

## Comment choisir?

# Médicaments antiépileptiques: ce que le médecin doit savoir

Jan Novy

Service de neurologie, département des neurosciences cliniques, CHUV et Université de Lausanne, Lausanne



Lors du choix d'un traitement antiépileptique, il convient de tenir compte de quelques points essentiels qui sont présentés dans cet article.

## Introduction

Les médicaments antiépileptiques comprennent des substances qui remontent maintenant à plus de 100 ans, telles que le phénobarbital ou, encore avant lui les sels de brome. Ils sont majoritairement utilisés dans le traitement de l'épilepsie, mais certaines molécules jouent également un rôle important dans le traitement des douleurs neurogènes ainsi que la prévention de la migraine. En outre, leurs propriétés psychoactives les rendent également intéressants en psychiatrie. Nous discuterons ici de leurs utilisations dans l'épilepsie. Le plus souvent, leur utilisation pour d'autres indications requiert des doses moins élevées et une titration plus lente que pour l'épilepsie, et ce en raison d'une moins bonne tolérance (bien que certains traitements puissent être titrés rapidement en psychiatrie). Globalement, ces médicaments diminuent l'excitabilité neuronale en amplifiant les signaux inhibiteurs et en diminuant des signaux excitateurs à la jonction synaptique des neurones. Leurs mécanismes d'action sont multiples et comprennent notamment une inhibition des canaux sodium voltage-dépendant (principaux responsables de la génération du potentiel d'action neuronal) ou la stimulation des récepteurs GABAergiques post-synaptiques (principaux neurotransmetteurs inhibiteurs). Contrairement à d'autres substances comme les benzodiazépines, l'effet des médicaments antiépileptiques présente peu ou pas d'habituation (pas de nécessité d'augmenter les doses pour maintenir l'effet). Bien que ces mécanismes d'action soient multiples, ils sont peu pertinents dans le choix d'une substance pour un patient donné.

On distingue souvent parmi ces substances des médicaments d'ancienne génération (de nos jours, le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine, et le valproate sont encore utilisés) et des médicaments de nouvelle génération (principalement, la lamotrigine, le

lévétiracétam, la prégabaline, le topiramate, et le zonisamide). Les principales différences entre ces deux groupes de médicaments sont la tendance à induire des interactions médicamenteuses moins élevée des médicaments de nouvelle génération ainsi que leur meilleure tolérance (moins d'effets indésirables). Il convient de noter que leur efficacité n'est pas différente. Toutefois, la meilleure tolérance des médicaments de nouvelle génération fait qu'ils sont moins souvent arrêtés par les patients dans la pratique.

## Choix d'un médicament antiépileptique

Le premier point important pour la prescription du médicament est la détermination du type d'épilepsie dont souffre le patient. Pour bien choisir le traitement, il est essentiel de distinguer les épilepsies généralisées (avec crises généralisées d'emblée, sans lésion structurale cérébrale et probablement d'origine génétique) des épilepsies focales (crises focales secondairement généralisées avec ou sans lésions structurales). Si tous les médicaments antiépileptiques (à une exception près) sont efficaces dans les épilepsies focales, les médicaments efficaces dans les épilepsies généralisées sont quant à eux moins nombreux (valproate, lamotrigine, lévétiracétam, topiramate et zonisamide, principalement). De plus, certains médicaments peuvent potentiellement aggraver les épilepsies généralisées. Combinant efficacité et tolérance, la lamotrigine et lévétiracétam semblent être les traitements de premier choix dans l'épilepsie focale tandis que le valproate constitue le traitement de premier choix dans l'épilepsie généralisée, sauf pour les femmes en âge de procréer [1–3]. Chez ces dernières, la lamotrigine et le lévétiracétam doivent être préférés en cas d'épilepsies généralisées et le valproate ne doit être utilisé qu'en tant que médicament de dernier recours en raison de sa tératogénicité et de ses effets sur le futur dé-

veloppement intellectuel de l'enfant. Pour les patients âgés, la lamotrigine et le lévétiracétam semblent une nouvelle fois être les médicaments plus favorables car leurs effets cognitifs sont limités [4] et ils ne présentent que peu de risque d'interactions médicamenteuses, un avantage non négligeable chez ces patients nécessitant le plus souvent une médication concomitante. Un autre point important dans le choix du médicament antiépileptique est le recensement des comorbidités du patient, accompagné par la nécessité de ne pas les aggraver voire d'améliorer leur contrôle (p.ex. migraine, tremblement, surpoids, comorbidité psychiatrique) [5]. Le tableau 1 présente un résumé des substances les plus utilisées. Le développement de nouveaux médicaments antiépileptiques continue et de nouvelles substances sont mises sur le marché pra-

tiquement chaque année. Parmi les derniers nés, on peut citer le lacosamide, le perampanel et le brivaracetam. Ces médicaments s'utilisent principalement comme adjonction dans les épilepsies réfractaires. D'autres nouveautés importantes valant la peine d'être citées ici sont le cannabidiol (démonstré efficace dans plusieurs épilepsies sévères, principalement chez l'enfant) et l'évérolimus, un traitement spécifique de la sclérose tubéreuse de Bourneville.

### Points pratiques relatifs à la prescription et au suivi

L'instauration du traitement se fait le plus souvent de manière progressive avec une titration comprenant des augmentations de dose hebdomadaires afin d'atteindre

**Tableau 1:** (modifié d'après [5]): Principales caractéristiques des médicaments antiépileptiques les plus utilisés actuellement.

Nom et nom de marque original	Indication	Élimination (à adapter si insuffisance ++)	Profil pharmacocinétique	Utile si:	A éviter si:	Effets indésirables spécifiques
<b>Valproate (Depakine chrono®)</b>	Epilepsie généralisée ou focale	Hépatique	Inhibiteur enzymatique puissant du CYP2C9 (p.ex. acénocoumarol, Sintrom) [10]	Dépression Anorexie Migraine	Surpoids Tremblement Jeune femme	Prise de poids Hyperammoniémie Sy. Ovaire polykystique Tératogène
<b>Carbamazépine (Tégretol CR®)</b>	Epilepsie focale	Hépatique	Inducteur enzymatique puissant	Dépression Douleur neurogène	Surpoids Ostéoporose	SIADH Rash cutané sévère
<b>Gabapentin (Neurontin®)</b>	Epilepsie focale	Rénale	Peu de risque d'interactions	Anxiété Insomnie Douleur neurogène Tremblement	Surpoids	Sédation
<b>Lamotrigine (Lamictal®)</b>	Epilepsie généralisée ou focale	Hépatique	Métabolisme inductible (contraception par ex.)	Dépression Jeune femme Patients âgés	Insomnie	Rash cutané sévère
<b>Topiramate (Topamax®)</b>	Epilepsie généralisée ou focale	Rénale > hépatique	Inducteur et inhibiteur faible	Surpoids Migraine Tremblement	Dépression Anorexie Contraception orale (>200 mg/j)	Anorexie Lithiase urinaire Paresthésie Complications psychiatriques
<b>Oxcarbazépine (Trileptal®)</b>	Epilepsie focale	Hépatique	Inducteur puissant du CYP3A4	Dépression	Contraception orale Ostéoporose	SIADH
<b>Lévétiracétam (Keppra®)</b>	Epilepsie généralisée ou focale	Rénale	Peu de risque d'interactions	Jeune femme	Dépression Anxiété	Complications psychiatriques
<b>Pregabalin (Lyrica®)</b>	Epilepsie focale	Rénale	Peu de risque d'interactions	Anxiété insomnie Douleur neurogène Tremblement Jambes sans repos	Surpoids	Sédation Œdème
<b>Zonisamide (Zonegran®)</b>	Epilepsie généralisée ou focale	Rénale > hépatique	Métabolisme inductible Demi-vie>48h	Surpoids	Anorexie	Anorexie Lithiase urinaire Paresthésie Complications psychiatriques
<b>Lacosamide (Vimpat®)</b>	Epilepsie focale	Rénale > hépatique	Peu de risque d'interactions	–	–	Rarement troubles du rythme
<b>Perampanel (Fycompa®)</b>	Epilepsie généralisée ou focale	Hépatique	Demi-vie>48h	–	–	Sédation

la première dose efficace. Une titration rapide augmente le risque d'effets indésirables. Certains traitements peuvent néanmoins être titrés rapidement en cas de nécessité (fréquence élevée des crises) et peuvent être administrés par voie intraveineuse ou orale (phénytoïne, valproate, lévétiracétam, lacosamide). L'administration intraveineuse doit être effectuée sous monitoring cardiaque, notamment pour la phénytoïne. La demi-vie de ces médicaments se situe en général aux alentours de 12 heures, si bien qu'ils doivent le plus souvent être pris 2 fois par jour. Certains traitements (phénobarbital, zonisamide ou perampanel) ont une demi-vie plus longue et peuvent être pris une fois par jour. La prescription de la carbamazépine nécessite un test génétique (recherche de l'allèle HLA-B\*1502) pour les populations d'Asie (à partir de l'Inde) pour prédire la survenue (qui n'est pas exceptionnelle chez ces populations) de rash cutané sévère comme les syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell. Pour les patients d'origine européenne, un autre test (HLA-A\*3101) est recommandé par Swissmedic, bien que cet allèle augmente moins le risque de survenue de réaction allergique sévère. En pratique, la carbamazépine n'est presque plus prescrite en raison de la disponibilité de traitements alternatifs [5].

La probabilité de réponse complète (arrêt des crises) est globalement d'environ 50% après instauration du premier traitement et décroît avec chaque médicament utilisé pour ensuite devenir négligeable après 4-5 traitements essayés. En cas d'échec des premières lignes de traitement, on recourt fréquemment à une association de médicaments antiépileptiques. En pratique, après l'échec de 2-3 médicaments (25% des épilepsies), la chirurgie de l'épilepsie doit être considérée si l'épilepsie reste invalidante. On juge que le traitement est efficace si le patient n'a pas eu de crise pendant 1 an, ou pendant une durée trois fois supérieure à l'intervalle entre les crises si les crises étaient peu fréquentes; ces intervalles reflètent un changement dans l'activité de la maladie qui n'est pas une simple fluctuation naturelle de la fréquence des crises.

Les médicaments ne sont malheureusement pas dénués d'effets indésirables et il est estimé qu'environ une personne sous médicaments antiépileptiques sur deux rapportera des effets indésirables. Les principaux sont des effets de sédation avec fatigue, ralentissement, et potentiellement une somnolence. Certains traitements peuvent induire des complications psychiatriques telles que l'irritabilité ou la dépression (par ex.: lévétiracétam, topiramate ou zonisamide). 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 dé-

montré un risque accru de suicide et tentative de suicide sous traitement antiépileptique et une alerte a été lancée par la Food and Drug Administration (FDA) américaine en 2007. Depuis, une étude prospective [6], notamment, nous a appris que le risque suicidaire est maximal avant le début du traitement et qu'il diminue après l'instauration d'un traitement sans pour autant revenir à la normal, suggérant que le traitement n'est pas le principal responsable du risque de suicide dans l'épilepsie. Ceci s'accorde aussi avec de nombreuses études montrant un risque accru de comorbidité psychiatrique dans l'épilepsie. Les autres effets indésirables fréquemment rencontrés sont l'ataxie et la diplopie (typiquement, pour les doses élevées), un risque de rash allergique, une prise de poids (valproate, prégabaline, carbamazépine) ou une perte de poids (topiramate, zonisamide). Les médicaments antiépileptiques peuvent également avoir des effets indésirables à plus long terme. La survenue d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) peut être observée avec la carbamazépine et oxcarbazépine; des valeurs de natrémie jusqu'à 128 mmol/l peuvent être tolérées sans changement du traitement. Une perturbation des tests hépatiques peut également être observée lors de la prise de médicaments métabolisés par le foie. Des valeurs jusqu'à trois fois supérieures à la norme ne sont pas rares et n'induisent habituellement pas de conséquences. Certains médicaments inducteurs enzymatiques peuvent également augmenter des facteurs de risque cardiovasculaire (lipides, par ex.). Finalement, les médicaments antiépileptiques peuvent provoquer à (très) long terme, après des années à des décennies, une diminution de la densité osseuse pouvant aller jusqu'à une ostéoporose. La surveillance de routine des taux sanguins médicamenteux n'apporte pas de bénéfice pour la majorité des médicaments antiépileptiques. Ce manque de bénéfice est expliqué par une mauvaise corrélation entre l'effet clinique et les taux sanguins; les valeurs de laboratoire sont décrites comme des intervalles de référence plutôt que des intervalles thérapeutiques. Il existe néanmoins plusieurs indications où le contrôle du taux sanguin peut être utile [7]: devant une inefficacité du traitement (observance?), suspicion de toxicité, la possibilité d'interactions médicamenteuses, et le suivi d'une grossesse. Le manque de corrélation entre les taux sanguins et l'effet clinique nous pousse à interpréter les taux sanguins avec prudence. Il n'est en effet pas inhabituel de voir des patients avec des taux par ex. de lévétiracétam largement au-dessus de l'intervalle de référence avec un traitement qui est bien toléré.

## Femme en âge de procréer

L'épilepsie ne débutant pas rarement à l'adolescence, la problématique de la grossesse est commune dans le traitement de l'épilepsie. Il s'agit en effet d'un dilemme entre les effets délétères d'une épilepsie non contrôlée et la tératogénicité des médicaments antiépileptiques. On sait en effet par ex. que la survenue de crises convulsives (cinq ou plus) durant la grossesse est associée à un poids de naissance diminué. De l'autre côté, les médicaments antiépileptiques augmentent le risque de malformation et certains d'entre eux peuvent interférer avec le développement intellectuel ultérieur de l'enfant. Le consensus actuel prône la poursuite du traitement durant la grossesse ainsi que son optimisation pour diminuer au maximum les risques pour le fœtus. Le but est de réduire autant que possible le traitement tout en évitant les crises convulsives. En matière de tératogénicité, on distingue trois cas de figure: les médicaments avec un bon profil, ceux dont le profil est intermédiaire ou encore insuffisamment caractérisé et ceux qui présentent un mauvais de profil de risque [8]. Parmi les substances avec un bon profil, on compte la lamotrigine, le lévétiracétam, la carbamazépine (et probablement l'oxcarbazépine); ces médicaments augmentent le risque de malformation à environ 5% (par rapport à 2–3% dans la population générale). Parmi les substances à risque intermédiaire, on compte le zonisamide, la phénytoïne, la prégabaline, le topiramate. Les substances à éviter comprennent le valproate et le phénobarbital. En plus de leur potentiel tératogène, ces substances présentent d'autres problèmes dans ce contexte. Le valproate est également associé à un développement intellectuellement subnormal et à un risque potentiellement accru d'autisme et le phénobarbital peut induire une sédation du bébé pendant l'allaitement. En conclusion, ces médicaments, et notamment le valproate, devraient être des médicaments de dernier recours chez la femme en âge de procréer. L'allaitement est un autre point important. Il doit être encouragé sous médicaments antiépileptiques à l'exception probable des cas du phénobarbital et des benzodiazépines à des doses élevées. En effet, l'allaitement, même sous médicaments antiépileptiques, montre un bénéfice pour le développement intellectuel de l'enfant (y.c. l'allaitement sous valproate) [9].

## Conclusion

- Les nouveaux médicaments antiépileptiques ne sont pas plus efficaces mais ils sont plus faciles à utiliser, présentent moins d'interactions et sont mieux tolérés.
- Le choix d'un médicament antiépileptique est largement individualisé en fonction du contexte du patient.
- Le valproate doit rester un médicament de dernier recours chez les femmes en âge de procréer.
- Le suivi de routine des taux sanguins médicamenteux n'est pas nécessaire.
- L'allaitement sous médicaments antiépileptiques doit être encouragé.

## Références

- 1 Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *The Lancet*. 2007;369(9566):1000–15.
- 2 Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *The Lancet*. 2007;369(9566):1016–26.
- 3 Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke H-J. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2007;68(6):402–8.
- 4 Werhahn KJ, Klimpe S, Balkaya S, Trinkka E, Kramer G. The safety and efficacy of add-on levetiracetam in elderly patients with focal epilepsy: a one-year observational study. *Seizure*. 2011;20(4):305–11.
- 5 Perrenoud MP, Novy J. First-Line Antiepileptic Drugs in Adults: From Guidelines to Personalized Medicine. *Epileptologie*. 2016;33:232–9.
- 6 Pugh MJV, Hesdorffer D, Wang C-P, Amuan ME, Tabares JV, Finley EP et al. Temporal trends in new exposure to antiepileptic drug monotherapy and suicide-related behavior. *Neurology*. 2013;81(22):1900–6.
- 7 Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI 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(7):1239–76.
- 8 Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *The Lancet Neurology*. 2018;17(6):530–8.
- 9 Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: Cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatrics*. 2014;168(8):729–36.
- 10 Brevimed, 2017, S. 29, Editions Médecine et Hygiène, www.medhyg.ch.

Correspondence:  
Dr. med. PhD Jan Novy  
Policlinique NLG  
Service de neurologie  
Département des  
neurosciences cliniques  
CHUV et Université  
de Lausanne  
BH07  
CH-1011 Lausanne  
Jan.Novy[at]chuv.ch