



## Actualités thérapeutiques dans l'épilepsie

Pascal Masnou (AIHP 1981)  
PH, service de Neurologie- Hôpital Bicêtre, GHU Sud

Le 21<sup>ème</sup> siècle a vu augmenter le nombre des traitements antiépileptiques de façon considérable. Seulement 4 médicaments anti-épileptiques existaient avant 1960. Actuellement plus d'une dizaine de nouveaux médicaments anti-épileptiques sont à notre disposition.

Les molécules d'ancienne génération sont représentées par le phénobarbital et la phénytoïne, les molécules de deuxième génération regroupent la carbamazépine et le valproate de sodium, les molécules les plus récentes : felbamate, gabapentine, lacosamide, lamotrigine, lévétiracetam, oxcarbazépine, pregabalin, topiramate, vigabatrin, zonisamide sont dites de troisième génération.

Le développement de ces nouvelles molécules est le résultat de l'amélioration de la compréhension des mécanismes de l'épilepsie permettant la création de médicament ayant un mécanisme d'action ciblé. La plupart des traitements anti-épileptiques modulent les canaux ioniques (Na<sup>+</sup>, Ca<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>) dont l'ouverture a un effet excitateur ou inhibiteur. Certains modulent la libération de neurotransmetteurs excitateurs (glutamate) ou inhibiteurs (GABA). En réalité, le mécanisme d'action précis de chaque anticonvulsivant reste à élucider dans la plupart des cas.

L'expérience a pu montrer que les études de développement de ces nouvelles molécules, bien que leurs méthodologies aient été sensiblement améliorées, ont encore de gros défauts :

**1-** Un effet secondaire grave avec une incidence relativement faible mais significatif, peut n'être dépisté qu'après plusieurs années d'utilisation du produit. Ceci a pu s'observer par exemple avec le vigabatrin qui peut entraîner des rétrécissements concentriques du champ visuel.

**2 -** Le spectre d'activité et le niveau d'efficacité réels du médicament

ne sont le plus souvent pas bien établis avant la commercialisation.

**3 -** Pour des raisons de plus grande simplicité de procédure, le développement initial de nouvelle molécule est réalisé le plus souvent d'abord chez l'adulte. Ce n'est que très récemment que l'on s'attache plus à tenir compte des spécificités syndromiques de l'enfant (obtention de l'AMM pour le rufinamide dans le syndrome de Lennox-Gastaut).

**4 -** L'intérêt pratique des nouveaux médicaments anti-épileptiques n'est pas toujours bien établi au début de la commercialisation. Les éventuelles interactions entre les nouvelles molécules peuvent n'être évoquées qu'à partir de données pharmacologiques théoriques (pourcentage de fixation sur les protéines plasmatiques, phénomènes d'induction ou d'inhibition métabolique). Ceci ne permet pas d'exclure des phénomènes délétères (ou positifs) de potentialisation possible par des mécanismes d'action non encore identifiés. Le bénéfice coût/efficacité devrait aussi devenir une préoccupation prioritaire. Tous les nouveaux traitements sont très nettement plus coûteux.

**5 -** Chez le sujet âgé, les avantages éventuels de ces nouvelles molécules ne sont pas connus dans la majorité des cas. Ceci est pourtant crucial sur le plan pratique car les besoins dans cette indication sont aussi importants que chez l'enfant.

### Indications

Depuis des années on sait que le choix des médicaments anticonvulsivants dépend de plusieurs facteurs : L'âge, le contexte socio-économique, les médicaments associés (interactions métaboliques, induction ou inhibition métabolique, phénomènes de compétition de fixation protéique plasmatique) et surtout le syndrome épileptique (étiologie et type des crises).

## Les épilepsies générales

Le valproate de sodium devrait être logiquement privilégié en cas d'épilepsie généralisée en dehors de situations particulières. En cas d'intolérance avérée ou d'inefficacité, un certain nombre d'alternatives existe.

La lamotrigine peut être utilisée en monothérapie en première ou deuxième intention. On a tendance à la privilégier chez la femme jeune compte tenu du caractère particulièrement tératogène du valproate à des doses supérieures à 1000mg/j (il multiplie le risque de base de 4 à 6). Il a été constaté par ailleurs que les enfants exposés in utero au valproate ont une diminution significative de leur QI verbal.

La lamotrigine est d'utilisation un peu délicate. Une augmentation posologique progressive est indispensable mais retarde l'obtention de la dose théoriquement efficace. La titration progressive permet de réduire les risques d'allergies graves pouvant survenir surtout chez l'enfant et en cas d'association au valproate de sodium. Il a été remarqué que la lamotrigine peut aggraver certaines épilepsies généralisées (accentuations de myoclonies dans un certain nombre de cas d'épilepsie myoclonique juvénile). La bithérapie valproate de sodium à petites doses et lamotrigine a un intérêt indiscutable chez certains patients.

Le lévéticétam est actif sur les myoclonies et les crises tonico-cloniques et peut être utilisé en première intention. Son niveau d'efficacité sur les crises tonico-cloniques par rapport aux autres traitements de dernière génération reste à évaluer. Son utilisation est simple et son profil de tolérance bon.

Le topiramate est actif sur les crises généralisées. Mais le profil de tolérance avec possibilité d'effets secondaires le place en monothérapie de deuxième intention après échec d'un traitement antérieur. L'augmentation de la posologie doit être prudente avec une dose cible le plus souvent très inférieure à celle initialement préconisée dans l'AMM.

Bien que ces nouveaux traitements soient maintenant à notre disposition, il existe encore des épilepsies généralisées qui restent réfractaires dans environ 20% des cas. Les crises persistent malgré des polythérapies. Dans ces cas il est impératif de vérifier qu'il n'existe pas dans ces situations de médications multiples, une molécule potentiellement aggravante.

## Les épilepsies partielles

Plusieurs molécules actives sur les crises partielles sont disponibles : la lamotrigine, le levetiracetam, la gabapentine, l'oxcarbazépine, le prébégalin, le topiramate. La lacosamide et le zonisamide qui n'ont reçu leur AMM que plus récemment ne sont utilisables actuellement qu'en complément d'un traitement anticonvulsivant antérieur lorsque celui-ci est jugé pas assez efficace

## Comparaisons

Les éléments disponibles mais nécessaires pour permettre de comparer véritablement l'intérêt de ces nouvelles molécules entre elles ou avec les médicaments conventionnels sont insuffisants.

## Comparaison des nouvelles molécules entre elles

L'analyse globale des données montre que le taux de répondeurs (nombre de malades traités ayant une réduction égale ou supérieure à 50% du nombre de leurs crises) se situe entre 12 et 30% pour les nouvelles molécules anti-épileptiques. Les meilleurs résultats, s'observent avec le topiramate, l'oxcarbazépine et le lévétiracetam. En réalité ces données sont discutables car les populations étudiées et les méthodologies des essais cliniques sont hétérogènes. Les comparaisons en monothérapie seraient intéressantes mais les données actuelles sont actuellement insuffisantes.

## Comparaison entre les nouvelles molécules anti-épileptiques et les médicaments anti-épileptiques conventionnels

Quelques trop rares études ont été réalisées rendant la pertinence des résultats peut être contestable. Les études les plus utiles sont les comparaisons des traitements en monothérapie mais les résultats doivent être interprétés avec prudence. Ainsi l'oxcarbazépine serait aussi efficace mais mieux tolérée que la carbamazépine. La lamotrigine aurait une efficacité supérieure à la carbamazépine ou la phénytoïne avec une meilleure tolérance. La gabapentine est considérée comme moins efficace mais est mieux tolérée que la carbamazépine. L'oxcarbazépine a la même efficacité que la phénytoïne avec moins d'effets secondaires. Le lévétiracetam serait aussi efficace que la carbamazépine. Deux études réalisées chez le sujet de plus de 65 ans laissent penser que la lamotrigine aurait un intérêt supérieur à celui de la carbamazépine.

De nombreuses et nouvelles stratégies thérapeutiques médicamenteuses sont apparues depuis 1990. Les nouveaux traitements ont un intérêt indiscutable, peut être plus marqué dans les épilepsies généralisées que dans les épilepsies partielles mais ceci reste à démontrer. Ces nouvelles molécules ont un profil pharmacologique de tolérance plus approprié à la pathologie.

Les nouveaux traitements anti-épileptiques viennent compléter l'arsenal thérapeutique sans le remplacer totalement. En effet il est logique (ou serait logique) de continuer à débiter en première ligne les traitements de deuxième génération sauf situation bien spécifique, dans l'attente d'études plus approfondies permettant d'affirmer une supériorité incontestable des nouvelles molécules de troisième génération. Il faut en effet tenir compte du rapport coût-efficacité, car le prix des nouvelles molécules est nettement plus cher. Il faut aussi considérer que les risques et la sévérité possible des effets secondaires à court mais aussi à long terme ne sont pas totalement connus.

Malgré l'arrivée des nouvelles molécules, il existe toujours des épilepsies dites pharmaco-résistantes dans 20 à 30% des cas. Dans ces cas il est impératif d'évaluer les possibilités de traitement chirurgical conduit dans les centres spécialisés avec possibilité d'enregistrement EEG-video prolongé et d'imageries cérébrales fonctionnelles.