

# Le traitement pharmacologique de l'épilepsie comment s'y retrouver ?

*Richard Desbiens et Martin Savard*

*Dans la dernière année, M<sup>me</sup> Sanschagrin, 35 ans, a présenté deux crises convulsives non provoquées. Les deux fois, les témoins ne sont arrivés sur les lieux qu'à la fin des crises et n'ont observé que des clonies des quatre membres et une phase de confusion autorésolutive de quelques minutes. L'examen neurologique, fait à l'urgence par la suite, était normal. L'examen d'imagerie par résonance magnétique cérébrale ne révélait rien d'anormal non plus et l'électroencéphalogramme indiquait des anomalies épileptiformes dont la nature ( focale ou généralisée) n'était pas spécifiée dans le rapport verbal.*

*Comment allez-vous amorcer le traitement de M<sup>me</sup> Sanschagrin et répondre à ses questions sur les risques et les inconvénients des antiépileptiques ?*

## Étape 1 : Le début du traitement : par où commencer ?

### Quels sont les antiépileptiques offerts ?

Il existe actuellement vingt et un agents antiépileptiques approuvés au Canada (tableau I). Le choix est donc vaste, ce qui complique l'approche.

### Quel est leur spectre d'activité ?

Le spectre d'activité d'un antiépileptique définit son action dans l'épilepsie focale (partielle), dans l'épilepsie généralisée ou dans les deux types (spectre large). Le tableau II<sup>2</sup> résume le spectre d'activité des principaux agents antiépileptiques.

*Les D<sup>s</sup> Richard Desbiens et Martin Savard, neurologues, exercent au Service de neurologie de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus du CHU de Québec. Ils sont respectivement professeur agrégé de clinique et professeur de clinique à l'Université Laval.*

Tous les agents antiépileptiques sont efficaces contre l'épilepsie à départ focal (épilepsie partielle), sauf l'éthosuximide (Zarontin) qui ne l'est que dans les crises généralisées de type absence. De plus, ces agents servent également à empêcher la généralisation secondaire des crises.

Lorsqu'il s'agit d'épilepsie d'emblée généralisée, le divalproex de sodium, la lamotrigine, le topiramate et le lévétiracétam représentent de bons choix<sup>3</sup>.

Malgré tout ce qui peut être dit ou écrit sur le spectre d'activité des antiépileptiques, il nous arrive de rencontrer des patients atteints d'épilepsie généralisée qui répondent bien à des agents qui sont efficaces surtout dans les crises partielles. Il n'est donc pas nécessaire de changer le produit pour un autre si son efficacité est prouvée chez un patient donné.

### Quels sont les bons premiers choix ?

Parmi les agents antiépileptiques offerts, la carbamazépine, la lamotrigine, l'oxcarbazépine, la gabapentine, le lévétiracétam et le topiramate constituent de bons

**Tous les agents antiépileptiques sont efficaces contre l'épilepsie à départ focal (épilepsie partielle), sauf l'éthosuximide (Zarontin) qui n'est efficace que dans les crises généralisées de type absence.**

## Repère

**Tableau I****Antiépileptiques par voie orale utilisés dans le traitement de l'épilepsie au Canada\***

Nom générique	Nom commercial
Carbamazépine	Tegretol
Clobazam	Frisium
Clonazéпам	Rivotril
Divalproex de sodium	Epival <sup>†</sup>
Éthosuximide	Zarontin
Ézogabine	Potiga <sup>‡</sup>
Gabapentine	Neurontin
Lacosamide	Vimpat
Lamotrigine	Lamictal
Lévétiracétam	Keppra
Mésuximide	Celontin
Nitrazéпам	Mogadon
Oxcarbazépine	Trileptal
Pérampanel	Fycompa <sup>§</sup>
Phénobarbital	Phenobarbital
Phénytoïne	Dilantin
Primidone	Mysoline
Rufinamide	Banzel
Stiripentol	Diacomit <sup>  </sup>
Topiramate	Topamax
Vigabatrine	Sabril

\* Les agents utilisés dans le traitement de l'état de mal épileptique n'ont pas été inclus. <sup>†</sup>Le valproate de sodium est le sel de l'acide valproïque (Depakene). Le divalproex de sodium (Epival) est un mélange 1:1 d'acide valproïque et de valproate de sodium dans un enrobage à dissolution entérique. <sup>‡</sup> Avis de conformité de Santé Canada du 18 octobre 2012 approuvant le traitement des crises à départ focal non maîtrisables par le traitement antiépileptique habituel. <sup>§</sup> Avis de conformité de Santé Canada du 4 avril 2013. Il s'agit d'un antiépileptique efficace dans le traitement de l'épilepsie à départ focal. <sup>||</sup> Avis de conformité de Santé Canada du 21 décembre 2012 pour le traitement d'appoint des convulsions tonico-cloniques généralisées réfractaires en cas d'épilepsie myoclonique grave du nourrisson (syndrome de Dravet) et insuffisamment maîtrisée par l'association clobazam-valproate.

Notes: 1. Certains agents (felbamate, zonisamide, tiagabine, etc.) non commercialisés au Canada peuvent être obtenus avec la permission du Programme d'accès spécial de Santé Canada pour le traitement de l'épilepsie réfractaire. 2. La pré-gabaline (Lyrica)<sup>1</sup>, approuvée au Canada dans le traitement de la douleur neuropathique et de la fibromyalgie, est également approuvée pour le traitement de l'épilepsie dans d'autres pays.

Tableau des auteurs.

**Tableau II****Spectre d'activité des agents antiépileptiques<sup>2</sup>****Spectre étroit : épilepsie focale**

- Phénytoïne
- Phénobarbital
- Carbamazépine
- Oxcarbazépine
- Gabapentine
- Lacosamide
- Vigabatrine
- Ézogabine
- Pérampanel

**Spectre étroit****Absences associées à l'épilepsie généralisée**

- Éthosuximide

**Syndrome de Dravet**

- Stiripentol

**Syndrome de Lennox-Gastaut**

- Rufinamide

**Large spectre : épilepsie focale et généralisée**

- Divalproex de sodium
- Lamotrigine
- Topiramate
- Lévétiracétam
- Clonazéпам
- Rufinamide
- Clobazam

choix dans le traitement initial de l'épilepsie partielle (focale). Le divalproex de sodium, la lamotrigine, le topiramate et le lévétiracétam sont efficaces dans le traitement de l'épilepsie généralisée. Le divalproex de sodium, l'éthosuximide et la lamotrigine sont efficaces dans l'épilepsie généralisée de type absence<sup>3-7</sup>.

Les agents antiépileptiques plus anciens, tels que la phénytoïne, la carbamazépine, le divalproex de sodium et le phénobarbital, sont efficaces dans l'épilepsie partielle (focale). De même, le divalproex de sodium fonctionne très bien dans l'épilepsie généralisée primaire. Toutefois, ces agents plus anciens ont un profil d'innocuité moins favorable. Il vaut donc mieux considérer les autres solutions possibles au préalable.

Globalement, c'est la lamotrigine qui semble être le médicament passe-partout : elle allie une efficacité prouvée dans tous les types de crises épileptiques ainsi qu'un profil d'innocuité favorable.

### Quels sont les agents de deuxième ligne ?

Le clobazam, le clonazépam, la vigabatrine, le lacosamide et le rufinamide sont les agents de deuxième ligne. Il va sans dire que les médicaments de première ligne peuvent également être associés entre eux et utilisés à titre d'agents de deuxième ligne.

### Quels sont les mécanismes d'action des antiépileptiques ?

La plupart des antiépileptiques ont plus d'un mécanisme d'action en fonction de la concentration étudiée. La difficulté à interpréter la littérature est de déterminer quel mécanisme d'action est prévalent aux concentrations sanguines employées en clinique<sup>8</sup>. Les mécanismes d'action des antiépileptiques sont énumérés dans le *tableau III*.

### Étape 2 : L'ajustement du traitement... trop fort, pas assez fort, juste assez

#### Comment prescrire un agent antiépileptique ?

La règle du *start low, go slow* (procéder lentement) doit s'appliquer quand c'est possible. On doit suivre la posologie suggérée dans la monographie de chaque produit et l'adapter aux particularités du patient (ajuster plus lentement si la personne s'est montrée sensible aux effets indésirables dans le passé) et de la situation (procéder plus rapidement au besoin, comme après un état de mal épileptique ou si l'on juge que le risque de récurrence de crise est élevé à brève échéance)<sup>9</sup>.

#### Comment ajuster la posologie d'un agent antiépileptique ?

C'est la réponse clinique qui doit dicter le choix de la dose. Chaque médicament a son propre intervalle posologique. En règle générale, si l'épilepsie est bien maîtrisée, on visera la dose minimale efficace afin de réduire le plus possible les risques d'effets indésirables. À l'opposé, en présence de crises épileptiques persistantes, on majorera la hausse jusqu'à l'atteinte d'une maîtrise complète de l'épilepsie ou jusqu'à l'apparition

**Tableau III**

### Mécanismes d'action des antiépileptiques\*

Mécanismes d'action	Antiépileptiques
Agissent sur les canaux sodiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Carbamazépine</li> <li>● Oxcarbazépine</li> <li>● Phénytoïne</li> <li>● Lamotrigine</li> <li>● Lacosamide</li> <li>● Rufinamide</li> <li>● Divalproex de sodium (faiblement)</li> </ul>
Agissent sur le récepteur GABA	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Clobazam</li> <li>● Clonazépam</li> <li>● Phénobarbital</li> <li>● Primidone</li> <li>● Stiripentol</li> <li>● Divalproex de sodium</li> </ul>
Agit sur la disponibilité du récepteur GABA	Vigabatrine
Combine plusieurs mécanismes d'action	Topiramate
Agit surtout sur les canaux calciques	Éthosuximide
Agit sur les antagonistes des récepteurs glutamatergiques AMPA	Pérampanel
Active les canaux potassiques liés au calcium	Ézogabine
Ont des mécanismes d'action imparfaitement compris	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Lévétiracétam (effet sur la protéine membranaire SV2A)</li> <li>● Gabapentine</li> <li>● Prégabaline</li> </ul>

\*Tableau des auteurs.

d'effets indésirables (dose maximale tolérable). En cas d'inefficacité de l'agent à la dose maximale tolérable, on en envisagera un autre en monothérapie<sup>9</sup>.

#### Comment procéder à un changement d'agent antiépileptique ?

En général, on recommande d'ajouter le nouvel agent antiépileptique et d'attendre l'atteinte d'une dose efficace avant de cesser le premier agent. Il arrive qu'un agent antiépileptique dont l'efficacité a été jugée insatisfaisante offre tout de même un certain degré de protection. L'autre méthode, qui consiste à arrêter l'agent antiépileptique inefficace en premier, puis à le remplacer

**Tableau IV****Effets indésirables de chaque agent<sup>8</sup>**

Carbamazépine	Hyponatrémie, leucopénie
Clobazam	Somnolence
Clonazépam	Somnolence
Divalproex de sodium	Gain pondéral, tremblements
Éthosuximide	Douleurs abdominales, nausées
Gabapentine	Gain pondéral
Lacosamide	Allongement de l'espace PR à l'EKG
Lamotrigine	Éruptions cutanées, céphalées
Lévétiracétam	Irritabilité
Oxcarbazépine	Hyponatrémie
Phénobarbital	Sédation
Phénytoïne	Hypertrophie gingivale, hyperpilosité
Primidone	Sédation
Rufinamide	Céphalées, somnolence, étourdissements, fatigue, nausées
Topiramate	Lithiases urétrales, paresthésies, perte pondérale
Vigabatrine	Constriction irréversible des champs visuels, gain pondéral

par le nouveau, entraîne une certaine période de rupture de protection associée à un risque de détérioration clinique et même de survenue d'un état de mal épileptique.

**Comment cesser un agent antiépileptique ?**

À moins d'un effet grave (ex. : allergie), le retrait d'un agent antiépileptique devrait se faire progressivement, généralement sur une période de plusieurs semaines à plusieurs mois. Habituellement, plus la dose initiale était élevée et plus la demi-vie du produit est longue plus la période de sevrage sera lente.

**Quand doit-on abandonner la monothérapie et passer à la polythérapie ?**

Il n'existe pas de réponse claire à cette question. On devrait logiquement tenter au moins deux ou trois agents

antiépileptiques en monothérapie avant de penser à en combiner plusieurs. Si une association est nécessaire, on privilégiera des agents ayant des mécanismes d'action complémentaires plutôt que redondants, comme un inhibiteur des canaux sodiques associé à une molécule agissant sur le GABA. C'est ce qu'on appelle la polythérapie rationnelle. Cela dit, il n'existe pas de données probantes soutenant la supériorité de cette approche.

**Quels sont les effets indésirables principaux des antiépileptiques ?**

Les effets indésirables communs à tous les agents antiépileptiques sont la somnolence et les étourdissements liés à la dose. Le *tableau IV* résume les effets propres à chaque agent antiépileptique<sup>8</sup>.

En décembre 2008, la Food and Drug Administration (FDA) a avisé la population d'un risque accru d'idées ou de gestes suicidaires avec la prise d'agents antiépileptiques toutes classes confondues. Cet avis controversé n'a pas été repris par Santé Canada. Toutefois, nos patients ou leurs proches l'ont sûrement appris au fil de leurs lectures sur Internet. Le sujet mérite donc d'être abordé. L'avis de la FDA ne permet pas de suggérer ni d'éviter un antiépileptique en particulier. Il faut toujours bien établir la nécessité d'un traitement par un agent antiépileptique. Dans la quasi-totalité des situations où la prescription d'un antiépileptique est requise, les avantages dépassent de loin les inconvénients liés au risque suicidaire.

Certains patients d'origine asiatique présentent une hypersensibilité à la carbamazépine pouvant entraîner une réaction allergique grave (syndrome de Stevens-Johnson). Par conséquent, Santé Canada recommande d'éviter la carbamazépine dans cette population ou de faire la recherche de l'allèle HLA-B\*1502 au préalable.

**Quelles interactions principales doit-on connaître ?****L'induction des enzymes hépatiques**

La carbamazépine, le phénobarbital, la primidone et la phénytoïne sont des inducteurs des enzymes hépatiques. Ils augmentent donc l'élimination hépatique de

**On devrait logiquement tenter au moins deux ou trois agents antiépileptiques en monothérapie avant de penser à en combiner plusieurs.**

**Repère**

certain produits, ce qui risque de causer notamment une diminution du RIN chez les patients sous warfarine et une réduction de l'efficacité des contraceptifs par voie orale ou des médicaments antirejet.

### *L'inhibition des enzymes hépatiques*

Le divalproex de sodium est un inhibiteur des enzymes hépatiques. Il réduit donc l'élimination hépatique, ce qui allonge par exemple la demi-vie de la lamotrigine de quatre fois en cas d'administration concomitante, augmentant ainsi les risques d'éruption allergique.

### *La liaison aux protéines circulantes*

Plusieurs médicaments, dont les anti-inflammatoires non stéroïdiens, causent un déplacement de la fraction libre d'une molécule par une autre qui, elle aussi, est fortement liée aux protéines plasmatiques. Cette situation occasionne des signes de surdose. Par exemple, un patient sous phénytoïne pourra développer de l'ataxie lorsqu'il prendra un AINS pour traiter une tendinite.

### *Le cas particulier de la phénytoïne*

La phénytoïne n'a pas une pharmacocinétique linéaire. Ainsi, une légère augmentation de la dose pourra causer une importante hausse des concentrations sériques. En pratique, si les concentrations plasmatiques sont dans la zone thérapeutique et que l'on doit accroître la dose, on procédera par palliers de 25 mg, et non de 100 mg.

*Vous rencontrez M<sup>me</sup> Sanschagrin et revoyez l'ensemble de la situation avec elle. Après plusieurs rencontres et échanges de courriels, vous estimez avoir répondu avec brio à la plupart de ses questions. Vous lui avez expliqué votre diagnostic et l'avez convaincue de la nécessité d'amorcer un traitement pharmacologique. Vous arrêtez votre choix sur la lamotrigine, que vous amorcez selon la posologie recommandée par le fabricant. Vous prévoyez revoir la patiente dans trois mois. Vous lui laissez vos coordonnées en cas de récurrence de crise ou d'effets indésirables. La patiente vous demande si elle doit subir des analyses sanguines de contrôle et des dosages sériques de son médicament.*

### *Quels sont les antiépileptiques dont on peut obtenir le dosage sérique ?*

La plupart des laboratoires mesurent la carbamazépine, la primidone, le phénobarbital, la phénytoïne, l'acide valproïque et l'éthosuximide. Le dosage du clo-

**Tableau V**

### **Paramètres biologiques à surveiller en fonction du choix de l'agent épileptique\***

Carbamazépine	Formule sanguine, natrémie <sup>†</sup>
Oxcarbazépine	Natrémie
Phénytoïne	Volume globulaire moyen
Acide valproïque	Plaquettes
Topiramate	Gaz veineux, chlorémie
Phénobarbital	Volume globulaire moyen

\* Tableau des auteurs. † On tolérera une natrémie supérieure à 125 mmol/l si elle est stable.

bazam, de la lamotrigine, de l'oxcarbazépine et du lévétiracétam n'est offert que par certains laboratoires.

### *Quelle est l'utilité des dosages sériques ?<sup>10</sup>*

Le dosage des antiépileptiques à intervalles réguliers n'est pas une obligation. L'intervalle thérapeutique (ou zone thérapeutique) sert à ajuster la posologie de la molécule dans sa plage d'action optimale. Cependant, chaque patient réagit différemment. Ainsi, certains patients obtiennent une bonne maîtrise avec des taux sériques légèrement sous-thérapeutiques alors que d'autres verront leurs symptômes disparaître uniquement avec des taux sériques légèrement plus élevés que la limite supérieure. C'est le suivi clinique de l'épilepsie qui doit primer dans l'évaluation de la dose requise, pas la concentration sanguine de l'agent antiépileptique.

### *À quelle fréquence doit-on obtenir des dosages ?*

Il n'existe aucune recommandation précise quant à la fréquence des dosages<sup>10</sup>. En outre, aucune vérification systématique n'est nécessaire chez un patient dont l'état est bien maîtrisé. Cependant, la mesure du taux sérique d'un antiépileptique peut être utile dans les situations suivantes :

- ⊗ L'épilepsie n'est pas bien maîtrisée et l'observance du patient est mise en doute.
- ⊗ Le patient présente des signes de surdose et vous voulez avoir la preuve que c'est en rapport avec un taux trop élevé d'un ou de plusieurs agents antiépileptiques.
- ⊗ Il faut doser les antiépileptiques pendant la grossesse pour éviter une baisse draconienne des taux sériques en lien avec le gain pondéral du troisième trimestre.

**Tableau VI****Adaptation du traitement antiépileptique aux particularités de chaque patient<sup>8</sup>**

<p><b>Patientes sous contraceptifs oraux</b></p> <p><b>Bons choix</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Lévétiacétam</li> <li>⊕ Divalproex de sodium</li> <li>⊕ Gabapentine</li> </ul> <p><b>Prudence</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Oxcarbazépine</li> <li>⊕ Topiramate</li> <li>⊕ Lamotrigine</li> </ul> <p><b>À éviter</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Carbamazépine</li> <li>⊕ Phénytoïne</li> <li>⊕ Phénobarbital</li> <li>⊕ Primidone</li> </ul>	<p><b>Occupations intellectuelles exigeantes</b></p> <p><b>Bon choix</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Lamotrigine</li> </ul> <p><b>Maladies hépatiques</b></p> <p><b>Bons choix</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Lévétiacétam</li> <li>⊕ Gabapentine</li> <li>⊕ Lacosamide</li> </ul> <p><b>Insuffisance rénale</b></p> <p><b>Prudence</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Lévétiacétam</li> <li>⊕ Gabapentine</li> <li>⊕ Lacosamide</li> </ul>	<p><b>Personnes obèses</b></p> <p><b>Bon choix</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Topiramate</li> </ul> <p><b>À éviter</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Divalproex de sodium</li> <li>⊕ Vigabatrine</li> <li>⊕ Gabapentine</li> </ul>
<p><b>Désir éventuel de grossesse</b></p> <p><b>Bons choix</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Aucun</li> </ul> <p><b>Prudence</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Lévétiacétam</li> <li>⊕ Lamotrigine</li> <li>⊕ Phénytoïne</li> <li>⊕ Carbamazépine</li> <li>⊕ Oxcarbazépine</li> <li>⊕ Gabapentine</li> </ul> <p><b>À éviter</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Divalproex de sodium</li> <li>⊕ Topiramate</li> </ul>	<p><b>Greffes (prise de médicaments antirejet)</b></p> <p><b>Bons choix</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Lévétiacétam</li> <li>⊕ Gabapentine</li> <li>⊕ Lamotrigine</li> </ul> <p><b>À éviter</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Carbamazépine</li> <li>⊕ Phénytoïne</li> <li>⊕ Phénobarbital</li> <li>⊕ Primidone</li> </ul> <p><b>Bloc auriculoventriculaire à l'ECG</b></p> <p><b>À éviter</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Lacosamide</li> </ul>	<p><b>Personnes à tendance anorexique</b></p> <p><b>À éviter</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Topiramate</li> </ul> <p><b>Antécédents de psychose ou de dépression</b></p> <p><b>Prudence</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Lévétiacétam</li> </ul> <p><b>Personnes âgées</b></p> <p><b>Bons choix</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Lamotrigine</li> <li>⊕ Lévétiacétam</li> </ul> <p><b>Prise de diurétiques</b></p> <p><b>Prudence (hyponatrémie)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Oxcarbazépine</li> <li>⊕ Carbamazépine</li> </ul>

**Quels sont les autres paramètres biologiques à surveiller ?**

Ici encore, pas de vérification systématique. En général, dès qu'un patient ne se sent pas bien (fatigue, infection, somnolence, étourdissements, nausées, troubles de concentration), on peut doser certains paramètres biologiques autres que la concentration sérique des agents antiépileptiques. En particulier, on s'intéressera aux paramètres indiqués dans le *tableau V* pour chaque agent antiépileptique.

À noter que les antiépileptiques inducteurs des enzymes hépatiques (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital) sont associés à une hausse légère de l'enzyme GGT (gamma-glutamyl transpeptidase). Il s'agit

d'un épiphénomène, et non d'un signe de toxicité hépatique. On peut donc tolérer une légère élévation en moyenne de trois fois la limite supérieure de la normale<sup>11</sup> du taux sérique de cette enzyme avec des antiépileptiques inducteurs.

Dans les situations où la maîtrise de l'épilepsie est bonne, il est d'usage courant de profiter de la visite annuelle du patient pour obtenir une formule sanguine, un ionogramme, une albuminémie (pour la mesure de la concentration corrigée en fonction de l'albumine) et des dosages sériques du ou des antiépileptiques. La mesure de la concentration corrigée de la phénytoïne ( $\mu\text{mol/l}$ ) =  $[\text{phénytoïne} (\mu\text{mol/l})] \times 42 / [\text{albumine} (\text{g/l})]$  n'est applicable que si la clairance de la créatinine est normale. Pour une clairance inférieure à 20, il faut utiliser les cal-

culateurs existants, en prenant soin de faire attention aux unités de mesure !

*M<sup>me</sup> Sanschagrin revient vous voir tel que prévu trois mois plus tard. Elle tolère bien la lamotrigine et ne signale pas d'effets indésirables. Cependant, ses taux sériques de lamotrigine sont légèrement sous le seuil de la zone thérapeutique. Vous la rassurez et gardez la dose inchangée.*

### Étape 3 : À chacun son traitement

Compte tenu du très grand choix d'agents antiépileptiques offerts, il est difficile de s'y retrouver lorsque vient le temps d'opter pour un traitement initial. Toutefois, le *tableau VI* fournit quelques suggestions qui associent des caractéristiques d'un agent aux particularités du patient<sup>8</sup>.

### Quelles sont les chances d'obtenir une parfaite maîtrise de l'épilepsie ?

En général, les chances sont bonnes. De 60 % à 70 % des patients obtiendront une bonne maîtrise par une monothérapie, 15 % auront besoin d'un traitement par plusieurs agents et 15 % souffriront d'une épilepsie plus réfractaire<sup>12</sup>.

On dit que l'épilepsie est réfractaire quand au moins deux agents antiépileptiques (dont le spectre d'action était approprié au type de crise, dont la posologie était adéquate et pour lesquels l'observance du patient était correcte) ont échoué. À ce stade, la probabilité d'une maîtrise de l'épilepsie par des médicaments devient beaucoup moins bonne.

Les patients atteints d'épilepsie réfractaire devraient être dirigés vers des neurologues œuvrant dans une clinique spécialisée dans le traitement de l'épilepsie. Les patients atteints d'épilepsie réfractaire seront des candidats à d'autres types de traitements, comme l'exérèse du foyer épileptique, une chirurgie de déconnexion, la neurostimulation du nerf vague ou une diète cétogène (enfants).

### Quand considérer un arrêt de l'agent antiépileptique ?

Il s'agit d'un sujet difficile. En général, après une période de trois à cinq ans sans crise, on devrait s'inter-

roger sur la possibilité de cesser le traitement médicamenteux. Les chances de succès seront plus grandes si l'électroencéphalogramme est normal, si l'état neurologique du patient est normal (intellect, examens de neurologie et d'imagerie). Dans le meilleur des cas, de 25 % à 40 % des patients présenteront des récurrences après l'arrêt du traitement<sup>13</sup>. Dans tous les cas, les avantages et les inconvénients devront être soupesés en fonction des particularités du patient : type d'emploi, possession d'un permis de conduire, sports pratiqués, tolérance au risque.

### Quand orienter le patient en clinique spécialisée ?

Une rencontre ou un suivi avec un neurologue spécialisé dans l'épilepsie pourra être utile lorsque le diagnostic est incertain ou que l'épilepsie s'avère résistante aux deux ou trois premiers essais médicamenteux. Également, la planification et le suivi d'une grossesse chez une femme épileptique justifiera une orientation en clinique spécialisée. De même, la décision de poursuivre un traitement antiépileptique à long terme ou de le cesser seront des raisons pertinentes pour diriger le patient en spécialité. On pourra solliciter l'avis du neurologue-épileptologue pour toute situation complexe ou ambiguë liée à la conduite automobile chez la personne épileptique. ☞

**Date de réception :** le 8 février 2013

**Date d'acceptation :** le 18 février 2013

Le D<sup>r</sup> Richard Desbiens a été conférencier pour UCB Pharma de 2009 à 2012. Le D<sup>r</sup> Martin Savard a été conférencier pour UCB Pharma en 2012-2013.

### Bibliographie

1. Association des pharmaciens du Canada. Monographie de Lyrica. *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*. Ottawa : L'Association ; 2013.
2. Fisher RS. Summary of Antiepileptic Drugs. *Epilepsy.com*. Site Internet : [www.epilepsy.com/epilepsy/newsletter/sept09/aeds](http://www.epilepsy.com/epilepsy/newsletter/sept09/aeds) (Date de consultation : le 20 février 2013).
3. Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinions 2005. *Epilepsy Behav* 2005 ; 7 (suppl. 1) : S1-S64.

**Ultimement, de 60 % à 70 % des patients obtiendront une bonne maîtrise de leur épilepsie par une monothérapie.**

**Repère**

## Summary

### **Pharmacological Treatment of Epilepsy: how to find your way.**

Mastering the pharmacological treatment of epilepsy is a considerable challenge: the number of available agents, their narrow therapeutic index and the great variability in treatment response are only some of the factors contributing to the complexity of this topic. However, a systematic and gradual approach will enable clinicians to manage this treatment. This article presents epilepsy treatment with emphasis on treatment initiation and adjustment, and the individualization of therapy based on the patient's particular characteristics.

4. French JA, Kanner AM, Bautista J et coll. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset Epilepsy. *Neurology* 2004; 62 (8) : 1252-60.
5. Brodie MJ, Chadwick DW, Anhut H et coll. Gabapentin Study Group 945-212. Gabapentin versus lamotrigine monotherapy: a double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43 (9) : 993-1000.
6. Marson G, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et coll. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369 (9566) : 1000-15.
7. Marson G, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et coll. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369 (9566) : 1016-26.
8. Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS et coll. *Antiepileptic Drugs*. 5<sup>e</sup> éd. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphie; 2002. 968 p.
9. Faught E. Monotherapy in adults and elderly persons. *Neurology* 2007; 69 (24 suppl. 3) : S3-S9.
10. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF et coll. 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.
11. Keeffe EB, Sunderland MC, Gabourel JD. Serum gamma-glutamyl transpeptidase activity in patients receiving chronic phenytoin therapy. *Dig Dis Sci* 1986; 31 (10) : 1056-61.
12. Neligan A, Sander JW. The prognosis of epilepsy. Chap. 36. Epilepsy 2011. *Epilepsy Society*. Site Internet : [www.epilepsysociety.org.uk/For\\_professionals/Articles/Outcome](http://www.epilepsysociety.org.uk/For_professionals/Articles/Outcome) (Date de consultation : avril 2013).
13. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW et coll. Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study. *Epilepsia* 1997; 38 (1) : 31-46.