



Article scientifique

Article

2019

Published version

Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Comorbidités : quel médicament antiépileptique pour quel patient ?

Mercier, Noëlle; Vulliemoz, Serge

How to cite

MERCIER, Noëlle, VULLIEMOZ, Serge. Comorbidités : quel médicament antiépileptique pour quel patient ? In: Revue médicale suisse, 2019, vol. 15, n° 648, p. 870–873.

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:126296>

Comorbidités: quel médicament antiépileptique pour quel patient?

Drs NOËLLE MERCIER^a et SERGE VULLIÉMOZ^b

Rev Med Suisse 2019; 15: 870-3

Les nouveaux médicaments antiépileptiques (MAE) ne sont pas significativement plus efficaces que les MAE plus anciens, mais leur tolérance est meilleure et leur potentiel d'interactions moindre. Malgré l'existence de guidelines, la médecine basée sur les preuves (EBM) ne permet pas de répondre sans équivoque à la question du meilleur MAE pour un patient donné. Le traitement doit donc être adapté individuellement; dans cet article, nous présentons quelques principes et des facteurs pertinents pour guider ce choix.

Comorbidities: which drug for which patient?

The new antiepileptic drugs (AED) are not significantly more efficient than the older ones, but they are better tolerated and with a lower drug interactions. Despite the existing guidelines, the evidence-based medicine cannot answer unequivocally the question of the best AED for a given patient. The treatment must be individually tailored; in this article, we present some principles and important factors to guide that choice.

INTRODUCTION

Au fil du temps, le nombre de médicaments antiépileptiques (MAE) disponibles augmente significativement (**figure 1**), des bromides en 1857 au brivaracétam, autorisé en Suisse en 2017, en passant par le cannabidiol, maintenant accepté dans certaines indications spécifiques aux Etats-Unis.

Ces développements réjouissants agrandissent l'éventail des possibilités pour choisir le MAE le plus adapté à un patient donné parmi plus de 25 molécules disponibles en Suisse. Ceci nécessite en revanche une bonne connaissance de ces différents MAE, de leurs indications, contre-indications, du profil pharmacologique, des effets indésirables (EI). Il existe différentes guidelines d'instances internationales et nationales;¹ toutefois, on ne peut pas utiliser uniquement les critères d'évidence scientifique selon l'EBM pour choisir le MAE adapté au patient, pour différentes raisons:

- En général, les MAE récents n'ont pas pu démontrer dans les études d'efficacité significativement supérieure aux MAE plus anciens; en revanche, le profil de tolérabilité et d'EI ainsi que le potentiel d'interactions se sont améliorés, permettant de proposer aux patients un traitement moins grevé d'EI.²
- La plupart des études contre placebo sont conçues pour répondre aux exigences réglementaires, et ne permettent pas de déterminer la valeur comparative de chaque MAE,

pour des raisons méthodologiques: durée de l'étude, taille de l'échantillon, dosage des molécules, effet de régression à la moyenne, etc.³ En outre, les molécules sont majoritairement testées dans les épilepsies focales en add-on, rarement en monothérapie; les études dans les épilepsies généralisées génétiques sont encore plus rares.

- Certains patients ne sont pas ou que peu recrutés dans les études, pour des raisons réglementaires, parce qu'ils sont considérés vulnérables (patients avec déficience intellectuelle (DI)) ou posant des problèmes spécifiques (femmes en âge de procréer); dans certains syndromes épileptologiques, il n'y a donc pas d'évidence solide sur laquelle s'appuyer pour choisir un MAE.

Malgré l'augmentation du nombre de MAE disponibles, la proportion de patients avec épilepsie pharmacorésistante, définie comme la persistance de crises malgré l'essai de deux MAE appropriés, soit en monothérapie, soit en combinaison,⁴ ne change pas significativement au fil du temps et reste de l'ordre d'un tiers des patients.

BUTS ET CHOIX DU TRAITEMENT

En principe l'objectif du traitement est de contrôler complètement les crises sans EI significatifs. Toutefois, ceci ne doit pas être obtenu à n'importe quel prix, notamment pas avec une surmédication dans laquelle les EI du traitement seraient pires que les crises et leurs répercussions; il est primordial de considérer un équilibre global et de viser une bonne qualité de vie pour le patient.

Le choix d'un MAE doit donc être individualisé en fonction de nombreux facteurs, du type de crise et de syndrome épileptiques d'une part, mais aussi de l'âge, du genre (grossesse potentielle chez les femmes?), des comorbidités, de la réaction aux MAE déjà reçus dans le passé, du contexte de vie, psychologique, social et professionnel. Certains facteurs particuliers doivent être considérés, entre autres les âges extrêmes, les patients en situation de DI, avec comorbidités oncologiques, psychiques, cardiaques ou autres, avec certaines comédications, ou problématique de poids.

Spectre d'efficacité

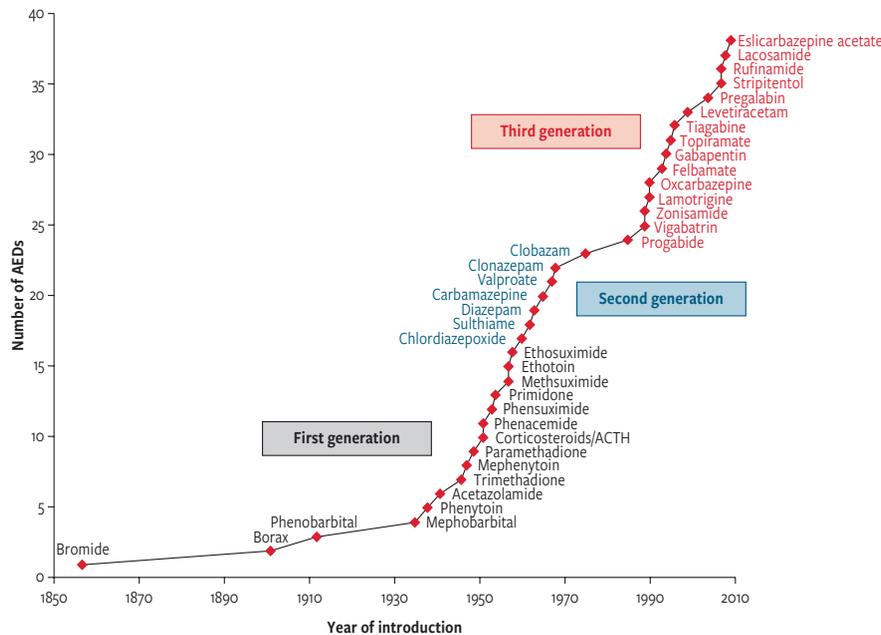
Certains MAE dits à large spectre (**tableau 1**) sont efficaces pour les crises généralisées d'emblée et focales, avec ou sans généralisation secondaire, comme le valproate, la lamotrigine, le lévétiracétam, le topiramate, le zonisamide, le phénobarbital. D'autres MAE tels que la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la prégabaline, etc. sont utilisés dans les crises focales mais ne sont pas efficaces dans les épilepsies généralisées, voire peuvent

^a Epileptologie et médecine du handicap, Institution de Lavigny, route du Vignoble 60, 1175 Lavigny, ^b unité d'exploration de l'épilepsie et d'EEG, HUG, 1211 Genève 14
noelle.mercier@ilavigny.ch | serge.vulliemoz@hcuge.ch

FIG 1 Mise sur le marché des différents MAE en fonction du temps (1853-2009)

L'homologation variait selon les pays. Le schéma indique l'année de la première homologation ou utilisation clinique dans un pays d'Europe, aux États-Unis ou au Japon.^{16,17}

MAE: médicament antiépileptique.



(Tirée de réf.¹⁵, avec permission).

aggraver certains types de crises (comme la carbamazépine dans certaines épilepsies généralisées génétiques). Certains MAE, par exemple le stiripentol, le felbamate ou la tiagabine, ont un profil d'utilisation plus restreint, en raison soit de leur efficacité particulière dans certains syndromes, soit de leurs effets secondaires rares mais potentiellement graves.

D'une façon générale, les MAE ont le potentiel d'aggraver certains types de crises, comme l'exemple de la carbamazépine déjà citée, de la lamotrigine qui peut aggraver les myoclonies, ou les MAE bloqueurs des canaux sodiques dans le syndrome de Dravet, et il faut donc rester attentif à cette possibilité lors de la prescription de tout MAE.

Patients avec comédications/comorbidités

Les MAE⁶ inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital ou primidone, dans une moindre mesure oxcarbazépine, felbamate, rufinamide, topiramate, pérampnel), ou inhibiteurs (valproate) ont un potentiel d'interactions parfois important, et les MAE qui ne provoquent pas d'interactions sont préférables chez des patients avec comorbidités, qu'elles soient oncologiques, infectieuses (antirétroviraux), ou dans certaines populations, telles que les patients âgés.

En présence d'une *tumeur cérébrale*, on choisira des MAE au potentiel d'interactions faible, tels que le lévétiracétam et la prégabaline.⁷ Certaines données suggèrent un possible effet du valproate sur la tumeur elle-même,⁸ mais qui reste encore à confirmer dans d'autres études; son effet inhibiteur fait également porter un risque d'interaction avec les chimiothérapies.

Chez des *patients âgés*, il faut considérer la réduction de la marge thérapeutique, et l'altération potentielle des fonctions rénales et hépatiques, le risque d'hyponatémie avec certains traitements (oxcarbazépine, carbamazépine), l'ostéoporose qui peut être augmentée par les traitements inducteurs, et les comorbidités autres, notamment cardiaques mais aussi cognitives et psychiques. La carbamazépine peut être à l'origine d'effets secondaires cardiaques, comme le lacosamide (prolongation de l'intervalle PR), et la prégabaline; les benzodiazépines ou le topiramate peuvent avoir un effet cognitif négatif. Dans une population âgée, le lévétiracétam et la prégabaline sont les MAE ayant le meilleur taux de rétention.⁹ La prégabaline est également intéressante pour son effet anxiolytique et sur le sommeil, mais peut induire une prise de poids et des œdèmes, ainsi que des troubles de l'équilibre.

En cas d'*insuffisance rénale* ou *hépatique*, certains médicaments nécessitent une adaptation posologique (**tableau 1**). En présence d'antécédents de *lithiase rénale*, le zonisamide, le topiramate, et l'acétazolamide sont à éviter.

En cas de *comorbidités psychiatriques*^{10,11} le lévétiracétam, mais aussi le pérampnel peuvent induire/aggraver les psychoses; les barbituriques, le topiramate, le zonisamide, le lévétiracétam sont à éviter en cas de dépression. La lamotrigine, intéressante pour son effet stimulant, peut parfois induire une irritabilité, voire une agressivité, et des troubles du sommeil (notamment lorsqu'elle est prise en fin de journée). L'augmentation du risque suicidaire sous traitement antiépileptique a été évoquée et est mentionnée dans les notices d'utilisation, mais les études ultérieures montrent plutôt l'importance des comorbidités psychiatriques préexistantes.¹²

TABLEAU 1 Propriétés principales des médicaments antiépileptiques (non exhaustif)

EI: effets indésirables; CO: contraception orale.

Noms	Spectres	Voies d'élimination	Pharmaco-cinétique	A favoriser si	A éviter si	EI spécifiques
Acide valproïque (VPA)	Large	Hépatique	Inhibiteur enzymes hépatiques	Dépression Trouble bipolaire Migraine	Surpoids tremor grossesse, ostéoporose	Prise de poids Encéphalopathie à l'ammonium Ovaires polykystiques Térogène et effet cognitif A éviter chez les femmes en âge de procréer
Carbamazépine (CBZ)	Etroit	Hépatique	Inducteur enzymatique	Dépression Trouble bipolaire Néuralgie trijumeau	Surpoids Ostéoporose CO	Hyponatrémie Rash cutané (testing génétique)
Gabapentine (GBP)	Etroit	Rénale	Clairance rénale, pas d'interaction	Anxiété Insomnie Douleur neuropathique Tremor		Somnolence
Lamotrigine (LTG)	Large	Hépatique et rénale	Clairance augmentée par CO Grossesse Interaction avec CO combinée	Dépression Trouble bipolaire CO (voir texte) Grossesse (adapter doses) Patients âgés	Insomnies (myoclonies)	Rash cutané (surtout si titration rapide et comédication de VPA)
Topiramate (TPM)	Large	Rénale > hépatique	A haute dose, inducteur ± inhibiteur enzymatique	Surpoids Migraine Tremor	Dépression Anorexie CO (selon dose) (Grossesse)	Anorexie Lithiase rénale Paresthésies Troubles psychiatriques et cognitifs (langage)
Oxcarbazépine (OXC)	Etroit	Hépatique	A haute dose, inducteur ± inhibiteur enzymatique	Dépression Trouble bipolaire	CO Ostéoporose	Hyponatrémie (OXC > CBZ)
Lévétiracétam (LEV)	Large	Rénale	Clairance augmentée avec la grossesse ± CO	CO Grossesse	Dépression Troubles psychiatriques Anxiété	EI psychiatriques
Prégabaline (PGB)	Etroit	Rénale	Clairance rénale Pas d'interaction	Anxiété Insomnie Jambes sans repos Douleurs neuropathiques	Surpoids	Somnolence Œdèmes
Zonisamide (ZNS)	Large	Rénale > hépatique	Interactions passives (le métabolisme est induit) Longue demi-vie, administration 1 x/j	Surpoids CO	Anorexie	Similaire au TPM mais moins d'EI psychiatriques
Lacosamide (LCS)	Etroit	Hépatique et rénale				
Pérampanel (PER)	Etroit/ Large (?)	Hépatique	Longue demi-vie, administration 1 x/j			Somnolence Irritabilité

(Adapté de réf.⁵, avec permission).

La présence d'une DI et d'une épilepsie concomitante est relativement fréquente, en raison d'un substrat commun par l'atteinte cérébrale sous-jacente. Vu l'épilepsie qui peut être résistante, la nécessité de recourir à des intermédiaires (proches, éducateurs) pour l'anamnèse et l'observation clinique lorsque la communication est limitée, et la vulnérabilité de ces patients, il est particulièrement important d'éviter une surmédication qui sédate les patients et peut aggraver la problématique comportementale; l'équilibre global et l'accent mis sur la qualité de vie sont particulièrement centraux dans ces situations. D'une façon générale, certains MAE ont un intérêt spécifique par leur efficacité sur certains types de crises (rufinamide ou felbamate dans le syndrome de Lennox-Gastaut, stiripentol dans le syndrome de Dravet); les patients peuvent être particulièrement sensibles aux MAE ayant des effets neuropsychiatriques tels que le lévétiracétam ou le

pérampanel, mais aussi aux effets cognitifs du zonisamide ou du topiramate, et à la sédation induite par les benzodiazépines.

Chez les femmes sous *contraception hormonale*, les MAE inducteurs peuvent diminuer l'efficacité de la contraception orale (CO). En outre, la lamotrigine, souvent utilisée chez les jeunes femmes, est à l'origine d'une interaction réciproque avec la contraception combinée; elle augmente la clairance de la composante progestative (lévonorgestel), et peut ainsi diminuer l'efficacité contraceptive; la CO (par sa composante œstrogénique) augmente la clairance de la lamotrigine. On peut donc avoir un échec de la contraception, mais également une aggravation de l'épilepsie lors de l'introduction d'une contraception combinée en raison d'une diminution des taux de lamotrigine. A l'inverse, on assiste à une augmentation de

L'effet de la lamotrigine lors des jours sans contraception active avec un surdosage éventuel. Ainsi, cette situation nécessite une attention particulière aux choix de la contraception et le cas échéant une adaptation de la posologie de la lamotrigine.¹³

Médicaments antiépileptiques et grossesse

Compte tenu du risque lié à une épilepsie active, et à des crises tonico-cloniques généralisées pour la mère et pour le fœtus, la balance bénéfice-risque est en faveur du maintien du MAE pendant la grossesse, mais qui doit être anticipée, avec une prescription d'acide folique, et en visant les doses minimales, en évitant au maximum une polythérapie, et pour certains MAE (lamotrigine, lévétiracétam) en adaptant la dose au cours de la grossesse vu les modifications pharmacocinétiques liées aux changements hormonaux et de volume de distribution pendant la grossesse. Le valproate doit absolument être évité, en raison d'un risque de malformation mais aussi de problématiques développementales dans l'enfance. Sa prescription chez une femme en âge de procréer doit s'accompagner d'une information détaillée et d'une contraception efficace. Les chiffres sont variables selon les études et les registres; toutefois, une étude récente¹⁴ confirme le taux relativement bas de malformations lors de traitement par lamotrigine ou lévétiracétam, traditionnellement considérés comme des MAE à bas risque pendant la grossesse, et la nocivité du valproate, comme décrit plus en détail dans l'article sur les nouveautés des traitements antiépileptiques.

BÉNÉFICES SECONDAIRES DES MÉDICAMENTS ANTIÉPILEPTIQUES

S'il faut éviter d'aggraver des problématiques étrangères à l'épilepsie par les MAE, les propriétés de ces derniers peuvent également être utilisées à bon escient pour traiter des comorbidités (**tableau 1**).

En cas de *troubles bipolaires* ou de *labilité de l'humeur*, on favorisera le valproate, la lamotrigine, la carbamazépine ou l'oxcarbazépine, pour leur effet thymorégulateur, et on évitera le lévétiracétam. La prégabaline présente un effet anxiolytique (en cas de trouble anxieux généralisé), stabilisateur du

sommeil, utile en cas de syndrome des jambes sans repos, mais devrait être évité en cas de surpoids. Chez des patients avec *migraine*, le valproate ou le topiramate peuvent avoir un effet en tant que traitement de fond de la migraine. Le valproate, la carbamazépine, la prégabaline peuvent faire prendre du poids; au contraire, le zonisamide ou le topiramate ont un effet anorexigène et on en tiendra compte en fonction des comorbidités (*surpoids ou sous-poids*, troubles du comportement alimentaire). En cas de *tremblement essentiel*, on favorisera le topiramate, la gabapentine et on évitera le valproate ou la lamotrigine.

CONCLUSION

La prescription d'un traitement antiépileptique doit se faire de façon individualisée et dans un cadre de confiance entre le patient et son neurologue, ce qui permet également de discuter d'autres questions importantes mais non liées à la médication, comme l'hygiène de vie (sommeil, alcool), la gestion des risques en cas de crise, la conduite automobile, le désir de grossesse chez les femmes, etc. Un traitement adapté au profil du patient et dont la prescription s'accompagne d'une discussion claire permet de limiter les EI ou de les anticiper, et finalement peut renforcer la compliance, qui est l'une des pierres angulaires de la prise en charge efficace d'un patient avec épilepsie.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- En principe l'objectif du traitement est de contrôler complètement les crises sans effets indésirables significatifs
- Toutefois, en pratique il est primordial de considérer un équilibre global et de viser une bonne qualité de vie pour le patient
- Le choix d'un médicament antiépileptique (MAE) doit donc être individualisé en fonction de nombreux facteurs, qui dépendent du MAE mais aussi du profil du patient

1 Sauro KM, Wiebe S, Dunkley C, et al. The current state of epilepsy guidelines: a systematic review. *Epilepsia* 2016;57:13-23.
 2 Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B. Updates ILAE Evidence review of antiepileptic drugs and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013;54:551-63.
 3 Perucca E, Tomson T. Monotherapy trials with the new antiepileptic drugs: study design, practical relevance and ethical implications. *Epilepsy Res* 1999;32:247-62.
 4 Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE commission of Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069-77.
 5 ** Perrenoud MP, Novy J. First-line

antiepileptic drugs in adults: from guidelines to personalized medicine. *Epileptologie* 2016;33
 6 * Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord* 2014;16:409-31.
 7 Rossetti AO, Jeckelmann S, Novy J, et al. Levetiracetam and pregabalin for antiepileptic monotherapy in patients with primary brain tumors. A phase II randomized study. *Neuro Oncol* 2014;16:584-8.
 8 Rudà R, Pellerino A, Soffietti R. Does valproic acid affect tumor growth and improve survival in glioblastomas? *CNS Oncol* 2016;5:51-3.
 9 Arif H, Buchsbaum R, Pierro J, et al. Comparative effectiveness of 10 antiepileptic drugs in older adults with epilepsy.

Arch Neurol 2010;67:408-15.
 10 Kanner AM. The treatment of depressive disorders in epilepsy: what all neurologists should know. *Epilepsia* 2013;54(Suppl. 1):3-12.
 11 * Kanner AM. The use of psychotropic drugs in epilepsy: what every neurologist should know. *Semin Neurol* 2008;28:379-88.
 12 Mula M, Kanner AM. Antiepileptic drugs and suicidality: an expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology. *Epilepsia* 2013;54:199-203.
 13 Héritier-Barras AC. Femmes, hormones et épilepsie. *Epileptologie* 2011;28.
 14 * Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different

antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol* 2018;17:530-8.
 15 Löscher W, Schmidt D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. *Epilepsia* 2011;52:657-78.
 16 Shorvon SD. Drug treatment of epilepsy in the century of the ILAE: the first 50 years, 1909-1958. *Epilepsia* 2009a;50(Suppl. 3):69-92.
 17 Shorvon SD. Drug treatment of epilepsy in the century of the ILAE: the second 50 years, 1959-2009. *Epilepsia* 2009b;50(Suppl. 3):93-130.

* à lire
 ** à lire absolument