

Le traitement antiépileptique: quelques considérations

V. Alvarez¹, N. Donzé², ¹Centre Hospitalier du Valais Romand, ²Institut Central des Hôpitaux, Hôpital du Valais, Sion

Introduction

Selon l'OMS, l'épilepsie est une affection neurologique qui touche environ 50 millions de personnes. Environ 80 % des personnes souffrant d'épilepsie vivent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire et n'ont pas accès au traitement nécessaire. Dans ce contexte, 70 % des patients vivant avec une épilepsie pourraient ne pas subir de crises si leur état était correctement diagnostiqué et traité. Environ 2/3 des patients peuvent être contrôlés par la médication (parfois une polythérapie est nécessaire). Les patients chez qui les crises persistent malgré une bithérapie adaptée sont dits « pharmacorésistants » et d'autres traitements doivent être envisagés (neurochirurgie, neurostimulation, diète céto-gène...) [1].

Les premières descriptions de l'épilepsie datent d'environ 2400 ans. C'est Hippocrate qui, au IV^e siècle avant J.C. suggéra le premier dans sa monographie sur le "Mal Sacré" leur origine cérébrale. Par contre, durant le Moyen Age, l'épilepsie était expliquée par des phénomènes surnaturels et notamment des possessions maléfiques et donc traitée par l'exorcisme. Cela est vraisemblablement en partie responsable de la stigmatisation dont souffrent encore les patients aujourd'hui. C'est en 1857 que Sir Charles Locock a proposé le bromure de potassium pour le traitement de l'épilepsie, qui fut remplacée en 1912 par le phénobarbital, puis par la diphénylhydantoïne en 1938. Les médicaments dits de « 2^{ème} génération » sont maintenant disponibles depuis plus de 30 ans. Les tendances actuelles montrent que la lamotrigine, le levetiracetam et l'acide valproïque sont devenus les 3 médicaments les plus utilisés en monothérapie initiale [2] (cf. figure 1). Le développement de toutes ces nouvelles molécules a surtout permis d'améliorer la tolérabilité de ces traitements mais peu leur efficacité [2].

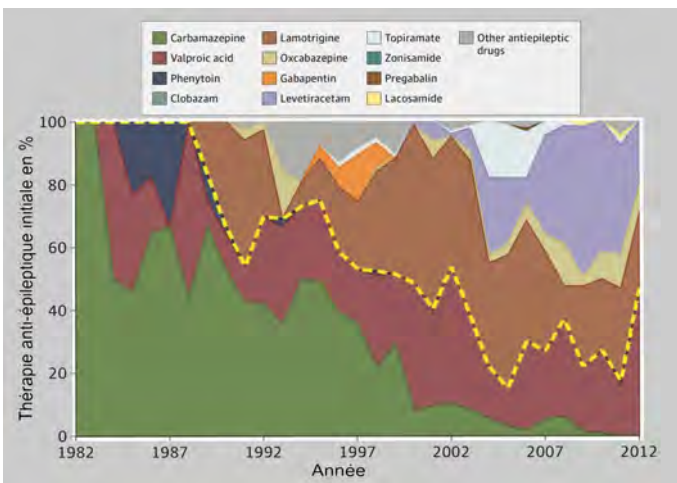


Figure 1 : Évolution des prescriptions des médicaments anti-épileptiques initiaux de 1982 à 2014 dans un centre de référence en Ecosse. Adapté de [2]. La ligne jaune sépare les médicaments de « 1^{ère} » et « 2^{ème} » génération

Pharmacologie et indication

A l'heure actuelle, les traitements antiépileptiques sont là pour diminuer le risque de crises d'épilepsie mais ne traitent pas la cause sous-jacente à proprement parler. Ils agissent tous en diminuant la suractivité neuronale synchrone responsable des crises d'épilepsie en inhibant certains canaux ioniques (sodique le plus souvent) ou en modulant certains neurotransmetteur (GABA par exemple).

Certains traitements dits à « large spectre » ont démontré une efficacité contre tous les types de crises qu'elles soient généralisées ou focales (acide valproïque, levetiracetam, lamotrigine, zonisamide par exemple). Par contre, d'autres ont un spectre étroit et ne sont efficaces que contre les crises focales, voire même peuvent aggraver des crises généralisées comme la carbamazépine (et dérivé), la phénytoïne ou le lacosamide plus récemment [1].

Le choix d'un traitement se fait donc en fonction du type de crise (focale ou généralisée), des effets secondaires possibles (par exemple le levetiracetam n'est pas recommandé chez des patients souffrants de troubles anxieux) et également de l'âge. On sait par exemple que la lamotrigine et le levetiracetam sont les deux molécules les mieux tolérées chez les patients plus âgés. Il est essentiel de rappeler l'extrême prudence quant à la prescription d'acide valproïque chez la femme en âge de procréer. En effet,

l'exposition foetale à cette molécule, augmentent le risque de malformation grave, impacte négativement le QI de l'enfant à long terme et est associé à un risque de troubles du spectre autistique. Si malgré tout, l'acide valproïque est nécessaire pour obtenir un control satisfaisant des crises, le médecin prescripteur a l'obligation légale d'informer des risques encourus et de faire signer un formulaire édité par l'OFSP (<https://www.swissmedic.ch/>) et cela annuellement. Le formulaire s'accompagne des informations nécessaires.

Derniers développements

Plusieurs molécules sont actuellement à différents stades de développement. La molécule la plus avancée et qui a le plus de chance d'aboutir dans un avenir relativement proche est le cénobamate. Cette molécule agit en bloquant les canaux sodiques et en modulant l'activité GABAergique et a montré une baisse moyenne de fréquence des crises de 50% env. à un dosage de 200mg/j [3].

Le canabidiol (CBD) n'est plus vraiment une nouveauté dans l'épilepsie mais fait beaucoup parler de lui. Cette molécule a effectivement montré un effet anti-épileptique, mais modeste et uniquement dans le cadre de polythérapie anti-épileptique et dans des syndromes bien précis, à savoir le syndrome de Dravet et de Lennox-Gastaut. De plus il n'y a pas de formulation de CBD pure disponible à l'heure actuelle en Suisse (en dehors de préparations magistrales onéreuses). Le CBD doit donc être réservé à des situations très spécifiques et ne peut en aucun cas se substituer au traitement anti-épileptique habituel [1].

Suivi thérapeutique

La plupart des molécules antiépileptiques peuvent se doser dans le sang. L'indication à « Therapeutic Drug Monitoring » ou TDM pratiqué systématiquement ne fait pas l'unanimité quant à sa pertinence. Une étude d'ailleurs très récemment démontré l'absence d'impact thérapeutique à ce genre d'approche [4]. Un dosage sanguin des antiépileptiques est par contre indispensable dans les situations suivantes :

- Suivi d'une épilepsie durant la grossesse
- Doute quant à l'adhérence thérapeutique du patient
- Signes d'intoxication médicamenteuse ou effets secondaires
- Polythérapie avec multiples interactions médicamenteuses

Médicaments	Demi-vie	Délai d'équilibre	Moment du prélèvement	Marge thérapeutique
Phénobarbital	-	15 à 25 jours	Taux résiduel (min. 6 h après dernière dose)	65-170 µmol/L
Carbamazépine	8 à 20 h	7 à 12 jours	Taux résiduel (min. 6 h après dernière dose)	17-42 µmol/L
Clobazam	10 à 30 h	-	-	30-300 µg/L
Gabapentine	5 à 9 h	1 à 2 jours	Taux résiduel (min. 6 h après dernière dose)	12-120 µmol/L
Lamotrigine	15 à 35 h	3 à 7 jours	-	9.7-58 µmol/L
Levetiracetam	6 à 8 h	2 à 3 jours	-	70-270 µmol/L
Oxcarbazépine	8 à 15 h	-	-	12-139 µmol/L
Pregabalin	5 à 7 h	1 à 2 jours	-	Pas connu

Tableau 1 : Valeurs de références pour certaines antiépileptiques.

https://pharmacie.hopitalvs.ch/fr/pharmacie/med/Annexes/Annexe-10_TDM_F_D.pdf
Fichier des examens – laboratoire, CHUV

Matériel et tarif

Méthode	Echantillon	Coût (CHF)
Dosage LC-MSMS ou colorimétrie	voir Vademecum ICH https://vademecum.institutcentral.ch/	voir Vademecum ICH https://vademecum.institutcentral.ch/ (CHF 15.90 à 140)

Références

- [1] Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, et al. Epilepsy. *Nat Rev Dis Prim* 2018;4:18024. doi:10.1038/nrdp.2018.24
- [2] Chen Z, Brodie MJ, Liew D, et al. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol* 2018;75:279–86. doi:10.1001/jamaneurol.2017.3949
- [3] Krauss GL, Klein P, Brandt C, et al. Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. *Lancet Neurol* 2019;4422:1–11. doi:10.1016/S1474-4422(19)30399-0
- [4] Alcuá-Rapún I, André P, Rossetti AO, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Newer Antiepileptic Drugs: A Randomized Trial for Dosage Adjustment. *Ann Neurol* 2020;87:22–9. doi:10.1002/ana.25641

Personnes de contact

Nicolas Donzé
Dr Vincent Alvarez

nicolas.donze@hopitalvs.ch
vincent.alvarez@hopitalvs.ch

www.hopitalvs.ch
www.spitalvs.ch