

III<sup>e</sup> Congrès National de Psychiatrie Sociale. Alger, 4 Juin 2009

---

# **Antiépileptiques, Intention Suicidaire et Passage à l'Acte**

**Abdelkader HELALI**

Centre National de Pharmacovigilance et de Matérovigilance

## Plan de l'exposé

- Hypothèses théoriques du phénomène ;
- Étude de l'US Food & Drug Administration;
- Mécanismes incriminés ;
- Recommandations aux fabricants et aux utilisateurs d'antiépileptiques ;
- Liste des antiépileptiques présentant un risque potentiel de suicide chez les malades traités.
- Conclusion

# HYPOTHESES THÉORIQUES

---

---

**Les antiépileptiques avec des propriétés anxiolytiques donc ayant un effet sérotoninergique (5-HT) cérébral, réduisent-ils le risque de suicide par leur effet antidépresseur ?**

*Clonazepam, lorazepam*

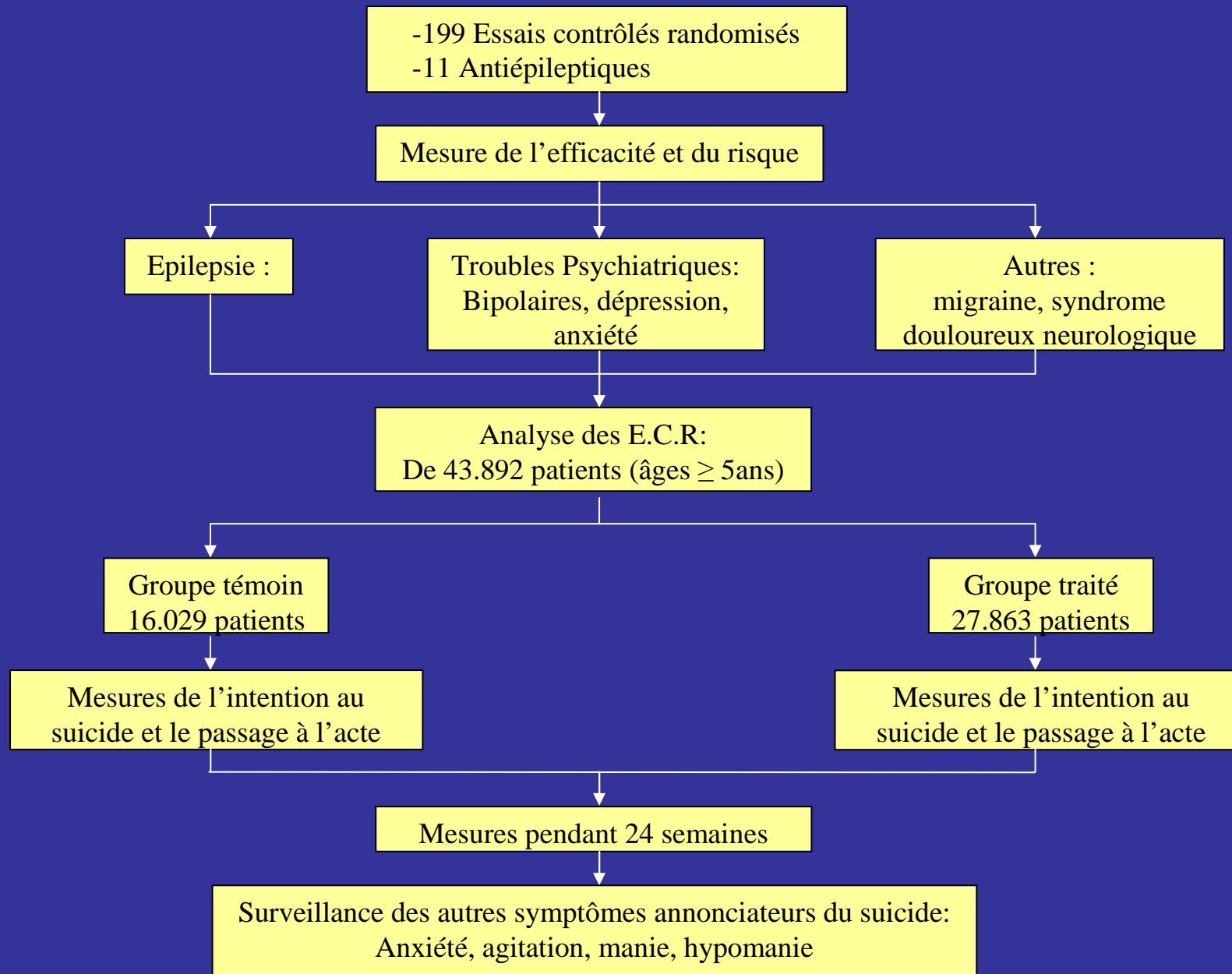
**Peut-on dire que certains antidépresseurs ont un effet contre le suicide parce qu'ils améliorent les fonctions cognitives avec des effets thymorégulateurs et des propriétés sérotoninergiques ?**

*Carbamazépine, oxcarbazépine, ac valproïque, lamotrigine.*

**Doit-on incriminer d'emblée certaines molécules comme présentant un potentiel important de risque de suicide ?**

*Phénobarbital, phénytoïne*

# PROTOCOLE DE L'ETUDE DE LA F.D.A



# LES ONZE MÉDICAMENTS ANTIÉPILEPTIQUES ETUDIÉS

**Carbamazépine (Tegretol®)\***

**Felbamate (Taloxa®)**

**Gabapentine (Neurontin®)**

**Lamotrigine (Lamictal®)**

**Levetiracetam (Keppra®)**

**Oxcarbazepine (Trileptal®)**

**Pregabaline (Lyrica®)**

**Tiagabine (Gabitril®)**

**Topiramate (Topamax®)\***

**Valproate sodium (Depakine®)\***

**Zonisamide (Zonegran®)**

# RISQUES RELATIFS ET DIFFÉRENCES DE RISQUES EN MATIÈRE DE SUICIDES SELON LES ESSAIS CONTRÔLÉS

Indication	Prévalence de suicides pour 1000 patients sous Placebo	Prévalence de suicides pour 1000 patients sous Médicaments	Risque relatif : Incidence de suicides Patients sous Médicaments/ Patients sous Placebo	Différence des risques de suicides pour 1000 patients
Epilepsie	1.0	3.5	3.6	2.5
Psychiatrie	5.2	8.3	1.6	3.1
Autres	0.8	2.0	2.3	1.1
<b>Total</b>	<b>2.2</b>	<b>4.3</b>	<b>2.0</b>	<b>2.1</b>

Source: US Food & Drug Administration, Information for healthcare professionals: suicidality and antiepileptic drugs. 31 Jan 2008. <http://www.fda.gov>

# Prévalence et survenue du risque de suicide

- L'intention et le risque de suicide sont décrits chez 1 malade sur 530 patients traités aux antiépileptiques ;
- 4 patients se sont suicidés parmi le groupe traité pour 0 malade dans le groupe sous placebo.
- L'intention de suicide et le risque de passer à l'acte apparaît dès la fin de la première semaine du début du traitement et continue durant toute la période de l'étude (24 semaines).

# MECANISMES INCRIMINES

---

---

*Selon Kalinin V.V : Suicidal and antiepileptic drugs. Drug Saf. 2007; 30 (2) : 123 -42*

1. L'existence d'un état morbide associée :

Dépression

Atteinte des fonctions cognitives

2. Troubles du métabolisme et sensibilité des récepteurs à la sérotonine :

Diminution de la concentration en 5HT (associée avec l'acte suicidaire)

Rôle des récepteurs à la 5 HT ? (associé à l'intention au suicide)

3. Intervention d'autres récepteurs aux amines :

Gamma-aminobutyrique « GABA système neuronal »

Récepteurs aux glutamates (les antagonistes calment les convulsions)

# RECOMMANDATIONS AUX PRESCRIPTEURS

---

---

- ❑ Mettre en balance le risque de suicide avec l'avantage de l'administration de l'antiépileptique ;
- ❑ Garder à l'esprit la possibilité d'une apparition ou aggravation d'une dépression, tendance au suicide, ou tout changement inhabituel de l'humeur du malade ;
- ❑ Informer les patients, leur famille, le personnel soignant du risque potentiel de suicide de manière à accroître leur vigilance afin de notifier au médecin traitant tout changement du comportement du patient.

# RECOMMANDATIONS AUX PATIENTS, AUX FAMILLES ET AU PERSONNEL SOIGNANT

---

---

- ❑ La prise d'antiépileptique augmente les intentions de suicide et le passage à l'acte ;
- ❑ Ne pas changer de médicament ou de posologie sans discussion préalable avec le médecin traitant ;
- ❑ Surveiller attentivement, jour après jour, tout changement d'humeur ou de comportement ou de gestes du malade. Ces changements peuvent survenir brutalement, si bien qu'il est important de noter toute nouvelle manifestation par rapport aux jours précédents ;
- ❑ Soyez vigilants à l'égard de certains signes d'alarme :
  - Paroles ou pensées de désir de se faire du mal ou de le causer aux autres
  - Tendance à se mettre en marge et à s'isoler de sa famille et des amis
  - Devient déprimé ou aggravation de sa dépression
  - Préoccupation envers la mort ou sensation de mort imminente
  - Se dépossédant de ses biens chers et coûteux

*Il est recommandé par la FDA de contacter immédiatement le responsable de l'unité de soin.*

# RECOMMANDATIONS AUX FABRICANTS D'ANTIEPILEPTIQUES

---

---

Juillet 2008 meeting public: Joint Committee FDA – Independent  
Advisors

1. Acceptation par le comité de l'existence du risque de suicide rapporté par l'étude de la FDA
2. Demande d'étendre les recommandations à toute la classe des antiépileptiques
3. La mise en garde en matière de risque de suicide doit être portée de façon bien apparente (encadrée) sur les emballages, prospectus et dans toute information sur les antiépileptiques
4. Il est demandé aux fabricants de se conformer aux précédentes recommandations dans les 30 jours suivant leur annonce, ou bien de faire part de leurs refus motivé durant la même période.
5. La liste des produits est publiée séparément.

## Les antiépileptiques qui suivent doivent contenir une annonce bien apparente sur leur risque de suicide :

- **Acide valproïque** (Depakine, Micropakine LP<sup>®</sup>)\*
- **Carbamazépine** (Tegretol<sup>®</sup>)\*
- **Clonazepam** (Rivotril<sup>®</sup>)\*
- **Clorzépine** (Tranxene<sup>®</sup>)\*
- **Ethosuximide** (Zarontin<sup>®</sup>)\*
- **Felbamate** (Taloxa<sup>®</sup>)
- **Gabapentine** (Neurontin<sup>®</sup>)
- **Lamotrigine** (Lamictal<sup>®</sup>)
- **Levetiracetam** (Keppra<sup>®</sup>)
- **Oxcarbazépine** (Trileptal<sup>®</sup>)
- **Phénytoïne** (Dilantin, Di-Hydan<sup>®</sup>)\*
- **Pregabaline** (Lyrica<sup>®</sup>)
- **Primidone** (Mysoline<sup>®</sup>)
- **Tiagabine** (Gabitril<sup>®</sup>)
- **Topiramide** (Eptomax<sup>®</sup>)\*
- **Zonisamide** (Zonegran<sup>®</sup>)

# CONCLUSION

- La pharmacovigilance est une science au service de la santé publique, elle s'intéresse à tout effet nocif du médicament ayant reçu une AMM, mais aussi à identifier tout effet délétère grave menaçant le pronostic vital, afin de promouvoir la **surveillance efficiente du risque** de l'acte médicamenteux et comment **prévenir ses E. I** ;
- La pharmacovigilance doit avoir accès sans restriction aux **rapports complets des essais cliniques** versés par les fabricants à l'appui de leur demande d'AMM auprès de l'autorité nationale d'enregistrement ;
- La pharmacovigilance doit approfondir l'étude des données des dossiers sur les effets indésirables graves et qui posent des problèmes en santé publique, afin d'en **établir la prévalence et faire des recommandations** documentées et adaptées pour les prévenir.