

Suivi du traitement médicamenteux de l'épilepsie : à quoi penser ?

PD Dr JAN NOVY^a et Pr MARGITTA SEECK^b

Rev Med Suisse 2019; 15: 862-5

Le traitement médicamenteux constitue la majeure partie de la prise en charge des patients souffrant d'épilepsie. Nous abordons trois aspects du suivi de ces patients; les effets indésirables de la thérapie, l'évaluation de la réponse au traitement et le suivi biologique. Les effets indésirables ne sont pas rares puisque la moitié des patients en rapportent sous thérapie. Les crises survenant le plus souvent de manière aléatoire, il est important de considérer la durée d'observation pour pouvoir statuer sur l'efficacité du traitement. Il faut être prudent dans l'interprétation des changements relatifs à la fréquence des crises, car un phénomène de retour à la fréquence moyenne des crises (par rapport à une exacerbation) peut survenir de manière spontanée. Le suivi biologique est surtout nécessaire avec les médicaments d'anciennes générations.

The follow-up of antiepileptic drug therapy

Treatment of epilepsy with medication is a major part of the overall management of patients with epilepsy. We will discuss here three aspects of the follow-up of those patients; adverse events of treatment, assessment of response to treatment and biological follow-up. Adverse events associated with the therapy are not infrequent since they are reported by half of the patients. Since seizures occur mostly in an aleatory way, it is important to consider the duration observed in the assessment. A relative decrease of the seizure frequency must be interpreted cautiously as regression to the mean is frequent in the spontaneous fluctuations of the seizure frequency. Biologic follow-up is mostly helpful with older generation antiepileptic drugs.

INTRODUCTION

L'épilepsie touche une personne sur 26 tout au long de la vie et on estime qu'environ 1% de la population générale souffre d'épilepsie. La grande majorité des patients souffrant d'épilepsie (> 70%) sont traités avec des médicaments antiépileptiques au long cours.¹ Les médicaments permettent de contrôler les crises épileptiques chez 60 à 80% des patients. La réponse à attendre des antiépileptiques dépend de la situation du patient. Si l'objectif d'un patient débutant son premier traitement est un contrôle complet des crises, on ne peut pas attendre les mêmes résultats chez un patient dont l'épilepsie n'est pas contrôlée malgré l'essai de plusieurs traitements. La multiplication des médicaments antiépileptiques depuis les

années 1990 fait que le clinicien a maintenant le choix parmi plus de 20 substances, ce qui permet un nombre de combinaisons possibles pratiquement infini. Cette possibilité d'essayer de nouveaux traitements ou de nouvelles combinaisons ne doit pas néanmoins faire oublier que les chances d'une amélioration importante de l'épilepsie sont minces, si le patient n'a pas répondu aux premières lignes de traitement. D'autres thérapies comme la chirurgie doivent être envisagées dans la situation où les crises restent invalidantes.

Le suivi du traitement médicamenteux est donc un point important dans la prise en charge de ces patients. Dans cet article, nous aborderons plusieurs aspects du suivi médicamenteux; les effets indésirables, l'efficacité et le suivi biologique du traitement.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont fréquents dans le traitement médicamenteux de l'épilepsie. Leur incidence dépend de la manière dont on les recueille, mais la fréquence la plus proche de la pratique en clinique est probablement aux environs de 50% lorsqu'on effectue des entretiens semi-structurés. On peut séparer les effets indésirables en plusieurs catégories définies par l'OMS (nous n'aborderons pas la tératogénicité dans cet article).²

Les effets indésirables potentiellement les plus sévères sont les réactions *idiosyncrasiques* (ou réaction de type B selon la classification de l'OMS). Ces réactions, restent heureusement rares (quelques pour cent pour les plus fréquentes), et doivent faire l'objet d'un avertissement explicite au patient. Parmi elles, il faut retenir le risque d'allergie cutanée qui peut aller jusqu'à un syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell. Ce risque est présent essentiellement avec la prescription d'antiépileptiques avec un noyau aromatique comme la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la lamotrigine, la phénytoïne et le phénobarbital. Le risque est présent dans les premières semaines du traitement et la survenue d'une éruption maculopapulaire nécessite l'arrêt immédiat du traitement pour éviter une aggravation de la réaction.

Il existe des prédictors génétiques de la survenue de telles réactions lors de l'exposition à la carbamazépine: en effet cela s'observe chez les porteurs de certains allèles des antigènes des leucocytes humains (HLA). L'utilité de la typisation HLA est bien démontrée pour les populations originaires d'Asie (y compris le sous-continent indien) à la recherche du HLA-B*1502³ et les autorités de régulation (européennes et américaines) recommandent d'effectuer ce test avant de prescrire

^a Unité d'épileptologie, Service de neurologie, CHUV, 1011 Lausanne, ^b Unité d'épileptologie, Service de neurologie, HUG, 1211 Genève 14
jan.novy@chuv.ch | margitta.seeck@hcuge.ch

la carbamazépine dans ces populations. Un autre allèle augmente le risque de réaction cutanée dans les populations d'origine européenne (HLA-A*3101)⁴; son utilité est plus débattue, mais Swissmedic recommande ce test avant de débiter la carbamazépine. Ces tests ne s'appliquent qu'à la carbamazépine et, en pratique, la prescription d'un traitement alternatif est largement utilisée pour contourner la nécessité de ce test qui est coûteux et retarde l'instauration du traitement. Les autres réactions idiosyncrasiques sévères plus rares (< 1/10 000) sont une toxicité hématologique (anémie aplasique ou agranulocytose) surtout associée parmi les médicaments couramment prescrits avec la carbamazépine, le valproate et la phénytoïne. Il faut également garder à l'esprit la toxicité hépatique et pancréatique du valproate et de la lamotrigine.

Les effets indésirables les plus fréquents des médicaments antiépileptiques sont des *effets dose-dépendants* qui surviennent dans les semaines à mois après l'instauration du traitement (réactions de type A selon l'OMS). Ces effets sont de types sédatifs, ataxiques, cognitifs ou psychiatriques. Ils peuvent être atténués la plupart du temps par une diminution de la dose. Leur survenue peut être minimisée par une titration lente probablement en lien avec un certain effet de tolérance. Les traitements GABAergique (benzodiazépines et barbituriques) sont plus souvent associés avec un effet sédatif, mais virtuellement tous les antiépileptiques peuvent avoir cet effet. Les effets ataxiques se manifestent sous forme de vertiges, nausées, troubles de l'équilibre et d'une vision double. Ils se rencontrent typiquement avec les médicaments modulateurs des canaux sodiques (phénytoïne, carbamazépine, oxcarbazépine, lamotrigine et lacosamide). Certains de ces traitements ont un profil plus défavorable sur le plan cognitif, comme les médicaments d'anciennes générations (barbituriques, phénytoïne, carbamazépine, valproate) et le topiramate. Les troubles de l'attention sont souvent au premier plan. La lamotrigine et le lévétiracétam semblent avoir un profil plus favorable sur ce plan. Finalement, certains traitements peuvent induire des complications psychiatriques telles qu'irritabilité ou dépression (lévétiracétam, topiramate ou zonisamide par exemple).

La problématique psychiatrique dans les traitements antiépileptiques mérite que l'on s'y attarde quelque peu. En effet, dans les années 2000, plusieurs études ont démontré un risque accru de suicides et tentatives de suicide sous traitement antiépileptique; ceci a culminé dans une alerte de la «Food and Drug Administration» américaine en 2007. Cependant, on sait maintenant, notamment grâce à une étude prospective,⁵ que le risque suicidaire est maximal avant le début du traitement et qu'il diminue après, sans pour autant revenir à la normale, suggérant que le traitement n'est pas le principal responsable du risque de suicide dans l'épilepsie. Ceci concorde aussi avec de nombreuses études montrant un risque augmenté de comorbidités psychiatriques dans l'épilepsie.

Finalement, les médicaments antiépileptiques peuvent induire des effets à long terme (cumulatif, de type C selon l'OMS) et qui s'observent typiquement après des mois, voire des années d'exposition au traitement. Si on prend en considération uniquement les médicaments les plus souvent prescrits, on peut relever une prise de poids (par augmentation de l'appétit)

sous valproate et prégabaline, et une perte pondérale sous topiramate et zonisamide. Ces deux derniers traitements augmentent également le risque de calculs rénaux (par leur effet sur l'anhydrase carbonique). On peut encore citer le risque d'hyponatrémie sous carbamazépine et oxcarbazépine (sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)), et la perturbation des tests hépatiques avec certains médicaments métabolisés par le foie.

Le valproate peut induire un syndrome des ovaires polykystiques lorsqu'il est prescrit aux jeunes femmes de moins de 20 ans; au vu du risque tératogène, cette prescription devrait se faire uniquement s'il n'existe aucune autre possibilité de traitement. Les barbituriques peuvent mener à des dépôts de collagène en excès, avec comme conséquence une épaule gelée ou une maladie de Dupuytren.

Finalement, l'exposition chronique aux médicaments antiépileptiques peut conduire à une diminution de la densité osseuse, pouvant aller jusqu'à une ostéoporose. Une polythérapie, une exposition aux inducteurs enzymatiques (qui accélèrent le catabolisme de la vitamine D) et la durée d'exposition sont des facteurs de risque.

RÉPONSE AU TRAITEMENT

Comme mentionné plus haut, chez un patient sur deux, le contrôle des crises est obtenu par le premier médicament essayé, après une titration initiale permettant d'atteindre la dose efficace minimale. Si le premier médicament échoue, la probabilité de succès diminue avec chaque nouveau médicament essayé.⁶ L'échec de plusieurs traitements (deux) doit donc faire envisager d'autres traitements (notamment la chirurgie) et répéter le bilan (s'agit-il bien de crises épileptiques?), si les crises résiduelles sont invalidantes.⁶ Après 6 médicaments ayant échoué, les chances de contrôler l'épilepsie deviennent pratiquement nulles.⁷

Il y a plusieurs manières d'évaluer la réponse au traitement; la disparition complète des crises (y compris des auras) et la diminution relative de la fréquence des crises sont bien sûr les éléments les plus importants. Toutefois, le contrôle complet de l'épilepsie n'est pas le seul résultat favorable: la persistance de crises beaucoup moins invalidantes (par exemple, des auras uniquement) peut également représenter une réponse satisfaisante au traitement médicamenteux. L'évaluation de la réponse au traitement dépend fortement de la durée d'observation, les crises survenant très souvent de manière aléatoire. Une manière statistiquement validée de s'assurer de l'efficacité du traitement est une absence de crise pendant une période dépassant trois fois l'intervalle préalable entre les crises, mais au minimum pendant un an.⁸ Pour un patient présentant des crises tous les 6 mois, cette durée équivaldrait ainsi à au moins 18 mois. Ceci s'applique surtout aux patients qui reçoivent leurs premiers traitements. La prise en compte seule de la réduction de la fréquence des crises (notamment chez des patients dont l'épilepsie est résistante aux médicaments) est une méthode beaucoup moins fiable de s'assurer de l'efficacité du traitement. En effet, il convient de garder à l'esprit que la fréquence des crises est le plus souvent fluctuante. La prescription d'un

nouveau traitement s'effectue le plus fréquemment lors d'une augmentation de la fréquence des crises (qui motive l'introduction du nouveau traitement) et il est commun d'observer une diminution spontanée des crises après cette période.⁹ Cette régression spontanée vers la moyenne habituelle de la fréquence des crises ne devrait pas être interprétée comme une réponse au traitement; en effet, on devrait conclure à un effet du traitement seulement si l'amélioration se maintient dans le temps (en tout cas, dans les 6 mois suivants par exemple). Cette distinction est importante, car l'interprétation erronée considérant qu'un traitement introduit a été utile pourrait résulter en une accumulation de médicaments inefficaces rendant ensuite l'introduction de nouveaux traitements difficile (en raison de l'effet de charge médicamenteuse).

SUIVI BIOLOGIQUE

Deux aspects du traitement de l'épilepsie peuvent être suivis par des examens paracliniques. On peut surveiller l'exposition au traitement en mesurant le taux plasmatique du/des médicament-s et rechercher des effets indésirables de la thérapie par des dosages réguliers et à l'aide de la densitométrie osseuse.

La surveillance des taux sanguins médicamenteux est bien établie pour les anciens médicaments antiépileptiques (notamment la phénytoïne, le phénobarbital et la carbamazépine). Ces médicaments présentent une marge thérapeutique étroite, une pharmacocinétique complexe (notamment pour la phénytoïne), des interactions médicamenteuses, et/ou fréquemment une corrélation entre les taux sanguins et l'effet clinique (tant sur le plan de l'efficacité que des effets indésirables).

Pour les médicaments de nouvelle génération (lévétiracétam, zonisamide, par exemple), la corrélation entre les taux sanguins et l'effet clinique est moins nette et on observe moins d'interactions médicamenteuses. On parle davantage d'intervalles de référence (qui servent essentiellement de point de repère) pour parler de la fourchette de taux plasmatiques que le laboratoire fournit pour interpréter ces taux. Les médicaments de nouvelle génération sont également mieux tolérés et il n'est pas rare de trouver des taux plasmatiques élevés chez un patient asymptomatique, auquel cas il n'y a pas d'indication à modifier la thérapie sur la base des taux sanguins.

Il existe plusieurs indications à mesurer les taux plasmatiques des médicaments.¹⁰ Le contrôle de l'observance thérapeutique est un point important et il est utile de mesurer les taux en cas de récurrence de crise ou en présence d'une épilepsie apparemment résistante au traitement. Une autre indication bien établie est le suivi du traitement pendant la grossesse; en effet, plusieurs médicaments (lamotrigine, lévétiracétam et oxcarbazépine par exemple) voient leur métabolisme augmenter typiquement lors des 2^e et 3^e trimestres de la grossesse. Une adaptation de la dose en fonction du taux sanguin permet d'éviter une aggravation de l'épilepsie durant la grossesse. Une suspicion d'interaction médicamenteuse (ou une défaillance d'organe) est également une bonne indication, comme un changement inattendu dans l'activité de la maladie (typiquement en comparant les taux avec des valeurs antérieures chez le même patient). Dans toutes ces indications, il convient

de mesurer les taux résiduels des médicaments (idéalement juste avant la prochaine prise du traitement).

Finalement, peu de contrôles biologiques doivent être effectués en lien avec la prescription des médicaments antiépileptiques. Pour les médicaments d'anciennes générations, qui sont tous métabolisés par le foie (typiquement carbamazépine, phénytoïne, valproate, phénobarbital), un dosage annuel des enzymes hépatiques (dont les valeurs peuvent augmenter jusqu'à 3 fois la norme sans que cela ne porte à conséquence) peut servir de point de comparaison. Un contrôle annuel de la formule sanguine simple semble aussi raisonnable dans cette situation. Lors de traitements par carbamazépine ou oxcarbazépine, un dosage annuel de natrémie est également indiqué à la recherche d'un SIADH. Après des années sous médicaments antiépileptiques et notamment sous inducteur des enzymes hépatiques (phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne), un contrôle de la densité osseuse est recommandé avec un dosage de la vitamine D.¹¹ En l'absence de plainte, un contrôle après 10 ans d'exposition paraît raisonnable. Il faut reconnaître que ces derniers points se basent largement sur la pratique empirique plutôt que sur la médecine basée sur les preuves.

CONCLUSION

Le suivi des patients traités par médicaments antiépileptiques nécessite d'être attentif à plusieurs aspects tant sur le plan des effets indésirables que dans l'évaluation de la réponse au traitement. Les effets osseux à long terme de la thérapie ne doivent pas être négligés.

Conflit d'intérêts: Le Dr Novy a reçu des contributions à des frais de voyages et a pris part à des advisory boards de UCB Pharma, Pfizer et Eisai. Le second auteur de cet article n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les effets indésirables sont fréquents sous traitement antiépileptique, l'adaptation du dosage peut améliorer la tolérance à la thérapie
- Il faut être prudent avant de conclure qu'un médicament est efficace si son seul effet est de réduire la fréquence des crises
- Les médicaments de nouvelle génération (lamotrigine et lévétiracétam pour les plus fréquents) ne nécessitent pas de suivi biologique de routine

- 1 Lhatoo SD, Sander JW, Shorvon SD. The dynamics of drug treatment in epilepsy : an observational study in an unselected population based cohort with newly diagnosed epilepsy followed up prospectively over 11-14 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:632-7.
- 2 ** Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012;11:792-802.
- 3 Chen P, Lin JJ, Lu CS, et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med* 2011;364:1126-33.
- 4 McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med* 2011;364:1134-43.
- 5 Pugh MJV, Hesdorffer D, Wang CP, et al. Temporal trends in new exposure to antiepileptic drug monotherapy and suicide-related behavior. *Neurology* 2013;81:1900-6.
- 6 Engel J, McDermott MP, Wiebe S, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy : a randomized trial. *JAMA* 2012;307:922-30.
- 7 * Schiller Y, Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs : effect of past treatment history. *Neurology* 2008;70:54-65.
- 8 Westover MB, Cormier J, Bianchi MT, et al. Revising the «Rule of Three» for inferring seizure freedom. *Epilepsia* 2012;53:368-76.
- 9 Spilker B, Segreti A. Validation of the phenomenon of regression of seizure frequency in epilepsy. *Epilepsia* 1984;25:443-9.
- 10 * Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD, et al. Antiepileptic drugs-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring : a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008;49:1239-76.
- 11 Lado F, Spiege R, Masur JH et al. Value of routine screening for bone demineralization in an urban population of patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2008;78:155-60.

* à lire

** à lire absolument