potentiel d'action** de tout ou partie des neurones → crises convulsives.
- ↪ **déséquilibre** entre les systèmes inhibiteur **GABA**ergique et excitateur **glutamate**rgique
- Les antiépileptiques → **restaurer cet équilibre**. Action directe ou indirecte sur les systèmes GABA et/ou glutamate

Les antiépileptiques (AE) ou anticonvulsivants

ou anticomitiaux

4

- Traitement **symptomatique, prophylactique** destiné à prévenir la récurrence des crises
- Traitement **chronique**
- > 20 molécules, classification chronologique
- Efficacité variable selon le type d'épilepsie
- Formes pharmaco-résistantes (30 %) → chirurgie...

Les molécules



5

1^{ère} génération

(Bromures 1857)

Phénobarbital Gardéнал[®], Kaneuron[®]

Phénytoïne Dihydan[®], Dilantin[®]

et fosphénytoïne Prodilantin[®]

Primidone Mysoline[®]

se métabolise en phénob

Carbamazépine Tégrétol[®]

Ethosuximide Zarontin[®]

Valproate de sodium Dépakine[®]

La 3^{ème} génération

Stiripentol Diacomit[®] 2007

Lacosamide Vimpat[®] 2008

Rufinamide Inovelon[®] 2009

Eslicarbazépine Zebinix[®] 2009

Rétigabine Trobalt[®] 2012

Perampanel Fycompa[®] 2012

2^{ème} génération (après 1990)

Levetiracétam Keppra[®] 1994

Phénylétimolone Neurontin[®] 1995

Prégabaline Lamictal[®] 1996

Lévétiracétam Keppra[®] 2001

Oxcarbazépine Ceptal[®] 2001

Prégabaline Lamictal[®] 2005

Tiagabine Gammacril[®] 1997

Topiramate Topamax[®] 1997

Vigabatine Sabril[®] 1995

Zonisamide Zonégran[®] 2005

Les benzodiazépines antiépileptiques

Diazépam Valium[®] 1964

Clobazam Urbanyl[®] 1975

Clonazépam Rivotril[®] 1970



Les mécanismes d'action (1)

6

1. Diminuer l'hyperexcitabilité neuronale

Action sur les mouvements ioniques : bloquer l'entrée d'ions positifs → √ dépolarisation, stabilisation membranaire

- Au niv pré-syn : √ entrée Na^+ , Ca^{2+} :
 - √ **activation des neurones** glutamatergiques excitateurs
- Au niv post-syn : empêche propagation du PA :
 - √ **hyperexcitabilité** neuronale

Les mécanismes d'action (2)

7

2. Bloquer la stimulation excitatrice du glutamate

- Inhibition libération de glutamate (lamotrigine, levetiracetam)
- Antagonisme des récepteurs NMDA et/ou AMPA post-syn (phénobarbital, topiramate, felbamate)

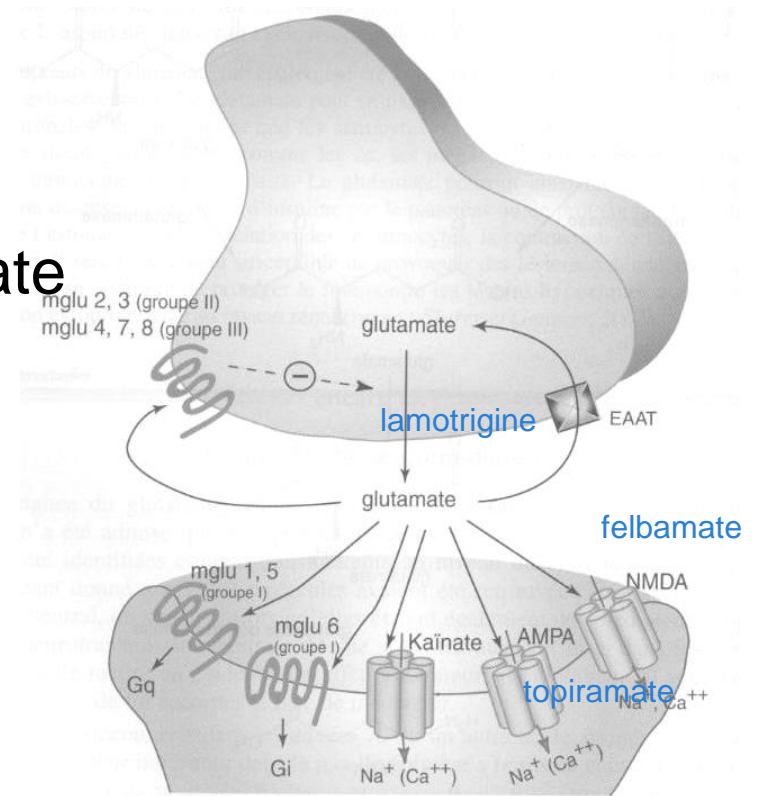
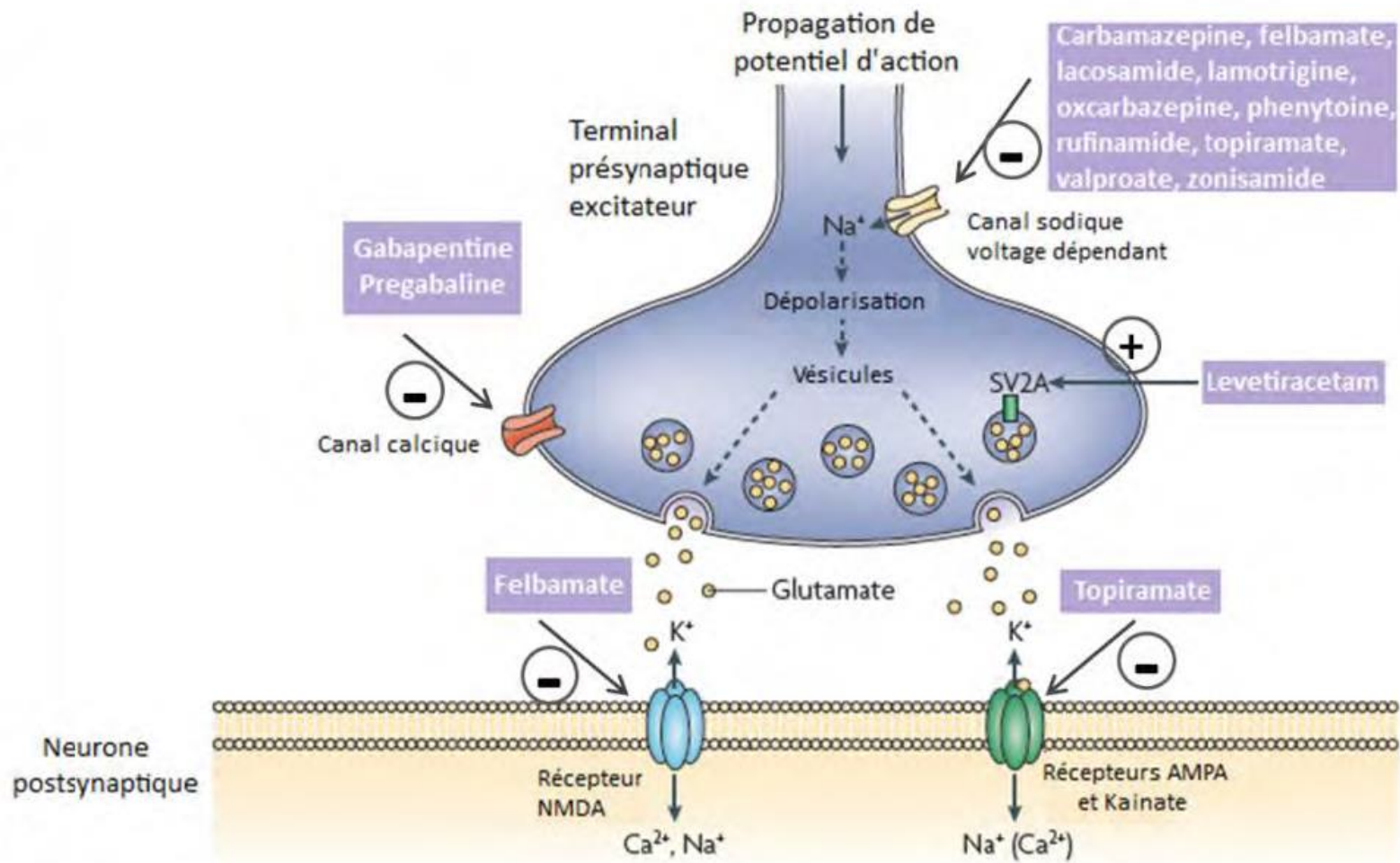


Figure 15.3 Synapse glutamatergique.

Les mécanismes d'action : neurone glutamate

8



Les mécanismes d'action (3)

9

3. Augmenter la transmission GABA inhibitrice

- Inhibition de la GABA transaminase (**vigabatrin**)
- Augmentation synthèse ou libération du GABA (**valproate**)
- Inhibition recapture neuronale et gliale (**tiagabine**)
- ↗ fréquence et durée d'ouverture canal Cl^- (GABA_A) (**benzo, barbi**)

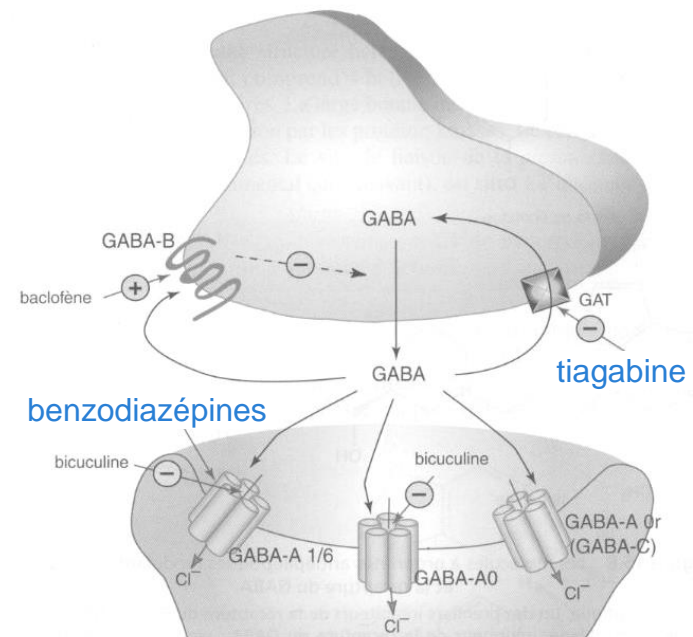
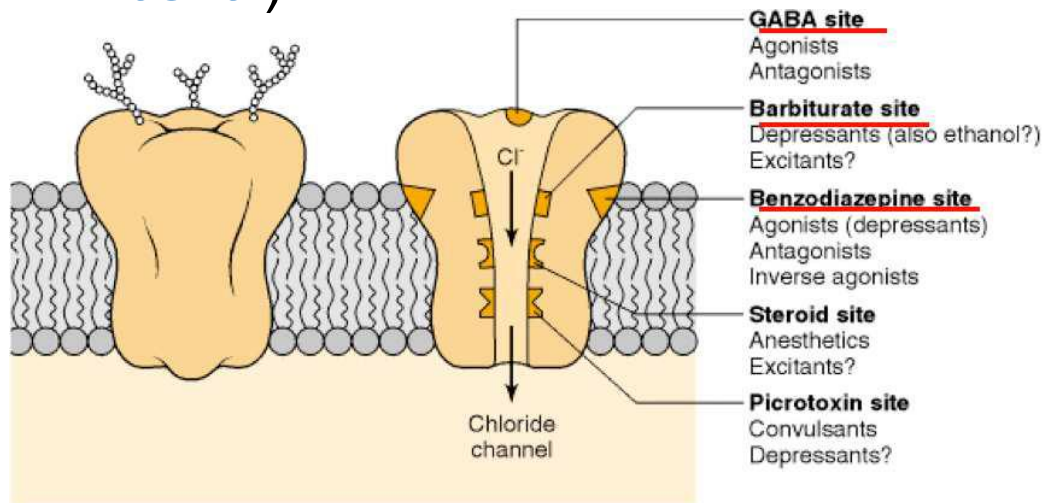
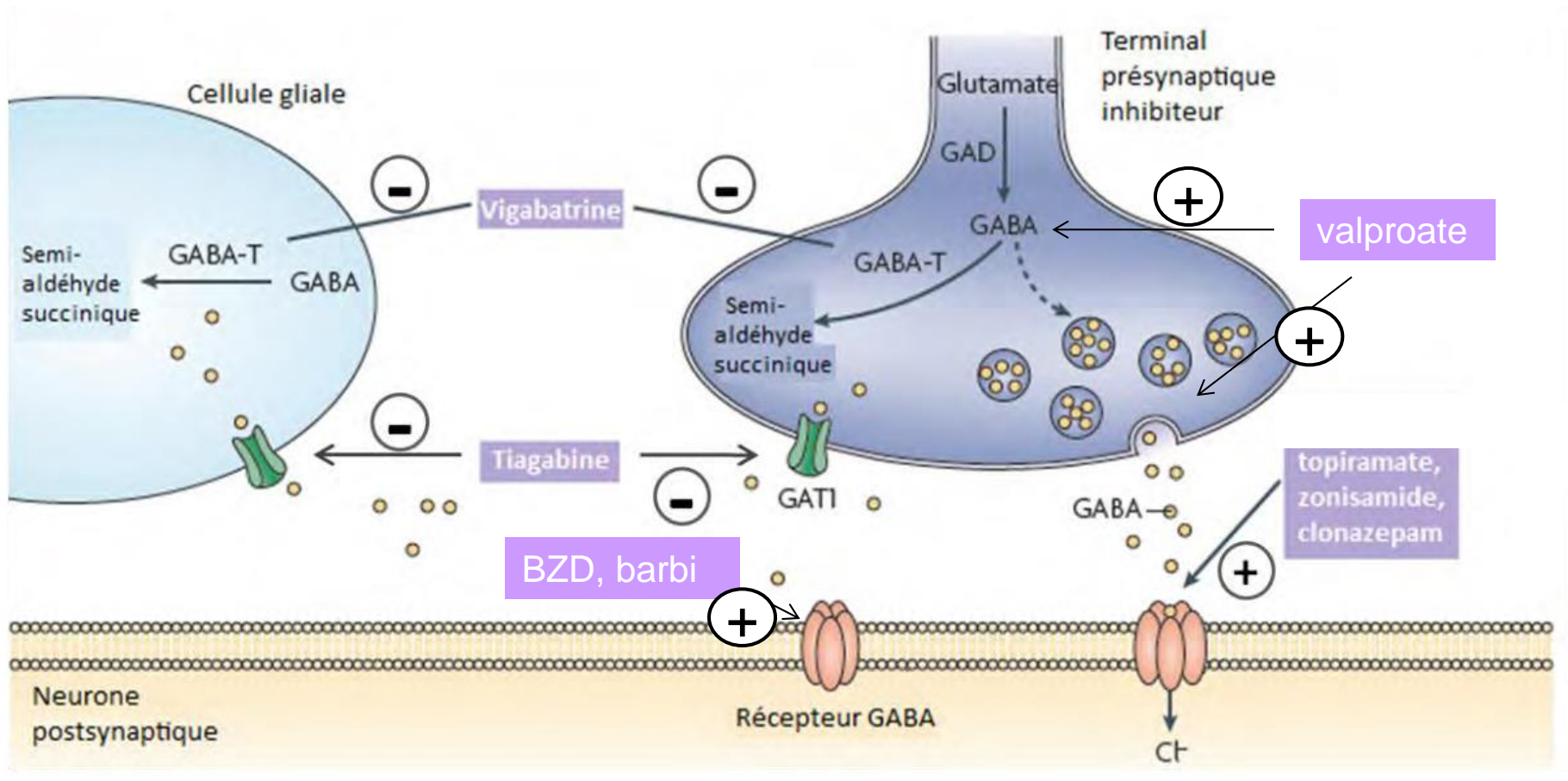


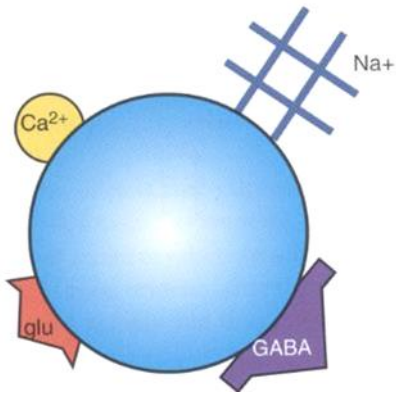
Figure 15.7 Synapse GABAergique.

Mécanismes d'action : neurones GABA

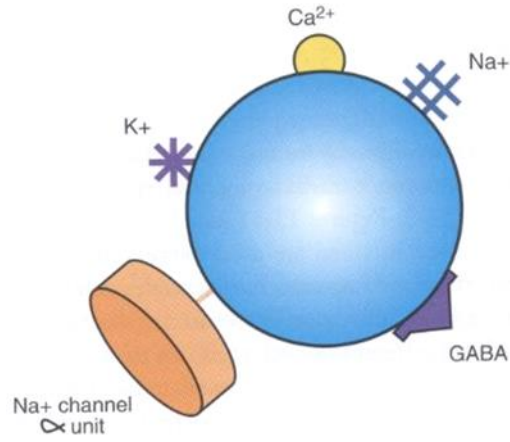
10



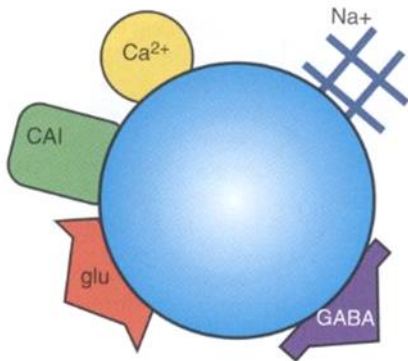
valproic acid



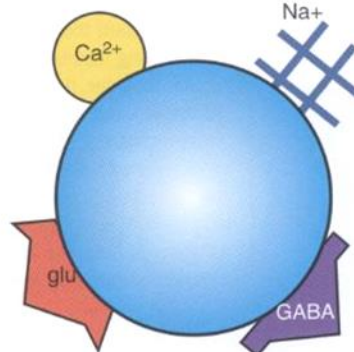
carbamazepine



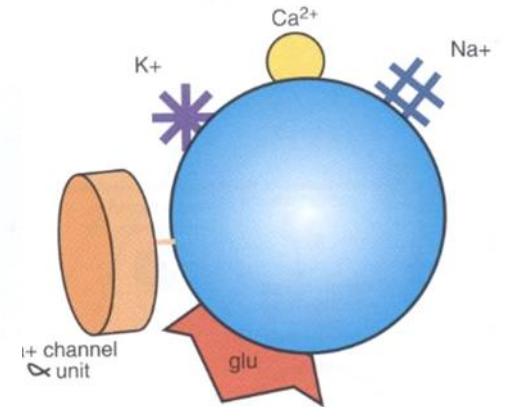
topiramate



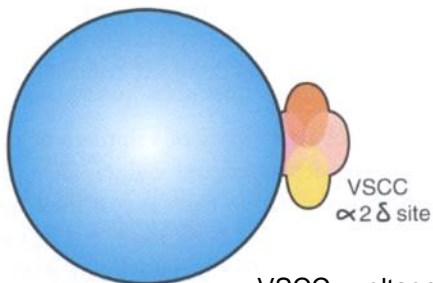
zonisamide



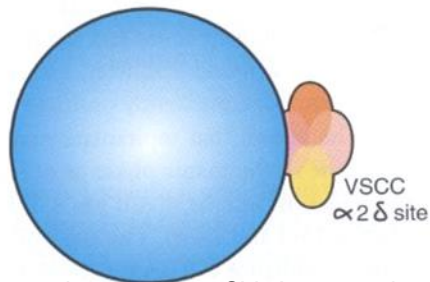
lamotrigine



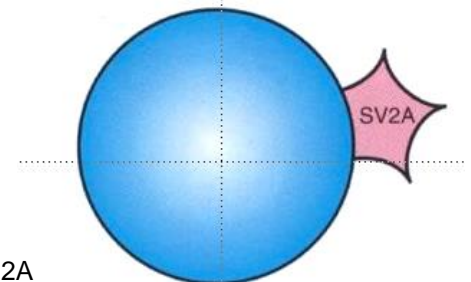
gabapentin



pregabalin



levetiracetam



VSCC : voltage sensitive calcium channels

SV2A : synaptic vesicle 2A

Les autres indications des antiépileptiques

12

- Avec ou sans AMM (selon les molécules)
 - ▣ Le traitement de fond de la migraine (topiramate, valproate, gabapentine)
 - ▣ Les troubles bipolaires (carbamazépine, valproate)
 - ▣ Les douleurs neuropathiques (carbamazépine, gabapentine)
 - ▣ L'anxiété généralisée (prégabaline)
 - ▣ Les troubles du comportement alimentaire (topiramate, zonisamide)

- Mais aussi : tremblement essentiel, fibromyalgies, schizophrénie, dépression...

L'état de mal épileptique

13

- Complication de l'épilepsie
- Définition : « un état caractérisé par une crise d'épilepsie qui persiste suffisamment longtemps ou qui se répète à des intervalles suffisamment brefs pour créer une condition fixe et durable »
- Peut être convulsif ou non
- Situation d'urgence, mortalité importante
- Administration d'**AE par voie veineuse** ou rectale
- Principalement les benzodiazépines, la phénytoïne, le phénobarbital,
le valproate en deuxième ligne et si échec,
anesthésiques

Pharmacocinétique

14

- Bonne biodisponibilité orale
- Métabolisme hépatique (CYP450) → interactions ++
- Élimination mixte renale et biliaire
- $T_{1/2}$ très variables de 1 (topiramate) à 140h (phenobarbital)

Isoenzyme	Substrats	Inhibiteurs	Inducteurs
CYP1A2			Carbamazépine Phénobarbital Phénytoïne
CYP2C9	Phénobabital Phénytoïne Valproate	Valproate	Carbamazépine Phénobarbital Phénytoïne
CYP2C19	Diazépam Phénytoïne	Felbamate Oxcarbazépine Topiramate	Carbamazépine Phénobarbital Phénytoïne
CYP3A4	Ethosuximide Tiagabine Zonisamide		Carbamazépine Phénobarbital Phénytoïne Oxcarbazépine Felbamate

Les interactions médicamenteuses

15

	phénytoïne	valproate	carbamazépine	phénobarbital
lamotrigine	↓50%	↑100%	↓40%	↓40%
felbamate	↓40%	—	↓40%	↓35%
topiramate	↓48%	↓14%	↓40%	no data

Effets des antiépileptiques de 1^{ère} génération sur les [C] de 3 AE de 2^{ème} génération

Adaptations de poso selon les associations (cf Vidal)

Effets indésirables

16

- Liés au mécanisme d'action, le plus souvent dose-dépendants

Cible SNC

- Sédation, somnolence, fatigue, asthénie
- Troubles cognitifs
- Vertiges
- Syndrome cérébelleux

- Modification du poids
 - Perte de poids (topiramate, zonisamide)
 - Ou gain de poids (valproate, gabapentine)

- Aggravation des crises
 - Si surdosage toxique
 - Si choix de l'AE incompatible avec le type de crise



Effets indésirables les plus fréquents ou les plus graves

17

- Non liés au mécanisme d'action
 - Hypersensibilité, manifestations cutanées, œdème de Quincke...
 - Réactions dermatologiques sévères (Lyell, Stevens-Johnson)
 - Aplasie médullaire (**felbamate**, mortel dans 30% des cas)
 - Hépatotoxicité (**felbamate**, **valproate**)
 - Encéphalopathie hyperammonémique (**valproate**)
 - Néphrolithiase (**topiramate**)
 - Troubles oculaires : diplopie, vision trouble
rétrécissement du champ visuel (**vigabatrin**)
 - Alopécie
 - Hypertrophie gingivale, hirsutisme (**phénytoïne**)



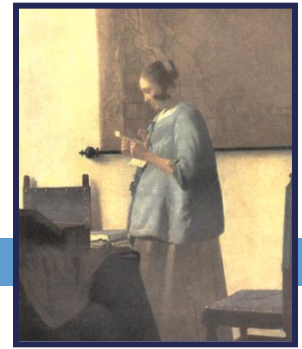
Figure 1. Clinical presentation of phenytoin induced gingival enlargement.

Le suivi du traitement

18

- Deux molécules à prescription encadrée, en 2^{ème} intention uniquement
 - ▣ **Le vigabatrin** : rétrécissement du champ visuel
 - Concerne 1 patient sur 3
 - Le risque ↗ avec durée du traitement, posologie et dose cumulée administrée
 - Examen du champ visuel avant ttt et tous les 6 mois
 - ▣ **Le felbamate** : aplasie médullaire, insuffisance hépatique aiguë
 - NFS et bilan hépatique avant ttt et toutes les deux semaines
 - Recherche des signes cliniques correspondants

AE et grossesse



19

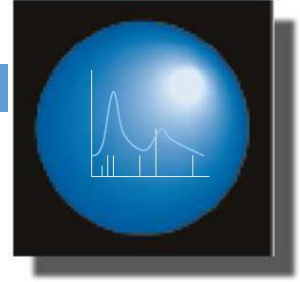
- AE tératogènes: **valproate ++** : pas de prescription chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes (depuis 1^{er} janvier 2016).
 - Malformations congénitales
 - Troubles neuro-développementaux

- Risque augmenté avec les polythérapies → réévaluation du traitement

- Si possible, programmer la grossesse
- ⚡ Arrêt du traitement → reprise délétère des crises
- Prescription d'acide folique sur toute la durée de la grossesse (↘ spina bifida)
- STP régulier

Le Suivi Thérapeutique Pharmacologique

20



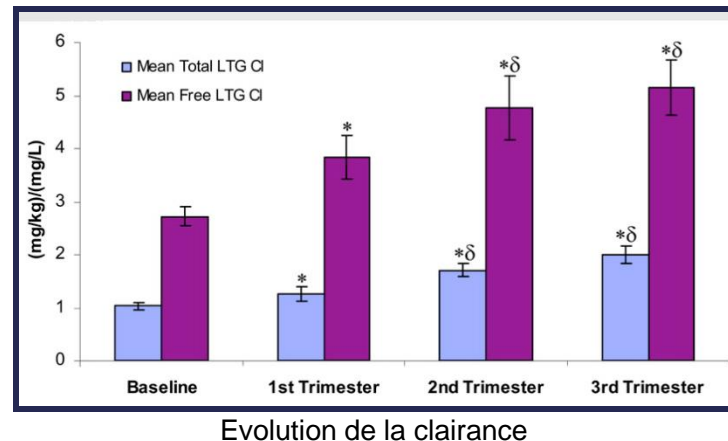
Pratique courante avec les AE, surtout de 1^{ère} génération

- ❑ Relation concentration-efficacité pas toujours probante, mais
- ❑ Relation concentration-effets indésirables plus constante
- ❑ Contrôle de l'observance
- ❑ Pharmacocinétique non linéaire (phénytoïne, difficile à équilibrer)
- ❑ Dans certaines situations comme la grossesse, l'insuffisance rénale
- ❑ En cas d'interactions multiples
- ❑ Sous et sur-dosage → crises
- ❑ Notion de concentration individuelle de référence

Un exemple : le STP de la lamotrigine dans la grossesse

21

- ↘ des concentrations plasmatiques au cours de la grossesse, surtout aux 2 - 3^{èmes} trimestres, avec risque +++ de reprise des convulsions
- ↗ rapide des concentrations plasmatiques après l'accouchement avec risque +++ de toxicité



Recommandations : une concentration de base pré gestationnelle, au moins un dosage par trimestre et en post-partum

□ En complément :

Anti-epileptic drugs : a guide for the non-neurologist

Anderson J and Moor CC, Clinical Medicine 2010 (1):54-8