

**MEMOIRE  
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES  
DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

**Soutenu publiquement le 25 Septembre 2015  
Par Mlle Sandrine Bergeron**

**Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990  
tient lieu de**

**THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

**EPILEPSIE PHARMACORESISTANTE : VERS UNE PRISE EN CHARGE  
PERSONNALISEE ET MULTIDISCIPLINAIRE  
ANALYSE PRELIMINAIRE DES DONNEES DE L'ETUDE RESISTANT**

---

**Thèse encadrée par le Pr. David Devos et le Dr. Sophie Gautier**

**Membres du jury :**

**Président :**

**M. le Professeur Pascal ODOU**

Professeur des Universités en pharmacie galénique, Faculté des Sciences  
Pharmaceutiques et Biologiques de Lille 2, Université de Lille 2  
Pharmacien Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille

**Assesseurs :**

**M. le Professeur David DEVOS**

Professeur des Universités en pharmacologie médicale, Faculté de Médecine de Lille 2,  
Université de Lille 2  
Médecin Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille

**M. le Professeur Jean-Marc CHILLON**

Professeur des Universités en pharmacologie clinique, Faculté des Sciences  
Pharmaceutiques et Biologiques d'Amiens, Université de Picardie Jules Verne à Amiens  
Pharmacien Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

**M. le Docteur Antoine LEFEBVRE**

Pharmacien Hospitalier, Centre hospitalier de Saint-Philibert



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille



3. rue du Professeur Laquesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

### Université Lille 2 – Droit et Santé

<u>Président :</u>	<u>Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE</u>
<u>Vice-présidents :</u>	<u>Professeur Alain DUROCHER</u>
	<u>Professeur Régis BORDET</u>
	<u>Professeur Eric KERCKHOVE</u>
	<u>Professeur Eric BOULANGER</u>
	<u>Professeur Frédéric LOBEZ</u>
	<u>Professeur Damien CUNY</u>
	<u>Professeur Benoit DEPREZ</u>
	<u>Professeur Murielle GARCIN</u>
	<u>Monsieur Pierre RAVAUX</u>
	<u>Monsieur Larbi AIT-HENNANI</u>
	<u>Monsieur Antoine HENRY</u>
<u>Directeur Général des Services :</u>	<u>Monsieur Pierre-Marie ROBERT</u>

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

<u>Doyen :</u>	<u>Professeur Damien CUNY</u>
<u>Vice-Doyen, 1<sup>er</sup> assesseur :</u>	<u>Professeur Bertrand DECAUDIN</u>
<u>Assesseur en charge de la pédagogie</u>	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
<u>Chef des services administratifs :</u>	<u>Monsieur Cyrille PORTA</u>

### **Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers**

<b>Civ.</b>	<b>NOM</b>	<b>Prénom</b>	<b>Laboratoire</b>
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

## Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIÈRE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M.	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

## Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maitres de Conférences

<u>C.v.</u>	<u>NOM</u>	<u>Prénom</u>	<u>Laboratoire</u>
Mme	<u>AGOURIDAS</u>	<u>Laurence</u>	<u>Chimie thérapeutique 2</u>
Mme	<u>ALIOUAT</u>	<u>Cécile Marie</u>	<u>Parasitologie (90%)</u>
M.	<u>ANTHERIEU</u>	<u>Sébastien</u>	<u>Toxicologie</u>
Mme	<u>AUMERCIER</u>	<u>Pierrette</u>	<u>Biochimie</u>
Mme	<u>BANTUBUNGI</u>	<u>Kadiombo</u>	<u>Biologie cellulaire</u>
Mme	<u>BARTHELEMY</u>	<u>Christine</u>	<u>Pharmacie Galénique</u>
Mme	<u>BEHRA</u>	<u>Josette</u>	<u>Bactériologie</u>
M.	<u>BELARBI</u>	<u>Karim</u>	<u>Pharmacologie</u>
M.	<u>BERTHET</u>	<u>Jérôme</u>	<u>Physique</u>
M.	<u>BERTIN</u>	<u>Benjamin</u>	<u>Immunologie</u>
M.	<u>BLANCHEMAIN</u>	<u>Nicolas</u>	<u>Pharmacotechnie industrielle</u>
M.	<u>BOCHU</u>	<u>Christophe</u>	<u>Physique</u>
M.	<u>BRIAND</u>	<u>Olivier</u>	<u>Biochimie</u>
Mme	<u>CACHERA</u>	<u>Claude</u>	<u>Biochimie</u>
M.	<u>CARNOY</u>	<u>Christophe</u>	<u>Immunologie</u>
Mme	<u>CARON</u>	<u>Sandrine</u>	<u>Biologie cellulaire (80%)</u>
Mme	<u>CHABÉ</u>	<u>Magali</u>	<u>Parasitologie (80%)</u>
Mme	<u>CHARTON</u>	<u>Julie</u>	<u>Chimie Organique (80%)</u>
M.	<u>CHEVALIER</u>	<u>Dany</u>	<u>Toxicologie</u>
M.	<u>COCHELARD</u>	<u>Dominique</u>	<u>Biomathématiques</u>
Mme	<u>DANEL</u>	<u>Cécile</u>	<u>Chimie Analytique</u>
Mme	<u>DEMANCHE</u>	<u>Christine</u>	<u>Parasitologie (80%)</u>
Mme	<u>DEMARQUILLY</u>	<u>Catherine</u>	<u>Biomathématiques</u>
Mme	<u>DUMONT</u>	<u>Julie</u>	<u>Biologie cellulaire</u>
M.	<u>FARCE</u>	<u>Amaury</u>	<u>Chimie Thérapeutique 2</u>
Mme	<u>FLIPO</u>	<u>Marion</u>	<u>Chimie Organique</u>
Mme	<u>FOULON</u>	<u>Catherine</u>	<u>Chimie Analytique</u>
M.	<u>GELEZ</u>	<u>Philippe</u>	<u>Biomathématiques</u>
M.	<u>GERVOIS</u>	<u>Philippe</u>	<u>Biochimie</u>
Mme	<u>GRAVE</u>	<u>Béatrice</u>	<u>Toxicologie</u>
Mme	<u>GROSS</u>	<u>Barbara</u>	<u>Biochimie</u>
Mme	<u>HAMOUDI</u>	<u>Chérifa Mounira</u>	<u>Pharmacotechnie industrielle</u>
Mme	<u>HANNOTHIAUX</u>	<u>Marie-Hélène</u>	<u>Toxicologie</u>
Mme	<u>HELLEBOID</u>	<u>Audrey</u>	<u>Physiologie</u>
M.	<u>HERMANN</u>	<u>Emmanuel</u>	<u>Immunologie</u>
Mme	<u>HOUSSIN-THUILLIER</u>	<u>Pascale</u>	<u>Hématologie</u>
M.	<u>KAMBIA</u>	<u>Kpakpaga Nicolas</u>	<u>Pharmacologie</u>
M.	<u>KARROUT</u>	<u>Youness</u>	<u>Pharmacotechnie Industrielle</u>
Mme	<u>LALLOYER</u>	<u>Fanny</u>	<u>Biochimie</u>
M.	<u>LEBEGUE</u>	<u>Nicolas</u>	<u>Chimie thérapeutique 1</u>
Mme	<u>LECOEUR</u>	<u>Marie</u>	<u>Chimie Analytique</u>
Mme	<u>LIPKA</u>	<u>Emmanuelle</u>	<u>Chimie Analytique</u>
Mme	<u>MARTIN</u>	<u>Françoise</u>	<u>Physiologie</u>
M.	<u>MOREAU</u>	<u>Pierre Arthur</u>	<u>Sciences végétales et fongiques</u>
Mme	<u>MUSCHERT</u>	<u>Susanne</u>	<u>Pharmacotechnie industrielle</u>
Mme	<u>NEUT</u>	<u>Christel</u>	<u>Bactériologie</u>
Mme	<u>NIKASINOVIC</u>	<u>Lydia</u>	<u>Toxicologie</u>
Mme	<u>PINÇON</u>	<u>Claire</u>	<u>Biomathématiques</u>
M.	<u>PIVA</u>	<u>Frank</u>	<u>Biochimie</u>
Mme	<u>PLATEL</u>	<u>Anne</u>	<u>Toxicologie</u>
M.	<u>RAVAUX</u>	<u>Pierre</u>	<u>Biomathématiques</u>
Mme	<u>RIVIERE</u>	<u>Céline</u>	<u>Pharmacognosie</u>
Mme	<u>ROGER</u>	<u>Nadine</u>	<u>Immunologie</u>
M.	<u>ROUMY</u>	<u>Vincent</u>	<u>Pharmacognosie</u>

Mme	<u>SEBTI</u>	<u>Yasmine</u>	<u>Biochimie</u>
Mme	<u>SIEPMANN</u>	<u>Florence</u>	<u>Pharmacotechnie Industrielle</u>
Mme	<u>SINGER</u>	<u>Elisabeth</u>	<u>Bactériologie</u>
Mme	<u>STANDAERT</u>	<u>Annie</u>	<u>Parasitologie</u>
M.	<u>TAGZIRT</u>	<u>Madjid</u>	<u>Hématologie</u>
M.	<u>WELTI</u>	<u>Stéphane</u>	<u>Sciences végétales et fongiques</u>
M.	<u>YOUS</u>	<u>Saïd</u>	<u>Chimie Thérapeutique 1</u>
M.	<u>ZITOUNI</u>	<u>Djamel</u>	<u>Biomathématiques</u>
M.	<u>FURMAN</u>	<u>Christophe</u>	<u>Pharmacobiochimie (ICPAL)</u>
Mme	<u>GOOSSENS</u>	<u>Laurence</u>	<u>Chimie Organique (ICPAL)</u>

### Professeurs Agrégés

<u>Civ.</u>	<u>NOM</u>	<u>Prénom</u>	<u>Laboratoire</u>
Mme	<u>MAYES</u>	<u>Martine</u>	<u>Anglais</u>
M.	<u>MORGENROTH</u>	<u>Thomas</u>	<u>Droit et déontologie pharmaceutique</u>

### Professeurs Certifiés

<u>Civ.</u>	<u>NOM</u>	<u>Prénom</u>	<u>Laboratoire</u>
M.	<u>HUGES</u>	<u>Dominique</u>	<u>Anglais</u>
Mlle	<u>FAUQUANT</u>	<u>Soline</u>	<u>Anglais</u>
M.	<u>OSTYN</u>	<u>Gaël</u>	<u>Anglais</u>

### Professeur Associé - mi-temps

<u>Civ.</u>	<u>NOM</u>	<u>Prénom</u>	<u>Laboratoire</u>
M.	<u>DHANANI</u>	<u>Alban</u>	<u>Droit et déontologie pharmaceutique</u>

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

<u>Civ.</u>	<u>NOM</u>	<u>Prénom</u>	<u>Laboratoire</u>
Mme	<u>BERTOUX</u>	<u>Elisabeth</u>	<u>Pharmacie Clinique - Biomathématiques</u>
M.	<u>BRICOTEAU</u>	<u>Didier</u>	<u>Biomathématiques</u>
M.	<u>FIEVET</u>	<u>Pierre</u>	<u>Information Médicale</u>
M.	<u>FRIMAT</u>	<u>Bruno</u>	<u>Pharmacie Clinique</u>
M.	<u>MASCAUT</u>	<u>Daniel</u>	<u>Pharmacie Clinique</u>
M.	<u>WATRELOS</u>	<u>Michel</u>	<u>Droit et déontologie pharmaceutique</u>
M.	<u>ZANETTI</u>	<u>Sébastien</u>	<u>Biomathématiques</u>

### AHU

<u>Civ.</u>	<u>NOM</u>	<u>Prénom</u>	<u>Laboratoire</u>
Mme	<u>DROUET</u>	<u>Maryline</u>	<u>Pharmacie Galénique</u>
Mme	<u>GENAY</u>	<u>Stéphanie</u>	<u>Pharmacie Galénique</u>

**Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille**



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## **REMERCIEMENTS**

### **Monsieur le Professeur Pascal ODOU,**

Je suis sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail et en présidant ce jury de mémoire. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

### **Monsieur le Professeur David DEVOS,**

Pour m'avoir fait l'honneur de suivre ce sujet de thèse et d'avoir accepté de le juger ;  
Pour m'avoir permis de travailler sur cette étude et m'avoir fait confiance  
Un grand merci.

### **Madame le Docteur Sophie GAUTIER,**

Pour ta patience, ton soutien, tes conseils, ton optimisme ;  
Pour ta présence à chaque fois que cela est nécessaire.  
Pour m'avoir guidée dans ce travail et pour me permettre d'apprendre à tes côtés.  
Pour tout cela, un immense merci et toute ma reconnaissance

### **Monsieur le Professeur Jean-Marc CHILLON,**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et ma considération la plus grande.

### **Monsieur le Docteur Antoine LEFEBVRE,**

Pour me faire l'honneur de juger ce travail. Je suis très heureuse et très honorée de te compter parmi les membres de ce jury. Ta présence me touche tout particulièrement.

### **Monsieur le Professeur Régis BORDET,**

Pour m'avoir fait l'honneur de m'accueillir au sein du Département de Pharmacologie Médicale, pour vos conseils toujours empreints d'expérience et de bienveillance.  
Soyez assuré de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

### **Monsieur le Professeur Jacques CARON,**

Pour avoir eu la chance de travailler à vos côtés, pour vos encouragements,  
Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de mes sincères remerciements.

### **Madame le Professeur Delphine ALLORGE, Messieurs les Docteurs Bodale DJOBO et Benjamin HENNART et Monsieur Jérémy THOMAS,**

Pour votre accueil dans l'UF de toxicologie, votre patience, vos conseils, votre aide et votre écoute, soyez tous assurés de toute ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.

### **Monsieur le Professeur Philippe DERAMBURE, Madame le Docteur Christine MONPEURT, Messieurs les Docteurs William SZURHAJ, Maxime CHOCHOI et Arnaud DELVAL,**

Merci de m'avoir accueillie dans le service de Neurophysiologie Clinique ;  
Pour vos lumières et vos conseils, je vous présente toute ma gratitude et mes remerciements.

### **A ma famille,**

Mes parents sans qui je n'aurais pas pu m'engager dans ces études, pour leur soutien depuis toutes ces années. Merci d'être toujours là pour moi, j'espère être à la hauteur de tous vos efforts, vos sacrifices et vos encouragements.

Gary, pour sa patience et son soutien au quotidien, rien de ce qui a été accompli ces dernières années n'aurait été possible sans toi. Merci de rester solide et droit, celui sur qui je peux toujours m'appuyer.

Mon frère, merci d'avoir poussé la chansonnette maintes fois pour moi, en plus d'être drôle c'était toujours juste !

A ma grand-mère, pomponette, pleine de vie malgré les difficultés, tu as encore beaucoup à m'apprendre.

Hermin, pour sa joie de vivre et sa force de caractère, tes messages et ton soutien m'ont énormément touchée.

A vous tous qui m'entourez, un immense merci et tout mon amour.

A ceux qui ne sont plus là mais qui m'accompagnent, mon arrière grand-mère Gabrielle et Francis.

### **A mes amis,**

Aux plus vieilles d'abord ! Nadira et Nisa, 15 ans que nous partageons tout, les moments de bonheur et les autres... où l'on en bave. Malgré la distance (pas si grande tout de même) rien n'a changé. Merci pour votre soutien, votre présence et nos fous-rires. Je suis heureuse que vous soyez avec moi aujourd'hui.

A Fabienne, exceptionnelle tout au long de ces années d'internat. Merci de m'avoir accueillie, d'avoir été ma confidente, de m'avoir apporté ton soutien sans faille, tes encouragements, bref, d'être pour moi une amie très chère.

Quand tu auras pris un peu de bouteille je t'offrirai une boisson fraîche ma belle... !

Perrine, Hubert, Naïs, nos escapades « au canard » et les périples dans des contrées plus ou moins lointaines. Merci les amis pour ces beaux moments.

A Sarah, pour ton courage, ta bonne humeur, ton soutien. Merci d'être là et de me rebooster quand il le faut ! Séphora aura raison de nous...

Julie et Morgane, nos heures passées en salle verte, nos bavardages, nos craquages (il doit bien rester un protocole expérimental d'étude de dissolution d'une certaine forme galénique qui traîne...). Merci pour ces moments et pour votre soutien.

A celles avec qui je partage le quotidien, le bureau, les biscottes, les apéros, les moments de détresse et les fous-rires, un énorme merci :

Julie (ces deux points sont pour toi !), pour ton écoute, ton aide, tes conseils, nos divagations de tous ordres et notre future hygiène de vie irréprochable.

Yao, pour avoir été très présente auprès de moi et de nos souris, pour tes conseils, ton aide précieuse, nos duo vocaux improbables lors des séances de chirurgie (heureusement que les souris sont sous anesthésie...).

Aude, pour ton aide, ta gentillesse et ta bonne humeur (un arbre à SA...?!).

Kelly, pour tes crouchs et ton soutien.

A la fine équipe qui embellit, entre autres, les pauses déjeuner : Nadine, Jackie, Marion, Coralie et Aurélie, merci à toutes pour vos encouragements.

Claire, merci pour ton aide.

A tous les membres du laboratoire de pharmacologie médicale et du CRPV, apprendre et travailler à vos côtés est un plaisir. Merci de m'avoir accueillie parmi vous : Cricri (mon petit pépère), Thavarak (merci pour ton aide, tes lumières et tes nems de pâques en été qui m'ont apporté un vrai réconfort), JC (mais si, je suis Batman), Charlotte, Maud, Michèle, Cédrick, Flore, Bruce, Aurélie, Floflo, Nico, Laura, Vincent, Olivier, Dominique, Bérangère, Amélie, Johana (merci d'avoir été attentive et merci pour ton aide), Marine, Louise, Joëlle, Sylvie, Anne-Sylvie, Sophie, David.

Enfin, mes derniers remerciements vont à ceux qui ont marqué mon parcours : le Dr. Didier Borderie, Hervé, Fred, Mathilde, Bruno, Christine, Mel, Caro, Morgane, les drôles de dames de Béthune, les Dr. Catherine Laffont, Catherine Senis, Catherine Floret et Carine Gransard.

## Liste des abréviations :

EEG : électro-encéphalogramme

GABA : acide gamma amino butyrique

ILAE : International League Against Epilepsy

AVC : accident vasculaire cérébral

AE : antiépileptique

EI : effets indésirables

IAM : interactions médicamenteuses

PK : pharmacocinétique

PG : pharmacogénétique

PD : pharmacodynamie

PR : pharmaco-résistant

Pgp : glycoprotéine P

SNP : single nucleotide polymorphism

PCR : réaction de polymérisation en chaîne

UGT : uridine di phosphate glucuronyltransférase

CGI : clinical global impression

ARC : attaché de recherche clinique

## Table des matières

I.	INTRODUCTION.....	12
A.	Épilepsie.....	12
1.	Données épidémiologiques.....	12
2.	Physiopathologie : de l'épileptogénèse à la crise épileptique.....	13
3.	Classification des épilepsies.....	13
4.	Définition clinique opérationnelle de l'épilepsie selon le rapport officiel de l'ILAE paru en 2014.....	15
B.	Traitements antiépileptiques.....	16
1.	Mécanismes d'action des antiépileptiques.....	17
2.	Spectre d'efficacité des antiépileptiques.....	19
3.	Principaux effets indésirables des antiépileptiques.....	19
4.	Choix du traitement : quand, comment ?.....	22
C.	La pharmaco-résistance.....	22
1.	Épidémiologie.....	22
2.	Mécanismes responsables de la pharmaco-résistance : principales hypothèses.....	23
3.	Définition clinique de la pharmaco-résistance : proposition de l'ILAE (2010).....	25
D.	Prise en charge personnalisée dans l'épilepsie et implication de la pharmacogénétique.....	26
1.	Définitions et objectifs.....	26
2.	Cas de l'épilepsie.....	28
E.	Objectifs du travail de thèse.....	29
II.	METHODOLOGIE.....	30
A.	Présentation de l'étude RESISTANT.....	30
B.	Recueil des données.....	32
1.	Recueil des données cliniques.....	32
2.	Données pharmacocinétiques : dosages plasmatiques des AE.....	33
3.	Données pharmacogénétiques : polymorphisme C3435T du gène ABCB1.....	34
4.	Analyse des données.....	34
C.	Contribution personnelle à l'étude.....	35

III.	RESULTATS .....	36
A.	Données cliniques .....	36
1.	Population à l'inclusion .....	36
2.	Efficacité / Tolérance .....	39
B.	Données pharmacocinétiques pour les molécules d'intérêt .....	43
1.	Lévétiracétam .....	44
2.	Lacosamide .....	45
3.	Eslicarbazépine .....	45
4.	Pérampanel .....	46
C.	Données pharmacogénétiques : polymorphisme C3435T du gène ABCB1 .....	47
IV.	DISCUSSION .....	49
V.	CONCLUSION .....	56
VI.	ANNEXES .....	57
VII.	BIBLIOGRAPHIE .....	67

# I. INTRODUCTION

## A. Épilepsie

L'épilepsie est une maladie neurologique, complexe et multifactorielle avec des étiologies et des manifestations variées, c'est pourquoi il convient de parler de syndromes épileptiques plutôt que d'épilepsie. Cette maladie est définie par une prédisposition cérébrale à générer, de manière spontanée et récurrente, des crises épileptiques. Ces crises résultent du fonctionnement anormal d'une population de neurones qui sont à l'origine de décharges électriques paroxystiques et hyper synchrones. Ces réseaux de neurones ayant une activité anormale se situent le plus souvent dans le cortex, et, selon la localisation de la décharge, l'expression clinique de la crise varie. Dans les cerveaux épileptiques, il existe un déséquilibre de la balance entre les systèmes neuronaux inhibiteurs et excitateurs.

### 1. Données épidémiologiques

Une étude sur des données épidémiologiques obtenues grâce à différents travaux réalisés dans plusieurs pays européens rapporte une prévalence de 6/1000 soit 3,1 millions de personnes avec une épilepsie active en Europe et un taux d'incidence de 50 – 55 pour 100000 soit 311000 nouveaux cas par an (1).

Âge	Prévalence (pour 1000)	Incidence (pour 100000)
Enfants / Ados	4,5 – 5	70
20 – 64 ans	6	30
65 ans	≈7	100

Tableau 1 : Prévalence et incidence de l'épilepsie en fonction de la tranche d'âge (1)

L'épilepsie affecte environ 1% de la population générale soit 500000 à 600000 personnes en France (2), dont 90000 enfants, 300000 adultes rencontrant des difficultés d'insertion socioprofessionnelle, et plus de 100000 personnes âgées dont la maladie épileptique accroît la dépendance. Le coût annuel lié à l'épilepsie est estimé à 3,5 milliards d'euros (3). Par ailleurs, un rapport de l'O.M.S. de mars 2001 montre une surmortalité importante liée à l'épilepsie avec 33000 décès par an en Europe (3).

Enfin, l'épilepsie est souvent associée à des comorbidités considérables : accidents (chutes, noyades...), dépression, anxiété, taux élevé de suicide, troubles cognitifs (4). La prise en charge des patients épileptiques représente donc un enjeu de santé publique majeur.

## **2. Physiopathologie : de l'épileptogénèse à la crise épileptique**

### **a) L'épileptogénèse**

L'épileptogénèse est l'ensemble des processus et mécanismes qui participent à la réorganisation de circuits neuronaux entraînant des modifications, qui, chez certains patients aboutissent à la construction d'un cerveau épileptique (5). Les mécanismes impliqués sont complexes et encore explorés. Certains sont présentés en annexe 1.

### **b) Physiopathologie de la crise**

Les syndromes épileptiques sont caractérisés par la survenue chronique de crises épileptiques qui sont caractérisées par une activité électrique anormale des neurones corticaux. De façon très schématique, cette hyperexcitabilité neuronale peut être due:

- À un excès des mécanismes excitateurs : augmentation de l'excitabilité intrinsèque des neurones, augmentation de la neurotransmission excitatrice glutamatergique.
- À une diminution des mécanismes inhibiteurs, essentiellement du système GABAergique.
- Aux deux phénomènes.

## **3. Classification des épilepsies**

Il existe une grande diversité des tableaux épileptiques. Cette hétérogénéité conduit à ne pas parler de « l'épilepsie » mais « des épilepsies » ou « syndromes épileptiques ».

Cette diversité se manifeste à différents niveaux :

- Les étiologies
- Le type et la fréquence des crises
- Les manifestations cliniques durant les crises
- Les tracés EEG (électro encéphalogramme)
- L'âge de survenue

- Les comorbidités associées
- L'évolution du statut cognitif et développemental
- La réponse au traitement pharmacologique

Il y a plusieurs approches permettant d'organiser et de classer les syndromes épileptiques :

**a) Selon des données « topographiques » et cliniques des crises**

On distingue alors les épilepsies focales ou partielles des épilepsies généralisées et au sein de ces deux grandes catégories, les manifestations cliniques permettent de différencier des sous catégories qui sont représentées dans les tableaux suivants :

Classification des crises
<b>Crises généralisées:</b> → Tonico-cloniques → Absences : typiques, atypiques, avec caractéristiques particulières (myocloniques, avec myoclonie palpébrale) → Myocloniques → Cloniques → Toniques → Atoniques
<b>Crises focales</b>
<b>Inconnues :</b> → Spasmes épileptiques

Descripteurs des crises focales en fonction du degré du déficit durant la crise
<b>Sans altération de la conscience :</b> - Avec des symptômes moteurs ou végétatifs (crises partielles simples) - Uniquement phénomènes sensoriels subjectifs ou psychiques (aura)
<b>Avec altération de l'état de conscience</b> (crises partielles complexes)
<b>Evoluant vers une crise bilatérale, convulsive</b> (crise secondairement généralisée)

Tableaux 2 et 3 : Classification des crises et descripteurs des crises focales d'après le rapport de l'ILAE sur la classification et la terminologie (6)

Selon le rapport de la commission de L'I.L.A.E (International League Against Epilepsy) sur la classification et la terminologie de 2010, (6) :

- Les crises épileptiques focales débutent au sein de réseaux limités à un seul hémisphère et peuvent impliquer un secteur très localisé ou plus large. Le point de départ de la crise est identique d'une crise à l'autre.
- Les crises épileptiques généralisées débutent à un endroit et impliquent rapidement des réseaux distribués de façon bilatérale. Le point d'origine et la latéralisation ne sont pas toujours identiques d'une crise à l'autre.

## b) Selon l'étiologie

Cette classification fait la distinction entre les épilepsies idiopathiques, symptomatiques et cryptogéniques. La nouvelle classification de 2010 (6) recommande l'utilisation des termes « Génétique », « Structurale/métabolique » et « cause inconnue » respectivement à la place des trois termes précédemment cités et définit ces épilepsies de la façon suivante :

- **Les épilepsies idiopathiques / « génétiques »** : sont la conséquence d'un défaut génétique connu ou présumé dont les crises sont la manifestation principale.
- **Les épilepsies symptomatiques / « structurales/métaboliques »** : sont secondaires à la présence de lésions cérébrales dues à des maladies structurales ou métaboliques. Ces lésions peuvent être acquises (AVC, traumatismes, infection) ou d'origine génétique (sclérose tubéreuse, malformation du développement cortical).
- **Les épilepsies cryptogéniques / « de cause inconnue »** : la cause sous-jacente est encore non identifiée

D'autres paramètres comme les caractéristiques EEG, âge de début de l'épilepsie, facteurs favorisant les crises, statut cognitif et développement, ... sont aussi pris en compte afin de caractériser le plus précisément possible le syndrome épileptique d'un patient donné. Les différents syndromes épileptiques ne mettent pas en jeu les mêmes mécanismes physiopathologiques. Le type d'épilepsie présenté par le patient est un élément déterminant dans le choix du traitement antiépileptique (AE).

### 4. Définition clinique opérationnelle de l'épilepsie selon le rapport officiel de l'ILAE paru en 2014

Définition clinique opérationnelle de l'épilepsie
L'épilepsie est une maladie cérébrale définie par l'une quelconque des manifestations suivantes :
1. Au moins deux crises non provoquées (ou réflexes) espacées de plus de 24 heures
2. Une crise non provoquée (ou réflexe) et une probabilité de survenue de crises ultérieures au cours des 10 années suivantes similaire au risque général de récurrence (au moins 60 %) observé après deux crises non provoquées
3. Diagnostic d'un syndrome épileptique

Tableau 4 : Définition clinique pratique de l'épilepsie selon l'ILAE, d'après (7)

Cette définition est utilisée à des fins de diagnostic clinique.

## B. Traitements antiépileptiques

Un large arsenal d'antiépileptiques (AE) est aujourd'hui disponible, avec l'apparition, ces 20 dernières années, de nombreuses molécules, de mécanismes d'action, spectres d'efficacité, profils pharmacocinétiques (PK) et profils de tolérance variés.

Parmi les AE, on distingue :

Les molécules de 1<sup>ère</sup> génération :

DCI	spécialité	abréviation	Posologie usuelle adulte
Phénobarbital	Gardéna <sup>®</sup>	PB	2-3 mg/kg/j
Phénytoïne	Di-Hydan <sup>®</sup> Diphantoïne <sup>®</sup>	PHT	2-6 mg/kg/j
Primidone	Mysoline <sup>®</sup>	PRM	500-750 mg/j
Ethosuximide	Zarontin <sup>®</sup>	ETH	1500-2000 mg/j
Carbamazépine	Tégrétol <sup>®</sup>	CBZ	10-15 mg/kg/j
Valproate de sodium	Dépakine <sup>®</sup>	VPA	20 -30 mg/kg/j
Clonazéпам	Rivotril <sup>®</sup>	CNZ	0,05-0,1 mg/kg/j
Clobazam	Urbanyl <sup>®</sup>	CLB	0,5 mg/kg/j

Tableau 5 : noms de spécialité, dénominations communes internationales, abréviations et posologies adulte des AE de première génération (clonazéпам et clobazam en traitement d'appoint)

Les molécules de nouvelle génération (2<sup>e</sup> voire 3<sup>e</sup> génération) :

DCI	spécialité	abréviation	Posologie usuelle adulte
Vigabatrin	Sabril <sup>®</sup>	VGB	200-300 mg/j
Lamotrigine	Lamictal <sup>®</sup>	LTG	100-200 mg/j
Oxcarbazépine	Trileptal <sup>®</sup>	OXCBZ	600-2400 mg/j
Gabapentine	Neurontin <sup>®</sup>	GBP	900-3600 mg/j
Topiramate	Epitomax <sup>®</sup>	TPM	50-200 mg/j
Lévétiracétam	Keppra <sup>®</sup>	LEV	250-3000 mg/j
Zonisamide	Zonégran <sup>®</sup>	ZNS	300-500 mg/j
Stiripentol	Diacomit <sup>®</sup>	STP	30-50 mg/kg/j
Prégabaline	Lyrica <sup>®</sup>	PGB	150-600 mg/j
Rufinamide	Inovelon <sup>®</sup>	RFN	1800-2400 mg/j (adapter au poids)
Lacosamide	Vimpat <sup>®</sup>	LCS	200-400 mg/j
Eslicarbazépine	Zebinix <sup>®</sup>	ZBN	800-1200 mg/j
Pérampanel	Fycompa <sup>®</sup>	PER	4-12 mg/j
Felbamate	Taloxa <sup>®</sup>	FLB	600-3600 mg/j
Rétigabine	Trobalt <sup>®</sup>	RTG	200-1200 mg/j
Tiagabine	Gabitril <sup>®</sup>	TGB	15-50 mg/j

Tableau 6 : noms de spécialité, dénominations communes internationales, abréviations et posologies adulte des AE de nouvelle génération.

## 1. Mécanismes d'action des antiépileptiques

D'une manière générale, l'objectif des traitements AE est de diminuer l'excitabilité du réseau neuronal et de rétablir la balance excitation/inhibition. Pour ce faire, différents mécanismes peuvent être mis en jeu :

- Diminution de l'excitabilité intrinsèque des neurones en bloquant les canaux sodiques voltage-dépendants, en bloquant les canaux calciques voltage-dépendants ou en favorisant l'ouverture des canaux potassiques voltage-dépendants.
- Renforcement du système inhibiteur GABAergique.
- Diminution de la transmission excitatrice glutamatergique par blocage de certains récepteurs au glutamate.
- Autre mécanisme : liaison aux protéines SV2A qui semblent jouer un rôle dans la fusion de la vésicule synaptique à la membrane.

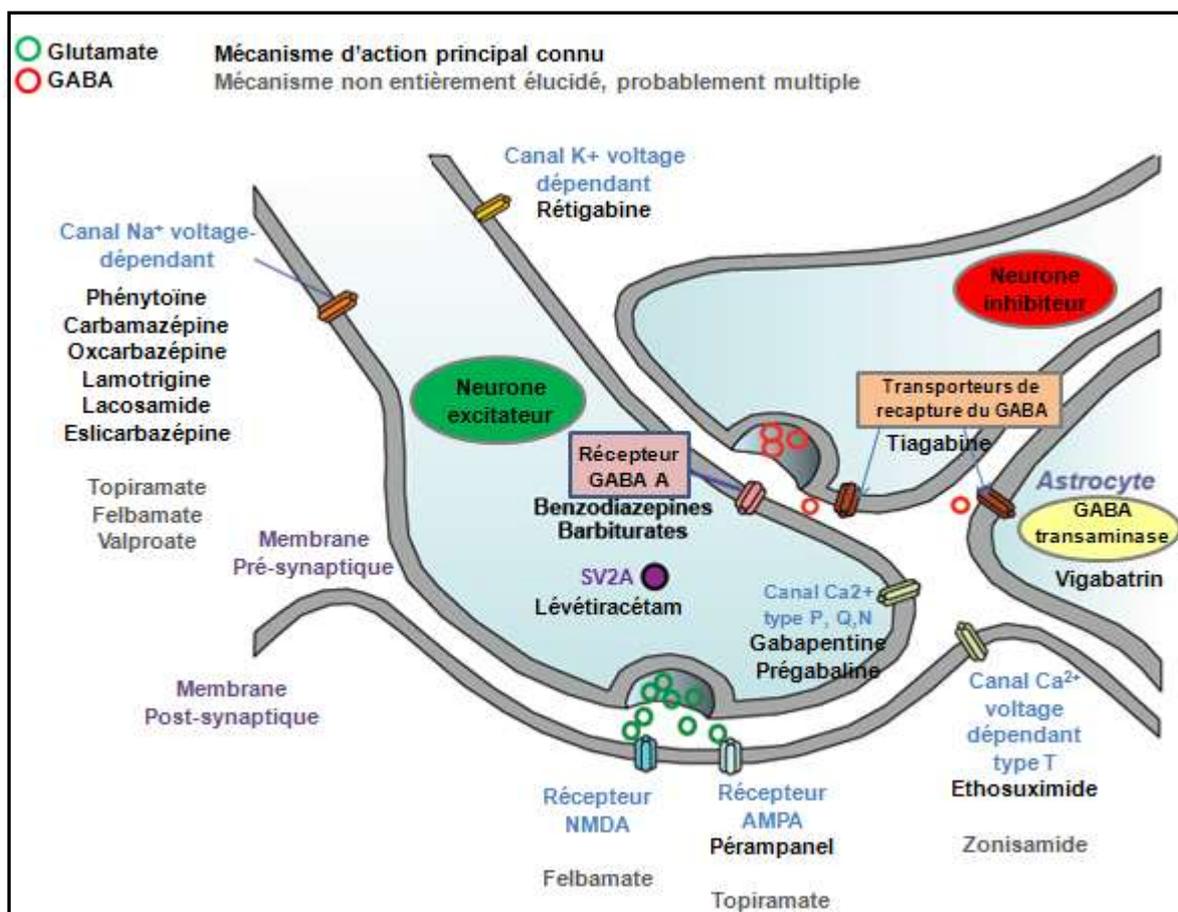


Figure 1 : Mécanismes d'action des AE, d'après (8).

Action sur des canaux voltage-dépendants			Action sur un récepteur glutamatergique			Autre mécanisme	Action sur le métabolisme du GABA		Action directe sur le récepteur GABA A
Na <sup>+</sup>	Ca <sup>2+</sup>	K <sup>+</sup>	AMPA	NMDA	Kainate	SV2A	Inhibition de la recapture	Inhibe la dégradation	Effecteurs allostériques
CBZ OXCZ PHT LTG TPM FLB VPA LCS ZBN	Type L: PHT PGB GBP  Type T: ETH ZNS	RTG	PER TPM	FLB	TPM	LEV	TGB	VGB	CNZ CLB PB

Tableau 7 : Récapitulatif des mécanismes d'action des AE (9), (8).

## **2. Spectre d'efficacité des antiépileptiques**

Les molécules antiépileptiques ont des spectres d'action très divers. Il existe des molécules à large spectre, actives à la fois sur les différents types de crises partielles et de crises généralisées : valproate de sodium, lamotrigine, lévétiracétam, topiramate, carbamazépine, phénytoïne. Il existe également des molécules à spectre étroit, n'agissant que sur certains types de crises partielles : lacosamide, eslicarbazépine, pérampanel, zonisamide, oxcarbazépine, gabapentine, prégabaline. Enfin, certaines molécules ont une utilisation restreinte à un syndrome particulier : ethosuximide (absences), stiripentol (syndrome de Dravet), vigabatrin (épilepsies partielles résistantes, spasmes infantiles).

Le spectre d'efficacité d'une molécule AE est un élément essentiel à prendre en compte lors du choix d'un traitement. Il doit être adapté au syndrome épileptique d'un patient donné. Il est important de noter que certaines molécules sont susceptibles d'avoir un effet aggravant sur les crises en termes de fréquence ou d'intensité (9). En effet, certains antiépileptiques des crises focales sont à risque d'aggraver certains types de crises généralisées. Par exemple, la carbamazépine, la phénytoïne, la tiagabine, le vigabatrin, et la gabapentine peuvent aggraver des épilepsies généralisées de types absence ou myoclonie.

D'après (9), l'utilisation prolongée et inadaptée d'un AE non approprié par rapport au syndrome épileptique présenté par le patient, peut entraîner des modifications du tableau clinique aboutissant à d'autres syndromes à mauvais pronostic.

## **3. Principaux effets indésirables des antiépileptiques**

Les effets indésirables sont une cause majeure d'échec d'un traitement antiépileptique. Ils peuvent être responsables d'une mauvaise observance, entraînant l'arrêt du traitement chez plus de 25% des patients (10). Ils peuvent aussi empêcher un prescripteur d'atteindre ses objectifs thérapeutiques.

Les AE présentent des profils de tolérance différents avec des effets indésirables communs à une grande majorité d'entre eux, dits effets classe, et des effets propres à chaque molécule, pouvant être modérés à graves. L'ensemble des principaux effets indésirables est représenté pour chaque molécule antiépileptique en annexe 2. Le choix d'une molécule se porte en pratique vers celle ayant le meilleur rapport efficacité/tolérance en fonction du type de l'épilepsie à traiter.

Parmi les effets communs à la plupart des antiépileptiques, on constate principalement des effets neurologiques : fatigue, somnolence, vertiges, céphalées, diplopies, confusion, agitation. La somnolence est le plus fréquent de ces effets indésirables. Les troubles cognitifs (attention, mémoire, langage) concernent plus particulièrement les molécules de 1<sup>ère</sup> génération et sont globalement plus rares pour les antiépileptiques de nouvelle génération mais tous les AE peuvent avoir, avec des degrés différents, un effet sur les fonctions cognitives. Les vertiges, la diplopie et les troubles de l'équilibre sont également fréquents et concernent de nombreuses molécules. Ils sont cependant classiquement liés aux bloqueurs de canaux sodiques (carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne, oxcarbazépine ...).

Parmi les effets indésirables propres aux différentes molécules on note :

➤ Des effets sur le métabolisme, par exemple :

- L'inhibition de l'anhydrase carbonique (topiramate, zonisamide) peut entraîner des lithiases urinaires.
- L'induction enzymatique du métabolisme de la vitamine D peut être à l'origine d'ostéoporose ou d'algodystropie (phénobarbital).
- L'induction du métabolisme lipidique peut majorer le risque d'athérosclérose.

➤ Des effets sur la régulation pondérale :

- Prise de poids (valproate de sodium, gabapentine, vigabatrin)
- Perte de poids (felbamate, topiramate, zonisamide)

➤ Des manifestations cutanées : acné, rash (lamotrigine)

➤ Des manifestations diverses : alopecie, troubles digestifs, troubles du sommeil

Certains de ces effets indésirables nécessitent une surveillance particulière :

- Altération du champ visuel sous vigabatrin (fréquent, 33% des patients) nécessitant un champ visuel tous les 6 mois.
- Toxicité hépatique et hématologique du felbamate nécessitant une surveillance biologique régulière.
- Modifications pigmentaires des tissus oculaires sous rétigabine imposant des examens ophtalmologiques complets et réguliers.

D'autres constituent des effets indésirables sévères à graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital :

- Syndrome de Lyell ou de Stevens Johnson (phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, oxcarbazépine, lamotrigine)
- Hépatite aiguë (valproate de sodium, carbamazépine, felbamate)
- Troubles hématologiques : anémie (carbamazépine, phénytoïne, valproate de sodium), agranulocytose (carbamazépine)

Enfin, un autre aspect important des effets indésirables liés aux antiépileptiques concerne les effets psychiatriques. Ils sont fréquents et comprennent les troubles suivants :

- Dépression, anxiété (topiramate, lévétiracétam, pérampanel, zonisamide)
- Idée et risque suicidaire (lévétiracétam)
- Irritabilité, trouble du comportement (lévétiracétam, pérampanel, lamotrigine, felbamate)
- Trouble psychotique (ethosuximide, lévétiracétam, pérampanel, lamotrigine, topiramate, vigabatrin, felbamate, zonisamide ...)

Les effets psychiatriques impliquent essentiellement les molécules de nouvelle génération.

D'autres caractéristiques sont à prendre en compte dans le profil de tolérance de ces molécules :

Les propriétés d'induction ou d'inhibition enzymatiques qui peuvent non seulement entraîner des effets indésirables en agissant sur les différentes voies métaboliques mais aussi causer des interactions médicamenteuses entre AE ou avec d'autres traitements concomitants (inefficacité ou toxicité selon les cas). Les principaux inducteurs enzymatiques sont le phénobarbital, la phénytoïne et la carbamazépine. Le valproate de sodium, quant à lui, est inhibiteur enzymatique. Il s'agit de molécules de 1<sup>ère</sup> génération, ce qui les distingue des molécules de nouvelle génération, qui, pour la plupart ne présentent pas de propriété d'induction/inhibition des enzymes hépatiques.

La tératogénicité et le risque de malformation congénitale constituent également des préoccupations majeures et concernent plus particulièrement des AE de 1<sup>ère</sup> génération, notamment le valproate de sodium (11). La molécule préconisée lors de la grossesse est une molécule de 2<sup>e</sup> génération, la lamotrigine. Toutefois, pour les AE les plus récents, les effets sur la grossesse et le développement des malformations congénitales sont à surveiller car encore largement ignorés.

#### **4. Choix du traitement : quand, comment ?**

La décision de débuter un traitement antiépileptique se base sur l'évaluation du risque lié d'une part à la symptomatologie présentée par le patient (fréquence et intensité des crises) ainsi que sur le niveau de risque de récurrence et d'autre part sur les risques liés aux effets indésirables du médicament. Un traitement peut être proposé lorsque l'épilepsie est diagnostiquée (après deux crises spontanées rapprochées ou après une crise spontanée unique lorsque le risque de récurrence est élevé) (12), (13).

Le choix de la molécule se porte sur celle ayant le meilleur rapport efficacité/tolérance et prend en compte plusieurs critères :

- Le syndrome épileptique
- Le sexe : une contraception orale ou un désir de grossesse sont des situations particulières qui nécessitent une adaptation du traitement antiépileptique
- L'âge : les sujets âgés présentent également des spécificités (patients polymédiqués, éventuelles dysfonctions rénale ou hépatique)
- Les comorbidités : présence de pathologies conjointes
- Le profil de tolérance de la molécule
- La pharmacocinétique du médicament et les formes galéniques disponibles qui jouent sur le nombre de prises quotidiennes et, par suite, sur l'observance.

Les AE doivent être instaurés de façon très progressive. Une titration lente permet de limiter les problèmes de tolérance. Une monothérapie de première intention est recommandée, puis, en cas d'échec, une autre monothérapie peut être essayée. Si cette tentative est un nouvel échec, une bithérapie peut être envisagée (9).

### **C. La pharmaco-résistance**

#### **1. Épidémiologie**

Bien que 70 à 80% des patients nouvellement diagnostiqués épileptiques parviennent à un contrôle complet de leurs crises, 20 à 30% ((14), (4), (15), (10)) présentent, malgré un

traitement AE approprié, un contrôle insatisfaisant de leurs crises. Ces patients dits « pharmaco-résistants » présentent un risque accru d'accidents et de mort prématurée (taux de mortalité de 2 à 10 fois supérieur à celui de la population générale) (15). Ces patients sont, de plus, affectés par des troubles cognitifs et thymiques. Une étude française (16) concernant 360 patients a montré une fréquence des troubles psychiatriques (anxiété et dépression) significativement plus élevée chez les patients ayant une épilepsie pharmaco-résistante (37%) par rapport aux patients dont l'épilepsie est contrôlée (18,9%). De même, le handicap intellectuel observé chez 21% des patients épileptiques, est plus fréquent chez les pharmaco-résistants (27,2 %) que dans les épilepsies contrôlées (17,8%).

En France, 36000 à 48000 patients seraient concernés par une épilepsie partielle pharmaco-résistante, qui contribue à une altération importante de leur qualité de vie (15). Parmi les épilepsies partielles (environ 60% des épilepsies), 30% sont estimées pharmaco-résistantes et parmi les épilepsies généralisées (environ 30% des épilepsies), on estime la fréquence de pharmaco-résistance à 10% (9).

La pharmaco-résistance est en partie liée à l'étiologie mais aussi à certaines particularités cliniques. Les épilepsies idiopathiques (ou génétiques) sont généralement pharmaco-sensibles et/ou d'évolution spontanément favorable (9), (15). La situation est plus variable pour les épilepsies partielles symptomatiques et cryptogéniques. Les étiologies structurales comme la sclérose hippocampique ou certaines malformations du développement cortical sont plus à risque de pharmaco-résistance (1,5 fois plus de risque de développer une pharmaco-résistance que dans les épilepsies idiopathiques (14)). Une fréquence importante des crises à la phase précoce de l'épilepsie (avant traitement) est également associée à un risque de pharmaco-résistance (14). De même, une réponse insuffisante au traitement antiépileptique initial semble aussi être un indicateur de pharmaco-résistance potentielle (14). Il a été montré que si un contrôle complet des crises n'est pas obtenu après deux essais d'antiépileptiques appropriés, la probabilité de succès d'un traitement suivant est plus réduite (17).

## **2. Mécanismes responsables de la pharmaco-résistance : principales hypothèses**

Plusieurs hypothèses basées sur des observations cliniques et expérimentales, sont évoquées pour expliquer les mécanismes à l'origine de la pharmaco-résistance :

➤ L'hypothèse du transporteur :

Selon cette hypothèse, il y aurait dans les régions épileptogènes du cerveau, une surexpression des transporteurs impliqués dans l'efflux des médicaments comme la P-gp (P-glycoprotéine), entraînant une diminution des concentrations d'AE au niveau de ses cibles (18). La P-gp est un transporteur d'efflux présent à la membrane de nombreux tissus et cellules. Elle appartient à la famille des transporteurs ABC (ATP Binding Cassette). Elle peut influencer l'absorption et la distribution de certains médicaments. D'après des études sur des modèles cellulaires, animaux, et selon quelques rares observations chez l'homme, plusieurs AE pourraient être des substrats de la P-gp (19). Ils sont détaillés en annexe 3.

Un polymorphisme du gène MDR1 codant pour la P-gp (le MDR1 3435C>T) a en particulier été étudié et associé avec la pharmacorésistance aux AE (19). Il s'agit d'un SNP (single nucleotide polymorphism) qui entraîne la présence de différents variants alléliques : porteurs homozygotes de l'allèle C (CC), de l'allèle T (TT), ou hétérozygotes (CT).

Par ailleurs, certaines études montrent une association du génotype 3435CC avec une expression de P-gp augmentée et un risque accru de pharmacorésistance aux AE (20) tandis que d'autres études, dont une méta-analyse (21) ne montre pas d'association entre le polymorphisme C3435T du gène ABCB1 et le risque de pharmacorésistance.

Une des limites à cette hypothèse est de savoir si l'antiépileptique utilisé est ou non un substrat de la P-gp, or, cette information n'est pas toujours disponible.

➤ L'hypothèse de la cible :

Dans cette hypothèse, une modification de la structure et/ou de la fonctionnalité de la cible de l'AE dans les régions cérébrales épileptogènes est à l'origine d'une diminution de l'effet du médicament. Cette modification de la cible peut être d'origine génétique ou acquise au fur et à mesure du développement de la maladie (19). Des études sur des modèles animaux et sur des tissus issus de cerveaux de patients épileptiques sous-tendent cette hypothèse mais les travaux à ce sujet sont encore assez peu nombreux. Par ailleurs, certains patients présentent une épilepsie résistante à plusieurs molécules dont les mécanismes d'action sont différents.

➤ L'hypothèse de la sévérité intrinsèque de la maladie :

Cette hypothèse suggère que la pharmacorésistance est une propriété intrinsèque de l'épilepsie liée à la sévérité de la maladie (18). La sévérité est ici évaluée grâce à la fréquence des crises à la phase précoce de l'épilepsie (19), (22). Ces travaux ont montré

qu'une fréquence importante des crises durant cette période est un facteur de risque influençant fortement la probabilité de rémission (19).

Il manque encore cependant des données neurobiologiques pour étayer cette hypothèse qui ne permet pas d'expliquer à elle seule le mécanisme de la pharmacorésistance. En effet, certains patients présentant une épilepsie pharmacorésistante parviennent à être libres de crise avec de nouveaux AE (22), et d'autres avec des crises peu fréquentes sont cependant pharmacorésistants.

Au total, aucune de ces 3 hypothèses majeures ne permet à elle seule d'expliquer le phénomène de la PR dans l'épilepsie. Les mécanismes qui sous-tendent la pharmacorésistance sont encore mal compris et surtout multiples vraisemblablement comme le montre la figure 2 :

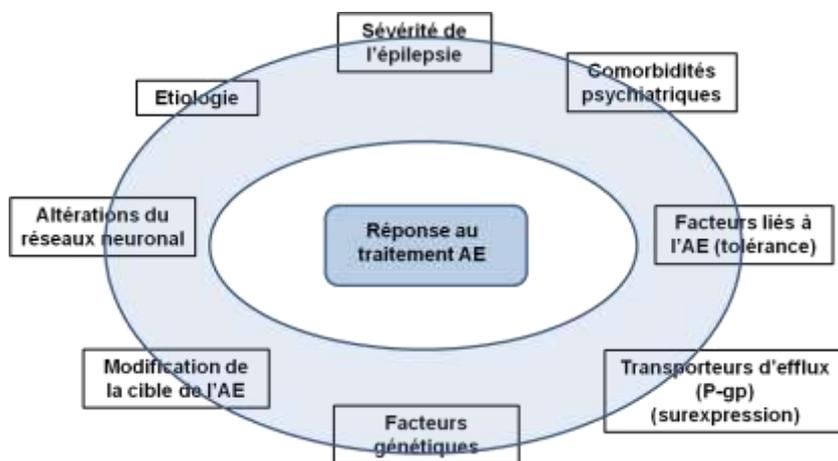


Figure 2 : Facteurs susceptibles d'intervenir dans la pharmacorésistance de l'épilepsie, d'après (19).

### 3. Définition clinique de la pharmacorésistance : proposition de l'ILAE (2010)

En 2010, une commission de l'ILAE a proposé une définition de l'épilepsie pharmacorésistante (23) : « l'épilepsie pharmacorésistante pourrait être définie comme l'échec à rendre le patient libre de crises malgré l'utilisation d'au moins 2 molécules AE choisies et utilisées de manière appropriée (par rapport au syndrome épileptique, à un dosage adéquat et sur une durée suffisante), bien tolérées, seules ou en combinaison. »

Avant d'évoquer la pharmaco-résistance d'une épilepsie, il convient d'éliminer les cas de pseudo-résistance, par exemple :

- Un AE qui n'est pas utilisé à la dose maximale alors qu'il est bien toléré
- Une mauvaise observance du traitement
- Une possible erreur dans le diagnostic du syndrome épileptique
- Règles hygiéno-diététiques inadaptées (manque de sommeil, consommation d'alcool)

## **D. Prise en charge personnalisée dans l'épilepsie et implication de la pharmacogénétique**

### **1. Définitions et objectifs**

Selon l'agence européenne du médicament, la médecine personnalisée « consiste à donner au bon patient le bon traitement, chaque médicament étant donné à la bonne dose au bon moment ». Le concept de médecine personnalisée selon la FDA (Food and Drug Administration) consiste à « ajuster le traitement aux caractéristiques individuelles, besoins et préférences de l'individu à toutes les étapes du soin incluant la prévention, le diagnostic, le traitement et le suivi ». Globalement, il s'agit d'optimiser le rapport bénéfice/risque lié à l'utilisation d'un médicament donné chez un patient donné afin d'améliorer l'efficacité du traitement et limiter le risque iatrogène.

La réponse à un traitement médicamenteux présente une importante variabilité interindividuelle aussi bien en termes d'efficacité qu'en termes de tolérance (figure 3).

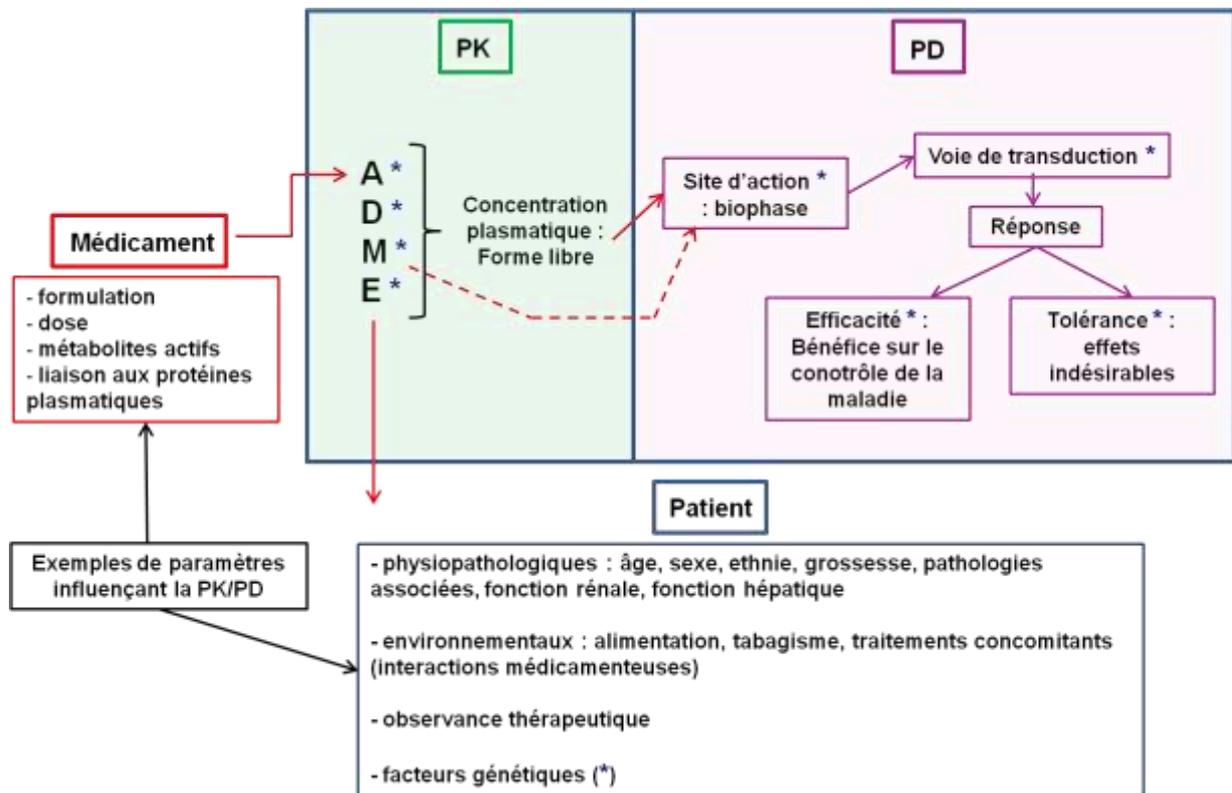


Figure 3: Variabilité de la réponse aux traitements médicamenteux. PK : pharmacocinétique, PD : pharmacodynamie, A : absorption, D : distribution, M : métabolisation, E : élimination

La pharmacogénétique (PG) étudie les variations génétiques intervenant dans la variabilité interindividuelle de la réponse aux médicaments (24). La variabilité génétique peut affecter aussi bien les étapes pharmacocinétiques (PK) via les transporteurs, les enzymes de phase I (cytochromes P450, CYP) et de phase II (uridine di-phosphate glucuronyltransférase, UGT), que la pharmacodynamie (PD) via la cible pharmacologique du médicament ou les acteurs des voies de transduction impliquées.

La PG constitue un outil de plus en plus important dans la prise en charge personnalisée des patients. Elle permet, grâce à des méthodes de génotypage reposant sur l'utilisation des techniques de biologie moléculaire telle que la PCR (réaction de polymérisation en chaîne), l'identification de polymorphismes génétiques à l'origine, par exemple, d'une variabilité d'expression ou d'activité d'une enzyme donnée (24).

Ainsi, des biomarqueurs identifiés par ces techniques auraient plusieurs utilités (25) :

- Participer à l'amélioration de la classification syndromique d'une pathologie.
- Utilité pronostique pour l'évolution naturelle de la maladie.
- Utilité prédictive pour la réponse potentielle d'un patient à un médicament (répondeur, non-répondeur, patient à risque d'effets indésirables).

- Utilité dans la mise en place et le suivi du traitement : détermination de la dose initiale optimale, adaptation posologique (patients à risque de sur ou sous-dosage).

## 2. Cas de l'épilepsie

La variabilité interindividuelle importante, la difficulté à classer de façon très précise les syndromes épileptiques, les problèmes de tolérance parfois sévères liés à l'utilisation des AE et le problème de pharmacorésistance sont autant d'arguments en faveur d'une approche personnalisée dans l'épilepsie.

De nombreuses études pharmacogénétiques ont été menées sur les médicaments AE. Des effets de différents polymorphismes génétiques sur la PK ont été montrés et peuvent concerner :

- des enzymes du métabolisme de Phase I (enzyme de fonctionnalisation qui rendent les molécules plus polaires), enzyme de la superfamille des cytochromes P450 (CYP 2CP, 2C19, 2B6, 2D6, ...), de phase II (transférases qui catalysent des réactions de conjugaison et rendent le métabolite plus hydrophile) par exemple les uridine di-phosphate glucuronyltransférase (UGT 1A1, 1A4, 2B7, ...). Ces polymorphismes peuvent donner lieu à des phénotypes de métaboliseur lent ou rapide, entraînant des variations des concentrations plasmatiques des AE (26), (27).

- des transporteurs d'efflux impliqués dans la distribution et l'élimination des AE. Le transporteur le plus étudié est la P-gp (P-glycoprotéine) dont le gène est ABCB1. Certaines études montrent une association entre un des polymorphismes du gène ABCB1 (C3435T) et une augmentation de la pharmacorésistance aux AE tandis que d'autres études ne montrent aucun effet significatif dans la réponse aux AE (26).

Les polymorphismes peuvent également ou moduler la réponse de certains AE (discuté selon les études) en affectant leurs cibles pharmacologiques. Parmi celles-ci, peuvent être cités les gènes codant pour des sous-unités des canaux sodique ou potassique voltage-dépendants ou des sous-unités de récepteurs gabaergiques. Par ailleurs, ces polymorphismes sont impliqués dans des épilepsies à hérédité monogénique (26).

Certains polymorphismes ont aussi été associés à des effets indésirables des AE :

- Un polymorphisme du gène codant pour le récepteur D2 à la dopamine est associé à une susceptibilité accrue aux effets indésirables psychotropes sous lévétiracétam (26), (27).

- Il existe une forte association entre le génotype HLA B\*1502 dans les populations du Sud-Est asiatique et risque de syndrome de Steven Johnson (SSJ) (exanthème bulleux avec décollement épidermique, mortalité dans plus de 30% des cas) sous carbamazépine.

La plupart des études présentent des méthodologies disparates et concernent parfois des populations très spécifiques. De plus, elles associent rarement les dosages biologiques des AE avec l'ensemble des paramètres cliniques. Il est donc difficile d'en faire ressortir des implications pertinentes (avec un niveau de preuve suffisant) utilisables en clinique. Actuellement, seul le risque de SSJ sous carbamazépine a donné lieu à une recommandation de la FDA pour un dépistage du génotype HLAB\*1502 chez les patients du sud-est asiatique avant de débiter un traitement par carbamazépine.

## **E. Objectifs du travail de thèse**

L'objectif de ce travail de thèse est de réaliser une analyse préliminaire des données collectées dans le cadre de l'étude RESISTANT sur les plans clinique, pharmacocinétique et pharmacogénétique.

Pour ce travail, notamment les parties toxicologique et pharmacogénétique, quatre molécules AE (dont les principales caractéristiques pharmacocinétiques sont détaillées en annexe 5) ont été ciblées : le pérampanel (AMM en 2012), l'eslicarbazépine (AMM 2009), le lacosamide (AMM 2008) et le lévétiracétam (AMM 2000). Toutes sont des molécules de nouvelle génération et plus particulièrement le pérampanel, l'eslicarbazépine et le lacosamide pour lesquelles il a semblé intéressant d'étudier les comportements PK/PD et d'explorer le polymorphisme C3435T du gène ABCB1 en conditions réelles.

## II. METHODOLOGIE

### A. Présentation de l'étude RESISTANT

L'étude RESISTANT a été justifiée par plusieurs **éléments de contexte** : (i) une proportion importante de patients pharmaco-résistants (entre 20 et 30%) en dépit des nombreuses molécules AE disponibles, (ii) la capacité d'aller vers une prise en charge personnalisée notamment grâce aux progrès de la pharmacogénétique, (iii) le manque de critères validés pour le choix d'un AE, d'une combinaison d'AE, ou d'une posologie optimale pour un patient donné.

Cette étude, dont l'investigateur principal est le Pr. Devos, s'appuie sur une collaboration multidisciplinaire associant les services de pharmacologie médicale, de neurophysiologie clinique, de toxicologie et pharmaco/toxico-génétique. Il s'agit d'une étude de recherche biomédicale hors produits de santé promue par le CHRU de Lille (autorisation du CPP le 13/11/12, référence CPP : CPP12/57 ; autorisation de l'ANSM le 24/09/12, numéro d'enregistrement : 2012-A00916-37).

**L'objectif général de cette étude** est de déterminer, grâce à une analyse globale sur l'ensemble des patients, des facteurs prédictifs (cliniques, pharmacocinétiques, pharmacogénétiques) de pharmaco-résistance afin de fournir des outils d'aide à la décision aux praticiens et de s'engager vers une prise en charge personnalisée et multidisciplinaire.

Elle prévoit le recrutement d'une cohorte prospective de 1000 patients épileptiques inclus lors d'une modification thérapeutique (introduction d'un traitement *de novo*, substitution, ajout ou arrêt d'AE, changement de posologie). Suite à cette modification thérapeutique, deux groupes de patients seront définis : les pharmaco-sensibles pour les patients répondant au traitement et les pharmaco-résistants pour ceux ne répondant pas au traitement. La sensibilité ou la résistance au traitement s'appuie sur un critère de diminution de 50% de la fréquence des crises. Les sujets seront suivis 2 ans après la dernière modification thérapeutique. Une population témoin de sujets non épileptiques sera également constituée afin d'estimer la fréquence allélique des variants génétiques testés dans cette population. Le plan expérimental de l'étude est présenté à la figure 4.

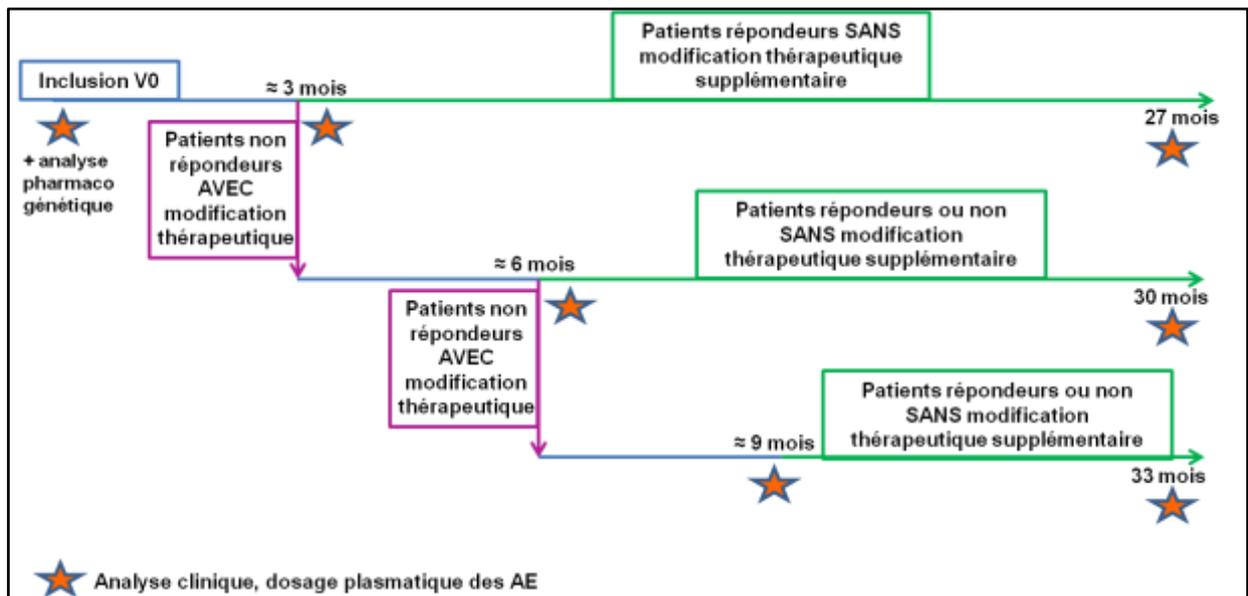


Figure 4 : Modalités de suivi des patients inclus dans l'étude RESISTANT

Les patients sont sélectionnés selon les critères d'inclusion définis dans l'étude et cités en annexe 4, au sein de l'unité fonctionnelle d'épileptologie du service de neurophysiologie clinique dirigé par le Pr. Derambure. A l'inclusion et à chaque visite faisant suite à une modification thérapeutique sont recueillies : (i) des données cliniques (âge, sexe, antécédents personnels et familiaux, comorbidités, caractérisation du syndrome épileptique...), (ii) des données thérapeutiques (traitements AE, traitements associés...), (iii) des données d'efficacité et de tolérance (sensibilité ou résistance au traitement, effets indésirables, score CGI (Clinical Global Impression)). Des prélèvements sanguins sont prévus lors de la visite d'inclusion et à l'occasion de chaque visite de suivi afin de réaliser des dosages plasmatiques d'AE et des analyses pharmacogénétiques. Une partie des échantillons est acheminée au Centre de ressources biologiques en vue d'effectuer les analyses pharmacogénétiques qui sont réalisées au niveau de l'UF Génopathies, Pharmaco/toxicogénétique, dirigée par le Pr. Broly. L'autre partie est destinée à l'UF de toxicologie dont la responsable est le Pr. Allorge, afin de réaliser les dosages plasmatiques des AE.

## B. Recueil des données

### 1. Recueil des données cliniques

Les données cliniques ont été collectées à partir des dossiers des patients et du Case Report Form électronique : eCRF de l'étude (site GREMAT/RESISTANT). Elles comprennent :

➤ Visite de screening et inclusion (V0) :

- des données physiopathologiques : âge, sexe, taille, poids, ethnie, antécédents familiaux et personnels, comorbidités (obésité, tabagisme, consommation d'alcool ou de drogue), pathologies associées.

- des données environnementales : mode de vie, niveau d'étude, profession, traitements concomitants (autres qu'AE).

- des données concernant la pathologie épileptique : âge de début, étiologie, type et fréquence des crises, données d'imagerie médicale, traitements AE précédents, autres traitements de l'épilepsie (chirurgie, stimulation du nerf vague), notion de pharmacorésistance (si oui, âge de début), traitement AE en cours, notion d'effets indésirables, évaluation de l'observance du patient, modification thérapeutique apportée le jour de l'inclusion.

Ces données permettent de caractériser le plus précisément possible les syndromes épileptiques ainsi que les facteurs physiopathologiques et environnementaux cliniquement accessibles pouvant influencer la prise en charge du patient.

➤ Visites de suivi (V3):

Une évaluation de l'efficacité du traitement AE comprenant :

Une échelle d'impression clinique globale (échelle CGI : 1 : très fortement amélioré, 2 : fortement amélioré, 3 : légèrement amélioré, 4 : pas de changement, 5 : légèrement aggravé, 6 : fortement aggravé, 7 : très fortement aggravé) évaluée par le médecin au cours de la consultation. Cette échelle tient compte de la réponse au traitement AE en termes de fréquence de crises mais elle prend également en considération l'état général du patient.

Une évaluation de l'observance thérapeutique selon les items suivants:

- rares oublis sur 1 an (observance > 98%)

- rares oublis sur 1 mois (observance > 90%)

- rares oublis sur 1 mois (observance < 80%, avec < 12 oublis/mois si 2 prises/jour)

- oublis > 12 sur 1 mois soit plus de 2 fois/semaine (observance < 80%)

Une estimation de l'évolution de l'état neurologique du patient sur les plans moteur, cognitif et comportemental.

Une évaluation de la tolérance au traitement AE par le recueil de la survenue d'effets indésirables.

En plus des informations obtenues dans l'eCRF, les comptes-rendus de consultation et éventuellement d'hospitalisation ainsi que les échanges entre les médecins traitants et les neurologues du service ont été récupérés, grâce au logiciel Sillage DM<sup>®</sup>, sur une période commençant un peu avant la visite d'inclusion et se prolongeant sur toute la durée du suivi. Ceci a été fait dans le but d'améliorer la compréhension de chaque cas et de limiter au maximum la perte de données.

## **2. Données pharmacocinétiques : dosages plasmatiques des AE**

L'objectif est de savoir si les concentrations plasmatiques des AE sont bien dans les valeurs cibles d'efficacité (bien que certains patients puissent répondre positivement à un traitement malgré des concentrations plasmatiques d'AE en dehors de ces valeurs) et s'il existe des variabilités interindividuelles importantes en conditions « réelles ».

Le protocole de suivi de l'étude prévoit un dosage plasmatique des AE lors de l'inclusion afin d'avoir des valeurs basales puis d'autres dosages au moment des consultations de suivi qui font suite à chaque modification thérapeutique. Les dosages sont réalisés quand l'état d'équilibre est atteint c'est-à-dire lorsque le patient prend son traitement AE à la posologie prescrite depuis une période équivalant à au moins 5 fois la demi-vie d'élimination du médicament. Le prélèvement sanguin (sur tube sec) est fait le matin juste avant l'administration suivante de façon à obtenir le taux résiduel. Les AE sont dosés en taux résiduel car : (i) ce taux est mieux corrélé à l'exposition globale et donc au rapport efficacité/toxicité, (ii) il présente moins de fluctuations (ex : moins dépendant des variations d'absorption) et (iii) il est beaucoup plus pratique à obtenir que la concentration sérique au cours d'une étude clinique.

La méthode de dosage utilise une technique de chromatographie liquide haute performance couplée à une détection par spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) ce qui permet d'identifier et de quantifier les molécules d'intérêt avec une grande spécificité et sensibilité. Cette technique permet également de quantifier plusieurs molécules simultanément pour un même prélèvement (principe de la technique détaillé en annexe 6). Les échantillons plasmatiques sont préparés par précipitation des protéines (détaillée en annexe 6) afin de

les débarrasser des substances (protéines, phospholipides) susceptibles d'interférer lors de l'analyse. L'appareil utilisé pour les dosages est le Waters Acquity UPLC® couplé à un détecteur Xevo TQD®. Les caractéristiques de la chromatographie sont les suivantes : colonne HSS C18 1,8µm, 2,1 X 150 mm, phase stationnaire apolaire (silice C18), phase mobile constituée par un tampon formiate / acétonitrile dont les proportions varient pour faire un gradient d'élution.

### **3. Données pharmacogénétiques : polymorphisme C3435T du gène ABCB1**

L'analyse pharmacogénétique préliminaire, s'est portée logiquement sur l'étude d'un polymorphisme du gène ABCB1 codant pour la P-glycoprotéine (P-gp).

La recherche du polymorphisme C3435T du gène ABCB1 (dénomination internationale : NM\_000927.4(ABCB1) :c.3435T>C, n°rs1045642) a donc été réalisée par un technicien, M. Bardyn, de l'UF Génopathies, Pharmaco/toxicogénétique.

La technique utilisée est une technique de discrimination allélique basée sur une PCR fluorescente (TaqMan®) rapide et adaptée à la détection de SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) connus. Le principe de la technique est détaillé en annexe 7. L'appareillage utilisé est un automate (7900HT Fast Real-Time PCR system) de la société Applied Biosystems®.

### **4. Analyse des données**

Les données utilisées pour ce travail sont celles des patients inclus dans l'étude RESISTANT et ayant bénéficié d'au moins une première consultation de suivi (à distance d'au moins 3 mois par rapport à la date d'inclusion).

Etant donné le caractère préliminaire de l'étude, l'analyse sera descriptive et qualitative et ne concernera que les patients épileptiques.

## **C. Contribution personnelle à l'étude**

Pour ce travail, j'ai participé à différentes étapes de l'étude allant de la finalisation du protocole à l'analyse des données. Mes actions ont été les suivantes :

- participation aux réunions pluridisciplinaires de mise en place et de suivi de l'étude. Au cours de ces réunions sont discutés des points méthodologiques, organisationnels et scientifiques qui font l'objet d'un travail de recherche bibliographique aidant à la prise de décision et pouvant aboutir à des remaniements du protocole de l'étude ou au choix de l'orientation scientifique à donner à l'étude.
- présence, sur plusieurs demi-journées, aux consultations d'épileptologie afin d'observer le déroulement d'une prise en charge classique au cours d'une consultation mais également le déroulement d'une inclusion. Cela permet de comprendre en condition réelle, la complexité des cas rencontrés, les problématiques de ces patients et les interactions entre le soin et la recherche clinique.
- organisation de concertations avec les ARCs afin de faire le point sur les inclusions, les difficultés pratiques et organisationnelles et la consultation des dossiers des patients.
- réalisation d'une partie des dosages plasmatiques d'AE au laboratoire de toxicologie.
- recueil et analyse des données préliminaires.

### III. RESULTATS

#### A. Données cliniques

Au cours de ce travail, 58 dossiers ont été étudiés. Parmi les 58 patients, deux ont été exclus de l'étude pendant cette période pour les motifs suivants :

- cancer en phase avancée
- perte de la capacité à donner un consentement éclairé et des informations fiables.

Enfin, deux patients inclus ne se sont pas présentés à la visite de suivi à 3 mois et les données de ces patients sont donc en partie manquantes.

#### 1. Population à l'inclusion

##### a) Groupe de patients épileptiques

Caractéristiques		Nombre de patients	Fréquence (%) ou médiane [Q1 - Q3]
Genre	femmes	30	54%
	hommes	26	46%
Age	âge moyen	37 ans	34 ans [28 – 46 ans]
	âge moyen de début de l'épilepsie	16 ans	12,5 ans [7 – 22 ans]
	âge moyen de début de la pharmaco-résistance	21 ans	20 ans [14 – 29 ans]
Type d'épilepsie	partielle	51	91%
	généralisée	5	9%
Type de crises	partielles simples	11	17,2% des patients à épilepsie partielle
	partielles complexes	38	59,4% des patients à épilepsie partielle
	secondairement généralisées	15	23,4% des patients à épilepsie partielle
	tonico-cloniques	5	100% des patients à épilepsie généralisée

	myocloniques	2	40% des patients à épilepsie généralisée
	absences	2	40% des patients à épilepsie généralisée
<b>Etiologie</b>	idiopathique (génétique)	4	7%
	symptomatique (structurale/métabolique)	25	45%
	cryptogénique (étiologie non connue)	16	29%
	en cours d'exploration	11	20%
<b>Comorbidités</b>	tabagisme	10	18%
	consommation d'alcool	2	4%
	consommation de drogue	4	7%
	obésité	3	5%
	invalidité	2	4%
<b>Autres pathologies</b>	hyperthyroïdie	1	2%
	diabète de type II	1	2%
	hyperprolactinémie	1	2%
	dyslipidémie	2	4%
	BPCO	1	2%
	SAS	2	4%
	myasthénie	1	2%
	SEP	1	2%
	Neurofibromatose de type I	1	2%
	Maladies cardiovasculaires (HTA, arythmie, angor stable)	3	5%
	Minkowski-Chauffard	1	2%

Tableau 10 : Présentation des caractéristiques du groupe de patients inclus (à l'exception des 2 patients exclus de l'étude). BPCO : broncho pneumopathie chronique obstructive, SAS : syndrome d'apnée du sommeil, SEP : sclérose en plaque, HTA : hypertension artérielle.

Cette description générale montre une pathologie touchant principalement des sujets jeunes. Les épilepsies partielles sont les plus fréquentes ainsi que les étiologies symptomatiques et cryptogéniques.

On constate que la fréquence des troubles neuropsychiatriques est importante dans cette population.

Troubles neuropsychiatriques	Nombre de patients	Fréquence (%)
Troubles dépressifs	11	20%
Troubles anxieux	9	16%
Troubles cognitifs (mnésiques, dysexécutifs, attentionnels...)	12	21%

Tableau 11 : Fréquences des troubles neuropsychiatriques dans le groupe de patients épileptiques.

Lors de la visite de suivi (54 patients), et en ciblant les 4 molécules d'intérêt (indiquées en gras), on remarque :

- une prescription en monothérapie pour 5 patients, soit 9% (**lévétiracétam**, lamotrigine ou carbamazépine).
- une prescription en bithérapie pour 22 patients (**41%**). Parmi ces 22 bithérapies, il y a 13 combinaisons différentes d'AE dont les plus fréquentes sont : **lévétiracétam/lamotrigine**, lamotrigine/**eslicarbazépine**, **lévétiracétam/eslicarbazépine**. Le tableau 10 indique les molécules les plus fréquemment prescrites ainsi que le nombre de mécanismes d'action impliqués dans ces différentes combinaisons d'AE.

Molécules les plus fréquentes (% des bithérapies)	Même mécanisme d'action des 2 AE	Mécanismes d'action différents des 2 AE
<b>Lévétiracétam</b> (50%) Lamotrigine (41%) <b>Eslicarbazépine</b> (41%) <b>Lacosamide</b> (18%) <b>Pérampanel</b> (18%)	5 <b>23%</b> des bithérapies	17 <b>77%</b> des bithérapies

Tableau 12 : Caractéristiques des bithérapies AE

- une trithérapie pour 20 patients (37%) avec 18 combinaisons d'AE différentes dont les caractéristiques concernant les molécules impliquées et les mécanismes d'action sont précisées dans le tableau 13.

Molécules les plus fréquentes (% des trithérapies)	2 mécanismes d'action AE différents	3 mécanismes d'action AE différents
<b>Lacosamide</b> (55%) Clobazam (50%) <b>Pérampanel</b> (45%) <b>Eslicarbazépine</b> (30%) <b>Lévétiracétam</b> (30%) Topiramate (20%) Carbamazépine (20%)	<p style="text-align: center;">6  <b>30%</b> des trithérapies</p>	<p style="text-align: center;">14  <b>70%</b> des trithérapies</p>

Tableau 13 : Caractéristiques des trithérapies AE

- une prescription supérieure à trois AE prescrits pour 7 patients (13%). Pour 6 d'entre eux, le traitement comprend 4 AE et pour le dernier 5 AE différents. Ces polythérapies présentent toutes au moins trois mécanismes d'action différents. Les molécules les plus fréquentes sont le clobazam, le **lévétiracétam**, le **lacosamide**, le **pérampanel**, la lamotrigine, le topiramate et le valproate de sodium.

## 2. Efficacité / Tolérance

L'ensemble des patients épileptiques a été inclus à l'occasion d'une modification thérapeutique (Figure 8).

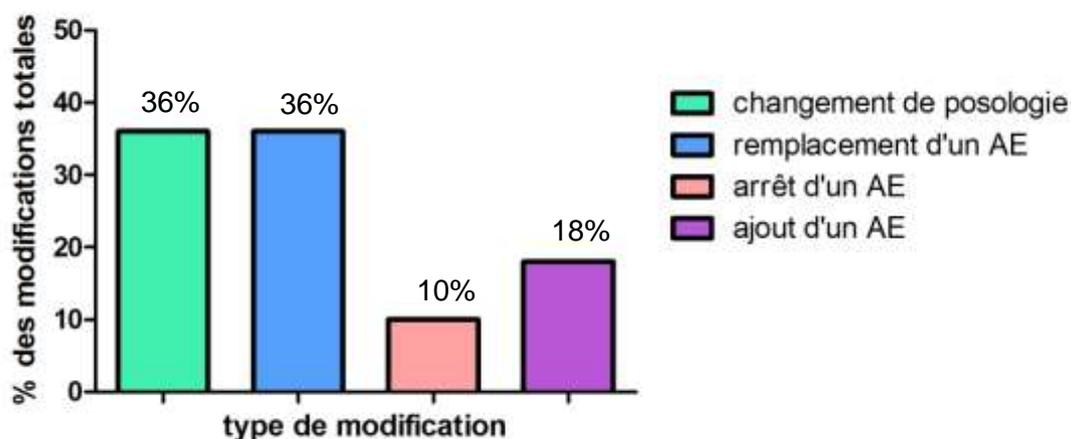


Figure 8: Fréquence des différents types de modifications thérapeutiques lors de l'inclusion

### a) Efficacité

Lors de la consultation de suivi (3 mois au moins après modification thérapeutique), l'efficacité du traitement a été évaluée par le médecin sur le critère dur de réduction des crises (aucun patient sur 54 présents à la V3 n'a présenté une diminution de la fréquence des crises  $\geq 50\%$ ) et grâce à l'échelle CGI (impression clinique globale). Les résultats sont présentés dans la figure 9 :

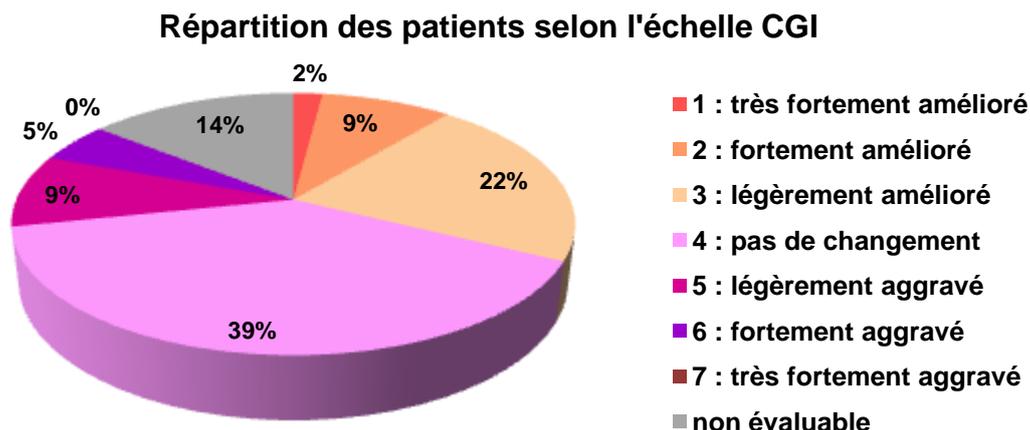
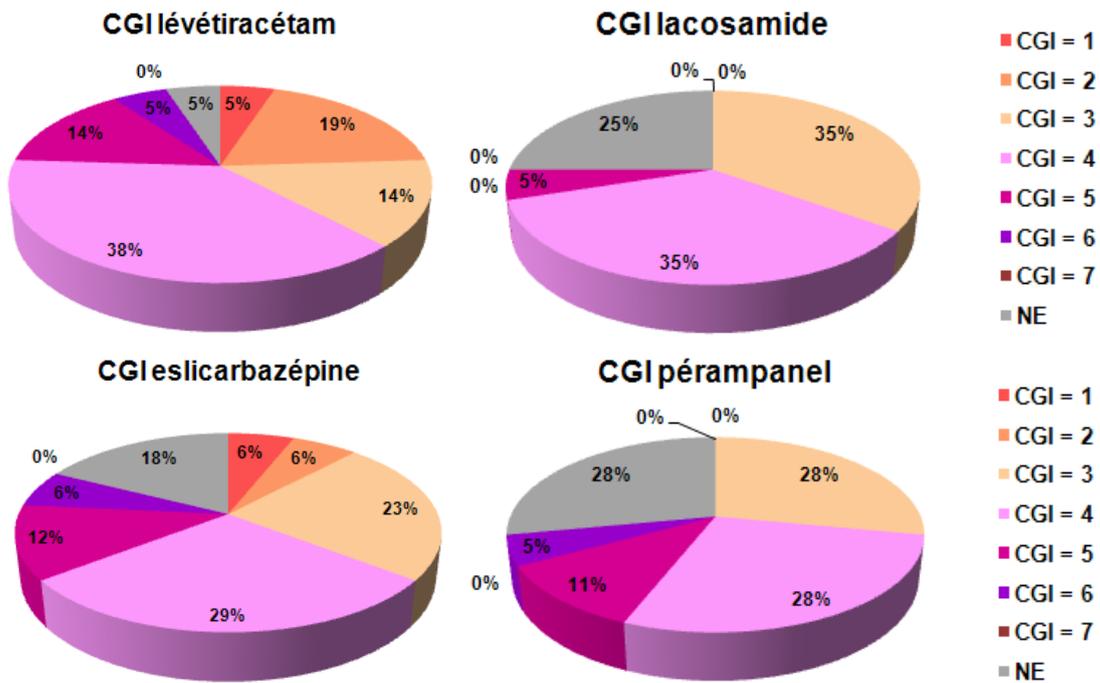


Figure 9 : Impact de la modification thérapeutique opérée à l'inclusion : répartition des patients selon l'échelle CGI.

Suite à la modification thérapeutique, on note dans une majorité des cas, un état clinique global du patient **inchangé ou légèrement amélioré** lors de la visite de suivi.

Pour certains patients, cette évaluation n'a pas été possible soit parce que le patient ne s'est pas présenté à la consultation (n=2) soit parce que d'autres modifications intermédiaires ont été décidées entre l'inclusion et la consultation de suivi, la période de recul étant alors insuffisante pour apprécier l'efficacité du traitement (n=6). En plus du clinicien référent, le médecin traitant a pu également intervenir dans certains cas, étant confronté à une mauvaise tolérance ou une aggravation de l'épilepsie.

Pour les quatre molécules ciblées (figures 10, 11, 12 et 13), on observe comme dans la répartition générale, environ 30% des patients qui ne présentent pas de changement au niveau de l'efficacité clinique du traitement. 30% des patients présentent également une amélioration plus ou moins marquée.



Figures 10, 11, 12, 13 : Répartition des patients selon l'échelle CGI pour chacune des molécules ciblées.

### b) Tolérance

52% des patients inclus se sont plaints d'effets indésirables (Figure 14).

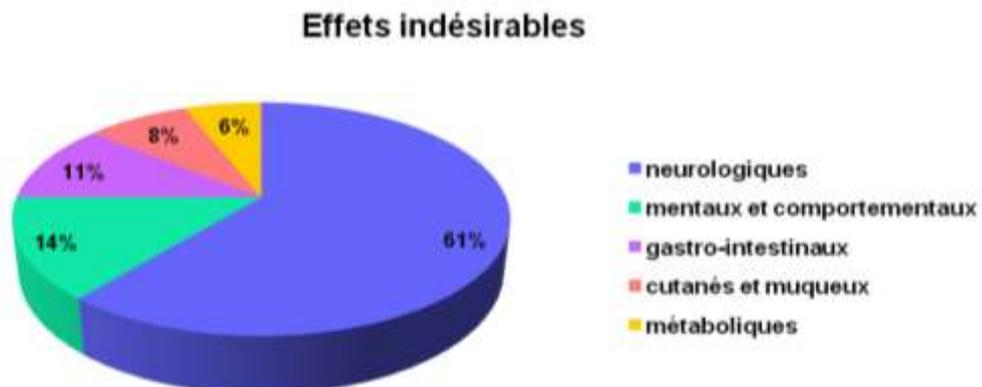


Figure 14 : Fréquences des différents types d'effets indésirables observés chez les patients inclus.

Les effets indésirables neurologiques sont les plus fréquents ; des vertiges, une fatigue, une somnolence, une recrudescence des crises et une diplopie ont été rapportés. Parmi les effets indésirables mentaux et comportementaux, l'agressivité et les troubles de l'humeur sont les plus courants. Les effets indésirables gastro-intestinaux constatés sont essentiellement des nausées et vomissements. Concernant les affections cutanées et muqueuses les patients ont principalement rapporté des lésions cutanées, un cas d'alopecie et un cas d'hypertrophie gingivale ont également été observés. Enfin, les troubles métaboliques se limitent à des cas de prise ou de perte de poids.

Sur la période d'étude, quatorze patients ont présenté des effets indésirables qui ont nécessité l'arrêt d'une molécule remplacée ou non par une autre. Ainsi, **les problèmes de tolérance** ont été à l'origine **de modifications thérapeutiques** pour 25% des patients.

Les molécules responsables des EI observées sont représentées sur la figure 15.

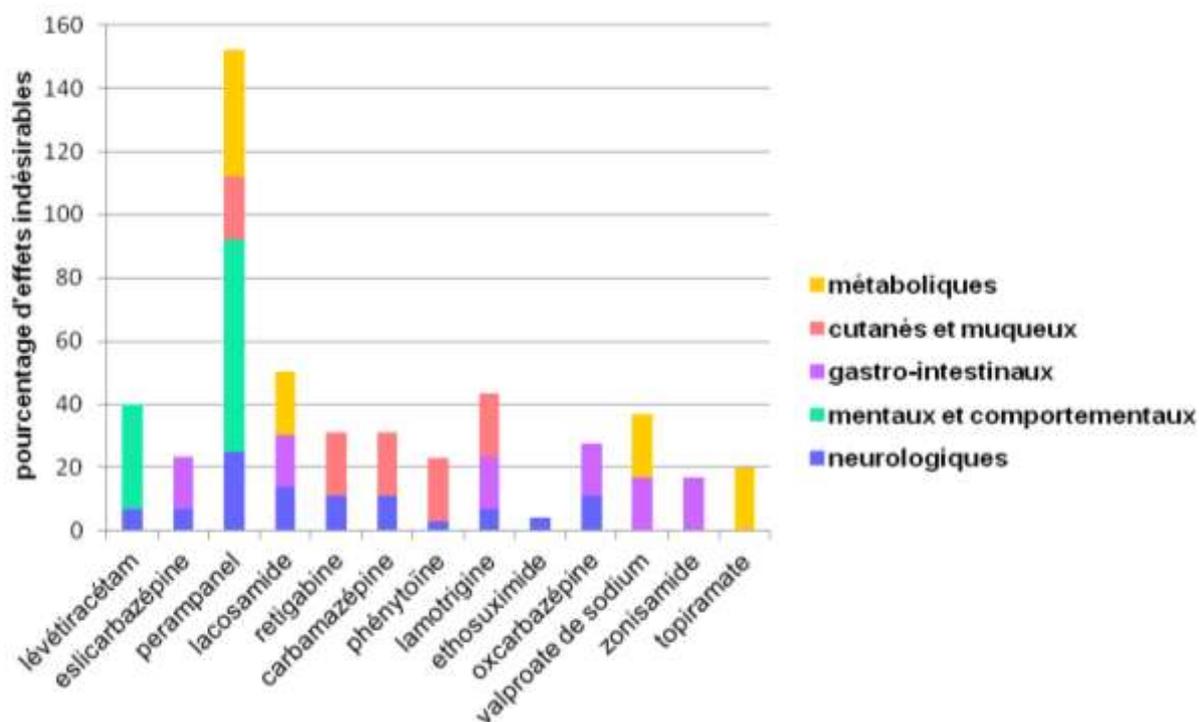
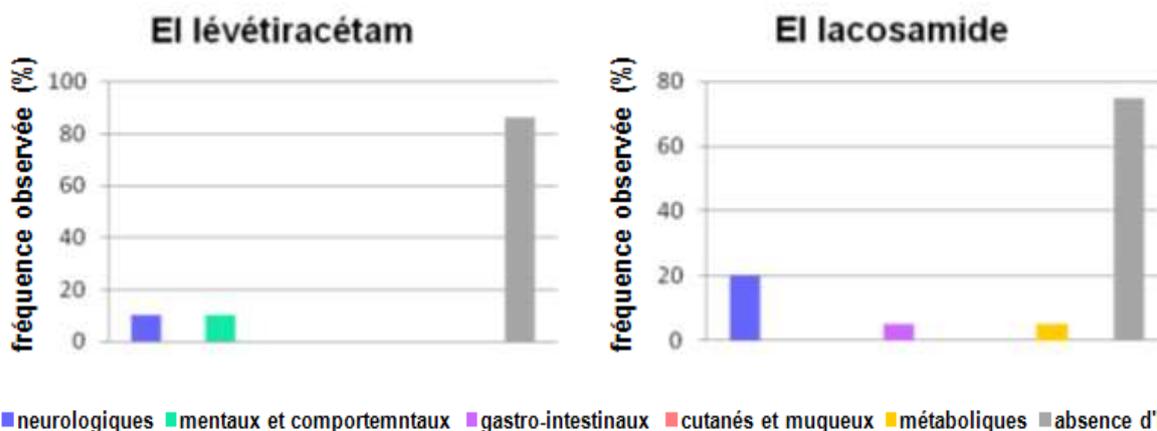


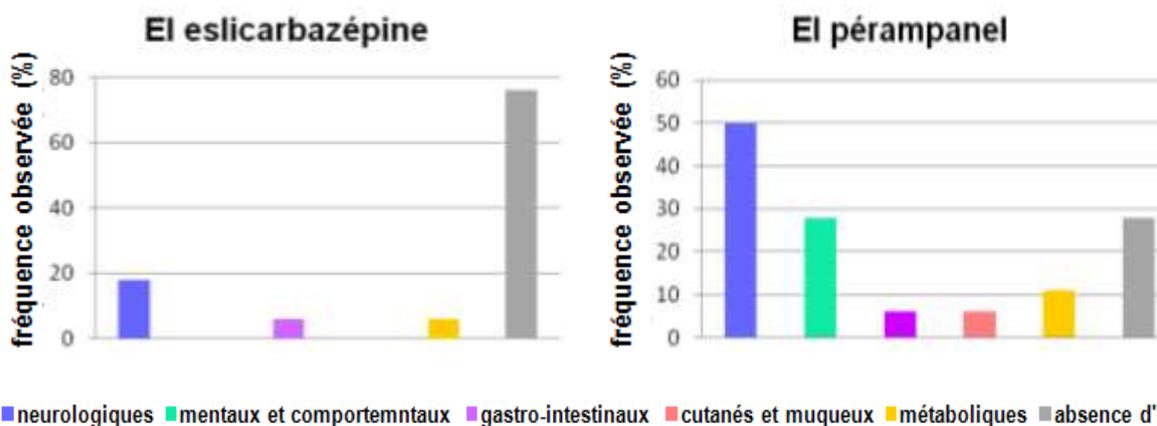
Figure 15 : Contribution des différents AE à chaque type d'EI.

De très nombreux AE sont responsables d'effets indésirables neurologiques. En revanche, dans le cas présent, seuls le lévétiracétam et le pérampanel ont causé des troubles mentaux et comportementaux (agressivité, perte de motivation).

Pour les quatre molécules ciblées (figures 16, 17, 18, 19) on retrouve des effets neurologiques. Le pérampanel semble causer plus d'EI que les trois autres.



Figures 16 et 17 : Fréquence des différents types d'effets indésirables observée pour le lévétiracétam et le lacosamide respectivement.



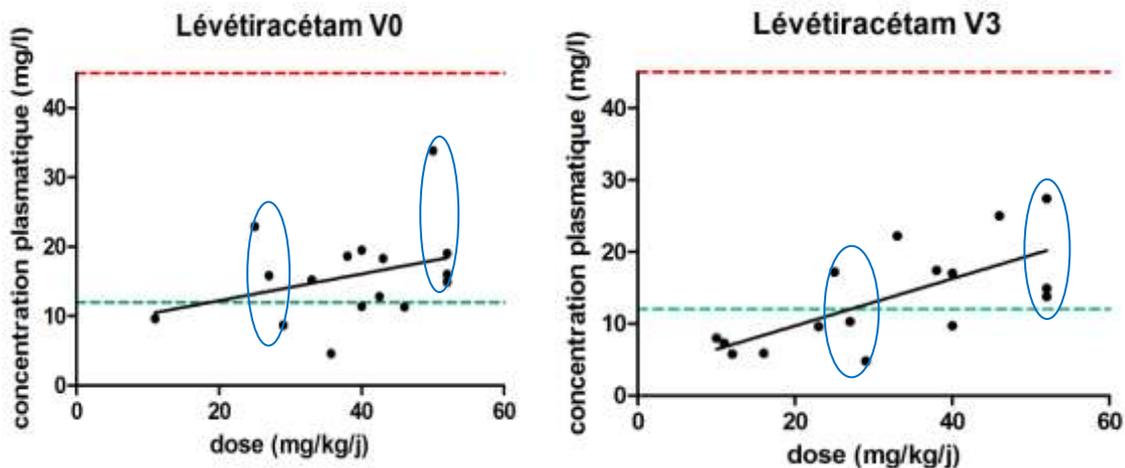
Figures 18 et 19 : Fréquence des différents types d'effets indésirables observée pour l'eslicarbazépine et le pérampanel respectivement.

## B. Données pharmacocinétiques pour les molécules d'intérêt

L'ensemble des patients présentait une fonction rénale et une fonction hépatique normales.

## 1. Lévétiracétam

Les figures 20 et 21 présentent les résultats des dosages plasmatiques de lévétiracétam à V0 (16 patients) et à V3 (16 patients).



Figures 20 et 21 : Concentrations plasmatiques de lévétiracétam en mg/l (valeurs normales comprises entre 12 – 45 mg/l) en fonction de la dose en mg/kg/j. Chaque point représente le résultat du dosage d'un patient.

Il semble y avoir une variabilité interindividuelle comme l'indiquent les contours bleus. Pour des doses très proches voire identiques, des concentrations plasmatiques peuvent varier du simple au double.

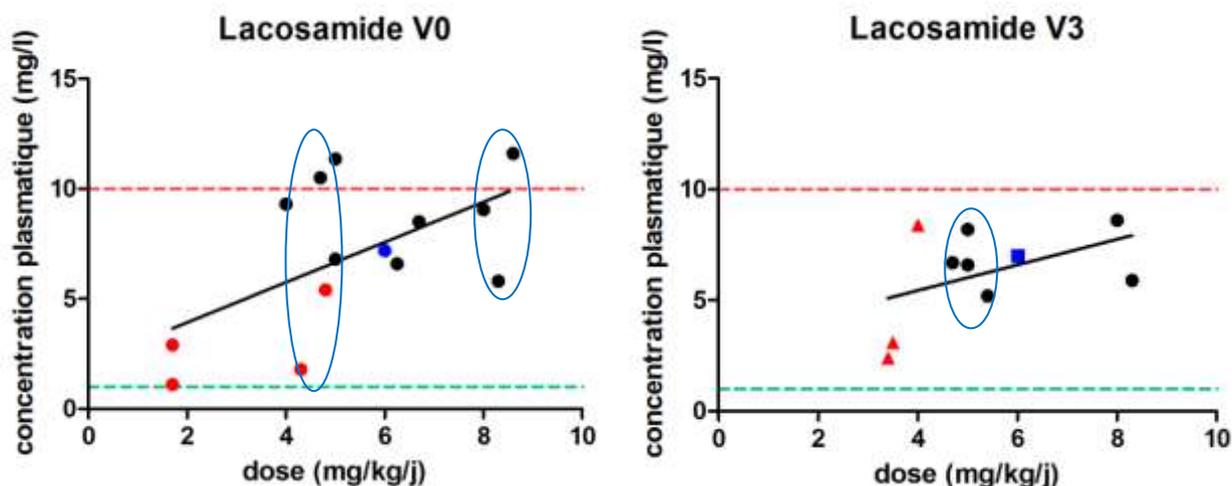
On constate à V3 que 8 patients, soit 50%, se situent en dessous de la zone thérapeutique délimitée par les lignes en pointillés :

- deux patient recevant une trithérapie AE présentent des CGI de 4 et 5 (pas de changement et légèrement aggravé).
- cinq patient recevant une bithérapie AE présentent des CGI de : 1, 2, 2, 4 et 5 (très fortement amélioré, améliorés, pas de changement et légèrement aggravé).
- un patient sous lévétiracétam en monothérapie présente une CGI de 6 (fortement aggravé).

Au total, sur les 8 patients ayant un taux plasmatique insuffisant, 5 (62,5%) présentent une évaluation clinique inchangée ou aggravée.

## 2. Lacosamide

Les figures 22 et 23 présentent les résultats des dosages plasmatiques de lacosamide à V0 (14 patients) et à V3 (10 patients).

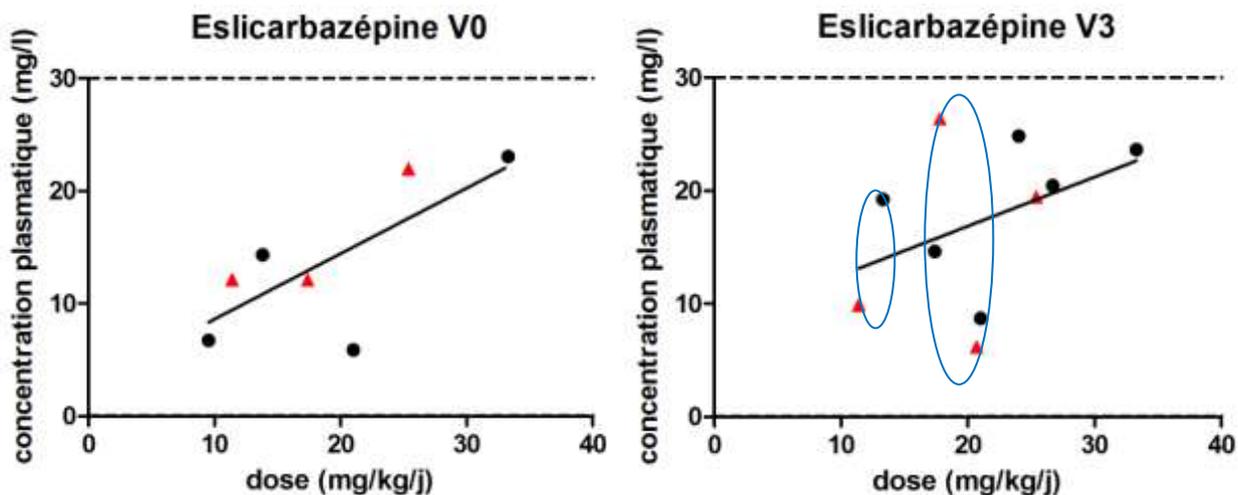


Figures 22 et 23 : Concentrations plasmatiques de lacosamide en mg/l (valeurs normales comprises entre 1 et 10 mg/l) en fonction de la dose en mg/kg/j. Chaque point représente le résultat du dosage d'un patient. La couleur rouge représente une association avec un inducteur du CYP 3A4 et le bleu représente une association avec un inhibiteur du CYP 2C9 (deux voies possibles de métabolisme du lacosamide).

Les concentrations plasmatiques de lacosamide révèlent une variabilité interindividuelle (contours bleus), qu'il soit utilisé seul ou en association avec des modificateurs de son métabolisme. Cette variabilité est notamment plus marquée avec les inducteurs du CYP 3A4. La présence de ces inducteurs n'a pas nécessairement d'influence sur la clinique (CGI allant de 3 à 5) mais elle influence cependant vraisemblablement le comportement PK du lacosamide.

## 3. Eslicarbazépine

Les figures 24 et 25 représentent les résultats des dosages plasmatiques d'eslicarbazépine à V0 (7 patients) et à V3 (10 patients).



Figures 24 et 25 : Concentrations plasmatiques d'eslicarbazépine en mg/l en fonction de la dose en mg/kg/j. Chaque point représente le résultat du dosage d'un patient. Les triangles rouges représentent une association pouvant potentiellement causer des interactions avec l'eslicarbazépine. Les droites en pointillés noirs représentent les valeurs extrêmes retrouvées dans la littérature (28).

Tout d'abord, il faut préciser que l'eslicarbazépine est une molécule assez récente qui n'est pas dosée en routine. Il n'y a pas de « valeurs normales » recommandées pour les concentrations plasmatiques. On trouve cependant dans la littérature (28) les valeurs de concentration résiduelle observées chez des sujets sains après 8 jours de traitement pour des posologies allant de 400 à 2400mg/j.

Les figures semblent indiquer une variabilité interindividuelle (contours bleus) possiblement en relation, à V3, avec une interaction médicamenteuse.

#### 4. Pérampanel

Les figures 26 et 27 représentent les concentrations plasmatiques de pérampanel observées à V0 (2 patients) et à V3 (7 patients).

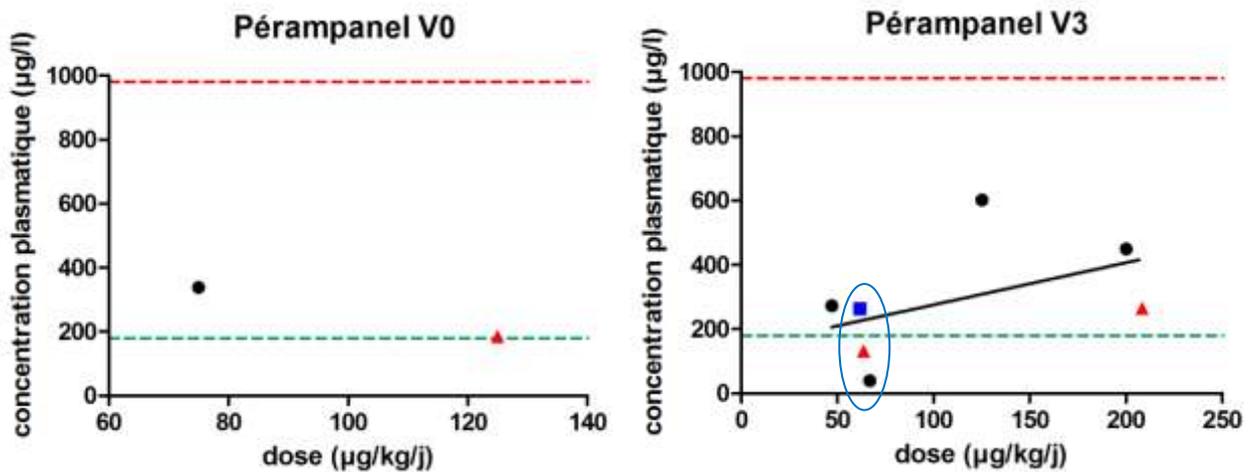


Figure 26 et 27 : Concentrations plasmatiques de pérampanel en µg/l en fonction de la dose en µg/kg/j. Chaque point représente le résultat du dosage d'un patient. Les triangles rouges représentent une association avec un inducteur du CYP 3A4 et le carré bleu représente une association avec un inhibiteur enzymatique. Les bornes de concentrations cibles sont issues de la littérature (29).

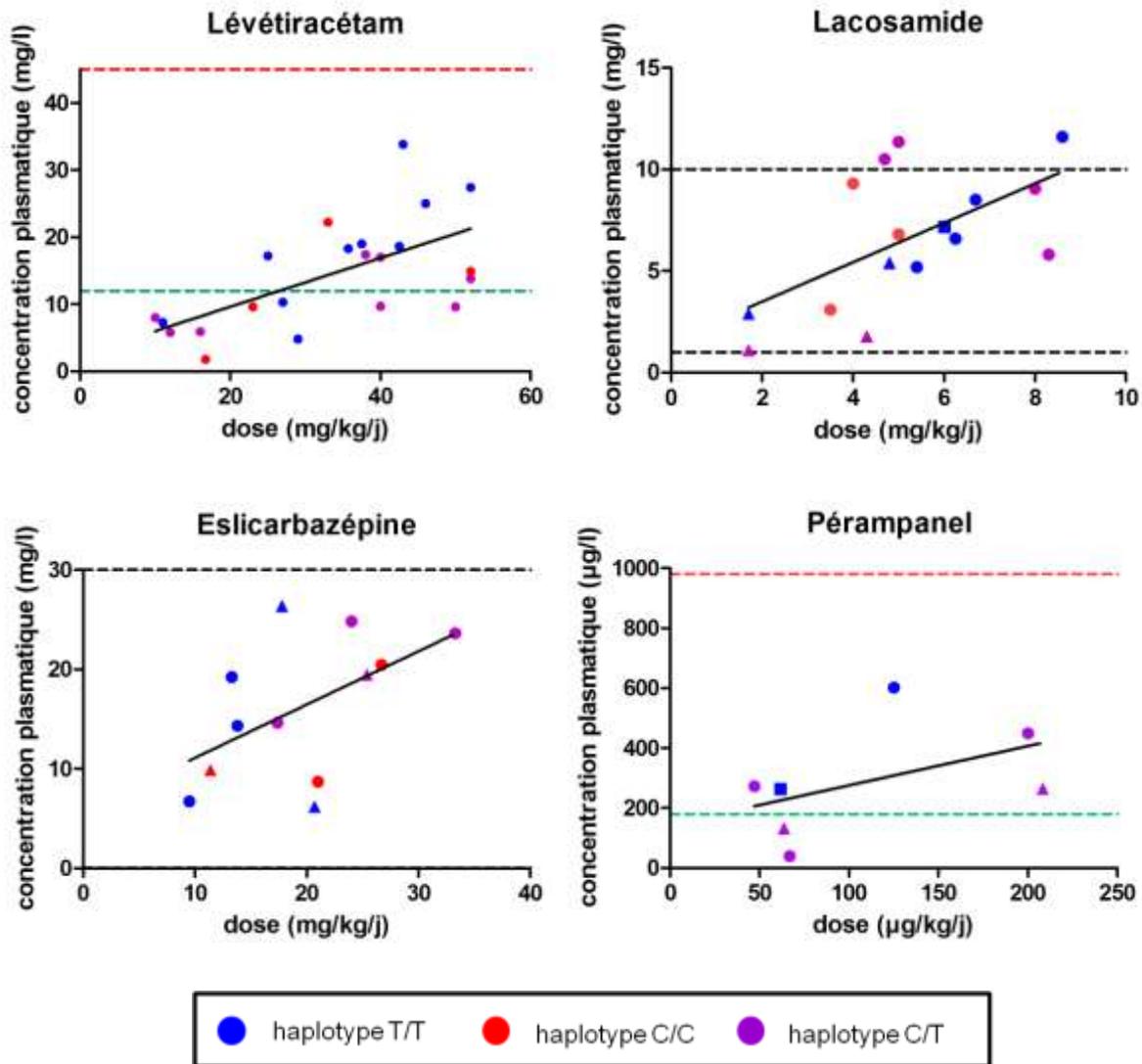
On observe une variabilité interindividuelle (contour bleu) en partie expliquée par les interactions dues aux autres AE. En effet, on constate qu'en présence d'un inducteur de CYP 3A4, les concentrations plasmatiques de pérampanel ont tendance à être plus faibles.

### C. Données pharmacogénétiques : polymorphisme C3435T du gène ABCB1

Les analyses pharmacogénétiques ont été réalisées sur les échantillons d'ADN des patients épileptiques. Les fréquences des différents haplotypes sont les suivantes :

- haplotype T/T : 39%
- haplotype C/C : 21%
- haplotype C/T : 40%

Les figures 28, 29, 30 et 31 représentent l'haplotype de chaque patient sur les résultats de dosages plasmatiques pour le lévétiracétam, le lacosamide, l'eslicarbazépine et le pérampanel.



Figures 28, 29, 30, 31 : Haplotypes de chaque patient représentés sur les résultats de dosages plasmatiques pour le lévétiracétam, le lacosamide, l'eslicarbazépine et le pérampanel. Les triangles représentent une association à un inducteur enzymatique et les carrés une association à un inhibiteur enzymatique.

Concernant le lévétiracétam et l'eslicarbazépine, il semble que les haplotypes C/C soient répartis préférentiellement dans les valeurs basses de concentrations plasmatiques (3 sur 4 pour le lévétiracétam et 2 sur 3 pour l'eslicarbazépine) tandis que les haplotypes T/T se retrouvent plutôt dans les valeurs hautes.

Dans le cas du lacosamide, les haplotypes T/T sont regroupés autour de la droite de tendance tandis que la variabilité semble plus marquée pour les haplotypes C/T et C/C.

Enfin, pour le pérampanel, les haplotypes T/T se retrouvent au niveau des concentrations plasmatiques les plus élevées.

## IV. DISCUSSION

Cette analyse préliminaire a montré que la population de patients épileptiques inclus dans l'étude est une population relativement jeune et présentant certaines spécificités : une prédominance des épilepsies partielles et des étiologies symptomatiques et cryptogéniques ainsi qu'une fréquence élevée de troubles neuropsychiatriques (20% de troubles dépressifs et 16% de troubles anxieux). Dans la quasi-totalité des cas, il s'agit de patients sous polythérapies AE (41% de bithérapies et 37% de trithérapies). Pour plus de la moitié (52%), ces patients présentent des effets indésirables tandis que leur état clinique global reste inchangé (39% des cas) ou légèrement amélioré (22% des cas) suite à la modification thérapeutique. Par ailleurs, ce travail a permis de montrer, pour les quatre molécules ciblées, une variabilité interindividuelle sur le plan pharmacocinétique. Elle peut être liée à des interactions médicamenteuses dans certains cas mais des facteurs intrinsèques jouent également un rôle avec, potentiellement, des prémices d'explication pharmacogénétique.

Les caractéristiques retrouvées chez les patients de l'étude sont en accord avec les données de la littérature concernant les patients épileptiques pharmaco-résistants :

- On retrouve une nette prédominance des épilepsies partielles (91% des patients). Chez les épileptiques, environ 60% présentent des épilepsies partielles. Par ailleurs, on estime que 30% des épilepsies partielles sont pharmaco-résistantes et que 10% des épilepsies généralisées le sont (9).
- On retrouve également une grande majorité d'étiologies symptomatique (45%) et cryptogénique (29%). Ces deux étiologies et notamment les étiologies structurales comme la sclérose hippocampique ou certaines malformations du développement cortical sont plus à risque de pharmaco-résistance (1,5 fois plus de risque de développer une pharmaco-résistance que dans les épilepsies idiopathiques (14) qui sont le plus souvent d'évolution spontanément favorable).
- La fréquence élevée des troubles neuropsychiatriques, notamment des troubles dépressifs et anxieux est également connue dans cette population de patients. De nombreuses études ont montré un risque plus important de pathologies psychiatriques, principalement de dépression et d'anxiété, chez les patients épileptiques que dans la population générale (30). Une méta-analyse de 2013 trouve une prévalence de la dépression au cours de la vie d'environ 20% chez les épileptiques. Selon les études, la prévalence de la dépression varie de 12 à 37% (31) chez ces patients et elle serait plus importante chez les pharmaco-résistants que chez les patients dont l'épilepsie est contrôlée (16). A titre indicatif, l'institut

national de prévention et d'éducation pour la santé indique une prévalence des épisodes dépressifs caractérisés de 7,5% chez les 15 – 85 ans dans la population française en 2010.

La prévalence de l'anxiété chez les patients épileptiques est estimée entre 15 et 20% (30). Les bases physiopathologiques de l'interaction entre épilepsie et dépression et épilepsie et anxiété sont encore peu connues. Il existerait une interaction bidirectionnelle entre épilepsie et dépression, chacune étant un facteur de risque pour l'autre (30).

L'ensemble de ces caractéristiques indique que les patients inclus sont bien représentatifs d'une population de patients épileptiques pharmaco-résistants. En effet, il est important de préciser que le service de neurophysiologie du CHRU de Lille est un centre de soins tertiaires qui permet une prise en charge et des examens très spécialisés dans le domaine (comme les enregistrements vidéo-EEG par exemple). Ce centre accueille donc les patients les plus difficiles à prendre en charge, pour lesquels un ou plusieurs schémas thérapeutiques ont déjà été tentés sans parvenir à un contrôle satisfaisant des crises. Par conséquent, il s'agit pour la très grande majorité d'entre eux de patients dit « pharmaco-résistants ».

Ces patients, comme la plupart des pharmaco-résistants, ont des polythérapies AE comprenant 2, 3 voire plus de 3 molécules (32). De nombreux AE sont disponibles mais il existe cependant un manque de recommandations pour la pratique clinique concernant les combinaisons de molécules (32) qui sont, dans la plupart des cas, mises en place de façon empirique, par essais successifs. En effet, à l'exception de l'association valproate de sodium/lamotrigine, il n'y a pas de données qui montrent une plus grande efficacité de l'association de certaines molécules (8), (2). Ainsi, une réflexion basée sur la complémentarité des mécanismes d'action des différents AE entre en considération dans les choix de combinaison des neurologues. C'est le concept de « polythérapie rationnelle » qui vise à optimiser l'efficacité d'une association et à éviter les associations délétères susceptibles d'aggraver une épilepsie ou de majorer les effets indésirables (8). On constate, d'après les résultats, que ce concept est majoritairement appliqué pour les patients inclus dans ce protocole.

Néanmoins, le contrôle des crises reste extrêmement difficile à atteindre puisqu'aucun patient sur les 54 n'a présenté une diminution  $\geq 50\%$ . A ce critère dur classiquement utilisé dans les études cliniques, a donc été ajoutée une évaluation par la CGI : pour 39% des patients, aucun changement de l'état clinique global n'a été constaté suite à la modification thérapeutique et pour seulement 22%, une légère amélioration a été rapportée. Cette évaluation apporte une donnée d'efficacité indispensable mais est cependant critiquable du fait de sa subjectivité et de son imprécision.

Par ailleurs, 52% des patients ont présenté des effets indésirables, ce qui est retrouvé dans certaines études (18). Ces EI ont été à l'origine, pour 25% des patients, d'une modification thérapeutique. En grande majorité ce sont des effets indésirables de type neurologique. On peut relever que le pérampanel semble être la cause de plus d'EI que les autres AE mais ceci peut s'expliquer par le fait que cette molécule récente a été, dans la quasi-totalité des cas, instaurée lors de la consultation d'inclusion. Or, c'est à l'instauration que beaucoup d'EI se manifestent. Les instaurations de traitement ont été moins nombreuses pour les autres molécules.

Le non contrôle des crises, les troubles dépressifs et anxieux associés à la maladie et les effets indésirables sont autant d'éléments qui contribuent à une altération de la qualité de vie de ces patients et qui rendent leur prise en charge complexe en favorisant une mauvaise adhésion au traitement AE. En effet, la non-adhésion aux traitements médicamenteux chez les patients épileptiques est estimée entre 30 et 50% (33).

Les effets indésirables sont par ailleurs une des causes majeures d'échec d'un traitement AE : ils peuvent causer des arrêts prématurés de molécule, empêcher d'atteindre la zone thérapeutique ou encore être responsables d'une non-adhésion au traitement (10). Ainsi, la dépression a été corrélée à un risque accru de non-adhésion au traitement (34). Enfin, une fréquence de crise élevée est un facteur de risque négatif sur l'adhésion au traitement AE (35). Le contrôle de l'observance des patients prévu par le protocole de l'étude est donc d'une grande importance.

Les quatre molécules ciblées se sont trouvées être parmi les plus fréquemment prescrites aussi bien en monothérapie (lévétiracétam) qu'en bi ou trithérapie permettant ainsi d'avoir un nombre de patients  $\geq 10$  pour trois des molécules. En effet, ce sont des molécules récentes, souvent prescrites en add-on afin d'essayer de nouvelles combinaisons.

Les données toxicologiques sur les concentrations plasmatiques ne permettent pas, à ce stade, de confirmer, pour ces quatre molécules, la linéarité des cinétiques attendue d'après les données de la littérature (annexe 5). En effet, les effectifs sont trop faibles et ne permettent pas de couvrir une gamme de doses représentative. Cependant, ces dosages plasmatiques ont mis en évidence une variabilité interindividuelle plus ou moins marquée selon les molécules pouvant impliquer, en plus de l'environnement et des caractéristiques physiopathologiques, des interactions entre médicaments AE (36), (4) ou potentiellement des facteurs intrinsèques comme des polymorphismes génétiques.

Concernant le lévétiracétam, la variabilité observée ne peut pas être expliquée par des interactions médicamenteuses. En effet, cet AE est très peu métabolisé et très peu lié aux protéines plasmatiques. Il est donc très peu affecté par la prise concomitante d'éventuels inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques. De plus, les données disponibles sur le

lévétiracétam indiquent qu'il est associé à une faible variabilité interindividuelle. Il est difficile, ici, de savoir si la variabilité observée a des répercussions cliniques ou non. Le suivi des taux plasmatiques de lévétiracétam n'est pas recommandé en pratique courante du fait de sa cinétique linéaire. Néanmoins, on peut noter qu'à V3, la moitié des patients présentent un sous-dosage en lévétiracétam. Parmi ces patients sous-dosés, 4 reçoivent une dose inférieure à la dose thérapeutique (10 mg/kg 2 fois/j). Pour ces quatre patients il s'agit soit d'une instauration soit d'une majoration thérapeutique en cours. D'un point de vue clinique, ces patients présentent un état global inchangé, légèrement aggravé voire fortement aggravé. En effet, les phases d'instauration de traitement et de recherche de posologie efficace sont délicates car les effets indésirables sont fréquents tandis que le traitement n'est pas encore optimal. En revanche, les quatre autres patients sont en sous-dosage malgré une dose supérieure à la dose thérapeutique et présentent des états cliniques très disparates (échelle CGI allant de légèrement aggravé, inchangé, légèrement amélioré à fortement amélioré). Pour ces patients, il faut aussi prendre en compte l'effet probable des autres AE associés et s'interroger sur le bénéfice réel de maintenir le lévétiracétam à ces posologies dans de pareils cas.

Les données concernant le lacosamide indiquent une cinétique linéaire et peu de variabilité interindividuelle (annexe 5). Bien qu'il ne soit pas possible de conclure sur la linéarité de la cinétique, on constate cependant une variabilité interindividuelle. Celle-ci pourrait, en partie, être expliquée par l'association avec des inducteurs du CYP 3A4 avec lesquels les concentrations apparaissent plus basses. Il a été montré que ce cytochrome pouvait, in vitro, participer à la métabolisation du lacosamide. Dans l'attente de données chez l'homme, cette hypothèse n'est donc pas à exclure. La présence d'un inhibiteur, ici le valproate de sodium, n'influence apparemment pas la concentration plasmatique du lacosamide. On ne dispose que d'un patient ayant cette association il est donc impossible de faire plus de supposition et il faut prendre en compte le fait que le valproate de sodium n'est qu'un faible inhibiteur du CYP 2C9, voie qui n'a été suggérée que par des études in vitro pour le lacosamide.

La présence de molécules influençant le métabolisme du lacosamide n'explique cependant pas tout et, là encore, il est difficile de savoir, avec de si fiables effectifs, si la variabilité constatée est pertinente ou non en clinique.

Concernant l'eslicarbazépine, on observe également une variabilité interindividuelle. Les associations pouvant potentiellement causer des interactions correspondent à des associations d'AE comprenant la lamotrigine. En effet, la glucuronidation est la voie métabolique principale de l'eslicarbazépine et de la lamotrigine. Le résumé des caractéristiques produit de l'eslicarbazépine fait part d'une étude montrant une interaction

pharmacocinétique mineure (diminution de 15% de l'exposition à la lamotrigine) entre ces 2 molécules chez des sujets sains.

Le faible nombre de patients ainsi que la répartition des points rouges ne permet pas de conclure à un éventuel effet de la prise concomitante de lamotrigine sur les concentrations plasmatiques de l'eslicarbazépine. D'autres sources de variabilité sont à rechercher, mais vraisemblablement, l'eslicarbazépine présente une variabilité interindividuelle non négligeable sur le plan pharmacocinétique et son potentiel interactif doit être envisagé en cas d'inefficacité ou d'EI.

Enfin, pour le pérampanel, il est difficile d'interpréter les résultats étant donné le petit nombre de patients. On constate cependant qu'en présence d'inducteur du CYP 3A4, les concentrations plasmatiques ont tendance à être plus basses. Des études *in vitro* montrent le possible rôle des CYP 3A4 et/ou 3A5 : ceci pourrait donc être un paramètre à prendre en compte notamment en vue d'adaptations posologiques. Il semble également y avoir une variabilité interindividuelle non liée aux interactions médicamenteuses. En effet, le pérampanel est une molécule fortement métabolisée au niveau hépatique. Il est donc envisageable que d'autres facteurs interviennent, comme des polymorphismes génétiques par exemple.

Les premières données pharmacogénétiques sur le polymorphisme C3435T du gène ABCB1 montrent une fréquence de 39%, 40% et 21% pour les haplotypes T/T, C/T et C/C respectivement parmi les patients épileptiques inclus. Ceci implique une fréquence de l'allèle T de 59%. Chez les caucasiens sains, cette fréquence est de 54% (37).

Les données concernant une éventuelle implication du polymorphisme C3435T dans la pharmacorésistance aux AE sont très controversées, certaines études montrant une association entre le génotype C/C et un risque plus élevé de pharmacorésistance tandis que d'autres travaux ne retrouvent aucune association entre ce polymorphisme et le risque de pharmacorésistance (21). Il ne s'agit pas ici d'expliquer la pharmacorésistance des patients par un génotype donné mais simplement de constater qu'il est envisageable, aux vues des résultats, que ce polymorphisme puisse contribuer à la variabilité interindividuelle pour certaines molécules, notamment le lévétiracétam. Ceci serait en accord avec la littérature qui montre que cette molécule est un substrat probable de la Pgp (38), (annexe 3). Ces premiers résultats sont également intéressants concernant le pérampanel pour lequel une variabilité liée à ce polymorphisme semble possible alors que d'après certaines études *in vitro*, il ne serait probablement pas un substrat de la Pgp. Le questionnement reste entier mais ce travail préliminaire ouvre un grand champ d'exploration dans ce domaine. En effet, en dehors de la Pgp, toutes les enzymes des voies métaboliques ainsi que les cibles

pharmacologiques pourraient jouer un rôle et donc être explorées grâce à des analyses pharmacogénétiques.

L'ensemble des données toxicologiques et pharmacogénétiques sont à analyser avec beaucoup de réserve et de précaution compte tenu du petit effectif utilisé pour ce travail préliminaire. Elles n'ont qu'une valeur exploratoire mais éveillent toutefois l'intérêt pour de futures recherches.

Cette analyse préliminaire a aussi donné lieu à une réflexion sur des éléments à apporter à ce protocole d'étude. Parmi ces éléments, sont envisagés :

- l'ajout d'une mesure de la qualité de vie grâce à une échelle adaptée. Il existe en effet plusieurs échelles de qualité de vie qui ont été validées dans l'épilepsie comme par exemple la QOLIE (Quality of life in epilepsy) à 89 ou à 31 items. Différents domaines sont à prendre en compte chez les patients épileptiques : la santé physique (fréquence et sévérité des crises, EI des traitements), la santé psychologique (troubles neuropsychiatriques, difficultés cognitives), la santé sociale (statut socioprofessionnel) (39), (40). La conférence de consensus de 2004 sur la prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes recommande la validation d'échelles de qualité de vie en langue française et leur utilisation dans les essais thérapeutiques en complément des mesures de fréquence de crises, d'EI, de handicap.

- une recherche rapide et systématique de la dépression étant donné la fréquence des troubles neuropsychiatriques chez les patients épileptiques et leur retentissement sur la qualité de vie. Il existe une association entre épilepsie et dépression mais l'évaluation de la dépression chez les patients épileptique n'est pas forcément aisée car certains symptômes de la dépression peuvent se confondre avec des signes d'atteinte cognitive ou aussi avec des EI des traitements (fatigue, prise de poids, manque d'appétit, trouble du sommeil, ralentissement...). Un inventaire de la dépression adapté à l'épilepsie, le « rapid detection of major depression in epilepsy » (NDDI-E) fondé sur 6 items, est disponible et présente l'avantage de ne pas être influencé par les effets secondaires des traitements (41).

- un bilan neuropsychologique systématique pour une évaluation globale des fonctions cognitives et suivre leur évolution.

- une évaluation systématique des EI à l'aide d'un auto-questionnaire, par exemple le « Liverpool Adverse Events Profile » (LAEP). Cet auto-questionnaire, portant sur les quatre semaines venant de s'écouler, comporte 19 items : fatigue, agitation, agressivité, nervosité, instabilité, maux de tête, chute de cheveux, effets cutanés, flou visuel, troubles digestifs, concentration, bouche et gencives, tremblements, prise de poids, vertiges, somnolence,

dépression, troubles de la mémoire, troubles du sommeil. Pour chaque item, une échelle de 1 à 4 permet d'évaluer la fréquence de l'effet indésirable considéré : jamais (1), rarement (2), parfois (3), toujours (4). Chaque item peut être étudié séparément ou parfois l'ensemble des items est utilisé pour faire un score global (42). Bien que l'utilisation d'auto-questionnaires sur les EI puisse avoir tendance à les surévaluer, il n'en reste pas moins que ce type de relevé des EI présenterait plusieurs avantages : évaluer le type et la fréquence des EI en lien avec le centre régional de pharmacovigilance, faire des comparaisons entre molécules ou combinaisons de molécules, adapter le traitement en tenant compte des profils de tolérance recueillis afin de diminuer la toxicité et l'inconfort dus aux traitements AE (43).

## V. CONCLUSION

Cette analyse préliminaire a montré des résultats globalement cohérents avec ce que l'on trouve dans la littérature concernant la population spécifique de patients épileptiques pharmaco-résistants. Ces premiers résultats soulignent la grande difficulté de prise en charge de ces patients, nécessitant de prendre en compte de nombreux paramètres : les types de syndromes épileptiques, les profils d'efficacité / tolérance des différentes molécules, l'adhésion du patient à son traitement AE, les interactions médicamenteuses, la variabilité interindividuelle pour adapter au mieux les posologies, les éventuels troubles neuropsychiatriques (dépression, anxiété, troubles cognitifs).

Etant donnée la complexité de cette prise en charge, il semble donc intéressant de proposer une approche multidisciplinaire faisant appel à des compétences complémentaires (neurologues, infirmières, toxicologues, pharmacogénéticiens, pharmaciens, ARCs) et nécessaires au bon déroulement de l'étude, à une exploitation et une interprétation pertinente des données, et également pour permettre une prise en charge personnalisée des patients pharmaco-résistants. Le pharmacien trouve sa place dans une telle entreprise en participant notamment au recueil des EI en lien avec le centre régional de pharmacovigilance, à l'analyse des interactions médicamenteuses, aux adaptations posologiques à mettre en œuvre, en concertation avec chacun des intervenants.

## VI. ANNEXES

### ANNEXE 1 : L'épileptogénèse

L'épileptogénèse est l'ensemble des processus et mécanismes qui participent à la réorganisation de circuits neuronaux entraînant des modifications, qui, chez certains patients aboutissent à la construction d'un cerveau épileptique (5). Ces réorganisations très complexes peuvent faire suite à une agression initiale, par exemple : un traumatisme crânien, un AVC, une méningite, des convulsions fébriles ...

Il a été démontré que parmi les modifications des circuits neuronaux, on note une baisse de l'inhibition, une augmentation de l'excitation et/ou une modification des propriétés intrinsèques des neurones concernés.

Les remaniements importants des réseaux neuronaux impliquent des mécanismes multiples et encore explorés parmi lesquels :

- Une mort cellulaire
- Une neuro-inflammation
- Une angiogénèse associée à une augmentation de perméabilité de la barrière hémato-encéphalique
- Une modification du profil d'expression des gènes

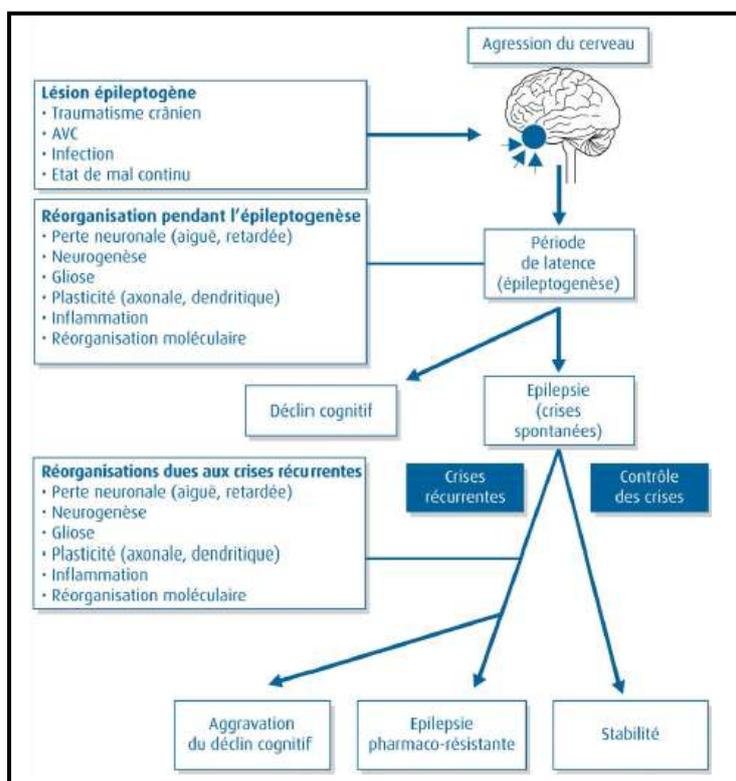


Figure 5 : d'après (5), Représentation schématique de l'épileptogénèse à partir de données obtenues chez l'animal

## ANNEXE 2 : Principaux effets indésirables des AE

Toutes les molécules citées dans le tableau suivant présentent des effets neurologiques : vertiges, somnolence, fatigue, diplopie, trouble de l'accommodation, confusion. Sont mentionnés dans ce tableau les effets les plus fréquents, majeurs, spécifiques et psychiatriques.

Molécules AE	Effets indésirables			
	Fréquents	Majeurs	Spécifiques	Psychiatriques
<b>Benzodiazépines</b>	Amnésie	Dépression respiratoire		Excitation paradoxale Troubles du comportement
<b>Carbamazépine</b>	Ataxie Vertiges Troubles digestifs Prise de poids Sécheresse de la bouche Augmentation des $\gamma$ GT	Agranulocytose Anémie anaplasique Leucopénie Thrombocytopénie Hyperéosinophilie Lyell Syndrome de Stevens-Johnson Troubles de la conduction	Hyponatrémie Syndrome lupique	Non (normothymique)
<b>Ethosuximide</b>	Troubles digestifs Anorexie Céphalés	Agranulocytose Anémie anaplasique Panytopénie Leucopénie Syndrome de Stevens-Johnson		Non
<b>Phénobarbital</b>	Ostéoporose Ostéomalacie Rachitisme Rhumatisme Somnolence Augmentation des $\gamma$ GT	Anémie mégaloblastique Lyell Syndrome de Stevens-Johnson	Dupuytren	Non
<b>Prémidone</b>	Idem phénobarbital			
<b>Phénytoïne</b>	Hirsutisme Acné Hypertrophie gingivale	Cytopénies Lyell Syndrome immunoallergique	Syndrome cérébelleux	Non
<b>Valproate de sodium</b>	Prise de poids Tremblement Alopécie Polykistose ovarienne Syndrome extrapyramidale	Thrombopénie Hépatite Pancréatite Encéphalopathie		Non (normothymique)
<b>Eslicarbazépine</b>	Ataxie Vertiges Troubles digestifs Sécheresse bouche Allongement de l'intervalle PR	Cytopénie Hypersensibilité Pancréatite		Non (normothymique)
<b>Gabapentine</b>	Prise de poids Troubles digestifs	Leucopénie Purpura		Non
<b>Lacosamide</b>	Vertiges Acouphènes Nausées	Hypersensibilité Troubles de la conduction		Oui Dépression

<b>Oxcarbazépine</b>	Ataxie Vertiges Troubles digestifs Sécheresse bouche Augmentation des $\gamma$ GT Alopécie	Cytopénie Lyell Syndrome de Stevens- Johnson Trouble de la conduction	Hyponatrémie	Non (normothymique)
<b>Prégabaline</b>	Prise de poids Ataxie Vertiges Bouffée de chaleur	Neutropénie Trouble de la conduction		Non (anxiolytique) Sauf euphorie/agitation
<b>Rétigabine</b>	Prise de poids Troubles digestifs Augmentation des $\gamma$ GT		Rétention urinaire Pigmentation rétinienne Décoloration bleu gris des téguments	Oui Psychose
<b>Tiagabine</b>	Tremblement Ecchymoses Troubles digestifs	Encéphalopathie		Oui Irritabilité Dépression Psychose
<b>Topiramate</b>	Anorexie Paresthésies Lithiases rénales et urinaires Manque du mot Myalgies	Cytopénie Syndrome de Stevens- Johnson Troubles cognitifs	Glaucome	Oui Agressivité Dépression Psychose
<b>Zonisamide</b>	Anorexie Lithiases rénales et urinaires Troubles de l'élocution	Cytopénie Lyell Syndrome de Stevens- Johnson		Oui Dépression Psychose
<b>Felbamate</b>	Perte de poids Troubles digestifs	Aplasia Hépatite aiguë Syndrome de Stevens- Johnson	Choc anaphylactique	Non
<b>Rufinamide</b>	Anorexie Insomnie Acné	Éruption cutanée		Non
<b>Stiripentol</b>	Anorexie (surtout l'association avec le valproate) Dystonie Hyperkinésie Augmentation des $\gamma$ GT	Neutropénie		Non
<b>Vigabatrin</b>	Prise de poids Troubles digestifs	Éruption cutanée Encéphalopathie	Rétrécissement du champ visuel	Oui Irritabilité Dépression Psychose
<b>Pérampanel</b>	Ataxie Prise de poids Céphalées Vertiges Somnolence			Oui Irritabilité Anxiété Agressivité
<b>Lamotrigine</b>	Céphalées Insomnie Excitation Acné Tremblement	Éruption cutanée Lyell Syndrome de Stevens- Johnson		Non (normothymique) Sauf agressivité
<b>Lévétiracétam</b>	Anorexie Troubles digestifs	Thrombocytopénie Leucopénie		Oui Irritabilité Dépression Idées suicidaires Psychose

Tableau 8 : Principaux effets indésirables de différentes molécules antiépileptiques (non exhaustif), D'après (9) et (44).

### ANNEXE 3 : Transport des AE par la Pgp

Médicaments	Données montrant un rôle de substrat vis-à-vis de la Pgp :			Substrat de la Pgp
	Patients	Modèle animal	Modèle cellulaire	
Phénytoïn	-	O	O	Certain
Phénobarbital	-	O	O	Certain
Lamotrigine	O	O	O	Certain
Oxcarbazépine	O	-	O	Certain
Levetiracetam	O	N	O	Probable
Acétazolamide	-	-	O	Probable
S-licarbazépine	-	-	O	Probable
Carbamazépine-10,11-époxyde	-	-	O	Probable
Eslicarbazépine acétate	-	-	O	Probable
Carbamazépine	O	?	N	Possible
Topiramate	-	-	?	Possible
Felbamate	-	O	N	Possible
Sodium valproate	-	-	?	Possible
Gabapentïn	-	-	?	Possible
Ethosuximide	-	-	N	Improbable
Vigabatrin	-	-	N	Improbable
Zonisamide	-	-	N	Improbable

Tableau 9 : Statut des molécules AE vis-à-vis de la Pgp d'après les données obtenues à partir de différents modèles. O : oui, N : non, N : absence de données, ? : données contradictoires. D'après (38).

Selon les données disponibles, la molécule est définie comme substrat certain lorsqu'elle est transportée in vitro (modèle cellulaire) et in vivo (patient ou modèle animal) par la Pgp, substrat probable lorsqu'elle est transportée in vitro mais qu'il n'y a pas de données in vivo, substrat possible lorsque les données in vitro et vivo sont incohérentes, substrat improbable lorsque la molécule n'est pas transportée par la Pgp in vitro et en absence de données in vivo et inversement lorsqu'elle n'est pas transportée in vivo et en absence de données in vitro (38).

Il n'y a pas de données concernant le lacosamide. Concernant le pérampanel, des données in vitro montrent qu'il n'est pas un substrat des transporteurs de la barrière hémato-encéphalique dont la Pgp (44), (29).

## **ANNEXE 4 : Critères d'inclusion et de non inclusion de l'étude RESISTANT**

Les critères d'inclusion dans cette étude sont :

- Patient épileptique (au moins 2 crises spontanées, justifiant un traitement AE) nécessitant un changement thérapeutique
- Femme ou homme âgé de 18 à 80 ans
- Capable de fournir un consentement libre et éclairé
- Patient ayant une couverture sociale
- Patient observant pour son traitement AE

Pour les témoins : sujets sains entre 18 et 80 ans, aucune maladie cancéreuse, dégénérative ou inflammatoire, ayant une couverture sociale.

Les critères de non inclusions sont :

- Sujet âgé de plus 80 ans
- Incapacité de donner son consentement
- Patients déments ou incapables de donner des informations fiables en l'absence d'un aidant
- Présence d'une pathologie très grave engageant le pronostic vital à court terme  
Patient dont l'observance est douteuse

Pour les témoins : maladie cancéreuse évolutive, maladie neurologique, maladie inflammatoire.

## ANNEXE 5 : Principales propriétés PK des 4 molécules ciblées

### ➤ Lévétiracétam :

Le lévétiracétam est un AE indiqué en monothérapie ou en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire et en association dans le traitement des crises myocloniques et tonico-cloniques. Il est fréquemment utilisé notamment du fait de ses propriétés pharmacocinétiques avantageuses (45), (46), (47) :

- après une administration orale, il est rapidement et presque totalement absorbé (absorption >95%)
- il présente une cinétique linéaire
- il est peu lié aux protéines plasmatiques (< 10%)
- il est très peu métabolisé : après 24h, 93% de la dose est excrétée dont 66% sous forme inchangée dans les urines et 27% sous forme d'un métabolite inactif qui n'est pas produit par des enzymes hépatiques. Ainsi il n'est pas affecté par la prise concomitante d'autres molécules inductrices ou inhibitrices enzymatiques.
- il n'entraîne pas lui-même d'interaction médicamenteuse ayant une importance clinique.

### ➤ Lacosamide : (48), (49), (50)

Le lacosamide est une molécule indiquée, en association, dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients épileptiques de 16 ans et plus. Il présente lui aussi des caractéristiques pharmacocinétiques favorables (48) :

- il est rapidement et totalement absorbé par voie orale
- il présente une cinétique linéaire avec peu de variabilité interindividuelle chez les sujets sains
- il est peu lié aux protéines plasmatiques (< 15%)
- il est principalement métabolisé, par déméthylation en un métabolite qui n'a pas d'activité pharmacologique connue. Le principal cytochrome impliqué serait le CYP 2C19. Il a toutefois été montré, in vitro, que les CYP 3A4 et 2C9 pouvaient également former ce métabolite.
- il est essentiellement éliminé par le rein dont 40% sous forme inchangée et 30% sous forme du principal métabolite déméthylé.

➤ Eslicarbazépine : (28), (51)

Cet AE est indiqué, en association, dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte.

La molécule administrée par voie orale est l'acétate d'eslicarbazépine. Cette prodrogue est rapidement hydrolysée par des estérases hépatiques pour donner le métabolite actif majeur, l'eslicarbazépine. La liaison aux protéines plasmatiques est relativement faible (< 40%). L'eslicarbazépine est principalement métabolisée par glucuronidation. Cette voie métabolique implique des enzymes UDP-glucuronyltransférases mais elles n'ont pas encore été identifiées.

L'eslicarbazépine et son métabolite glucuro-conjugué représentent 90% des métabolites totaux éliminés par voie urinaire.

La pharmacocinétique est linéaire pour des doses allant de 400 mg à 1200 mg.

➤ Pérampanel : (29), (44), (52)

Le pérampanel est indiqué, en association, dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire et dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques en cas d'épilepsie généralisée idiopathique.

Cette molécule présente une absorption rapide par voie orale et une très forte liaison aux protéines plasmatiques (environ 95%).

Il est fortement métabolisé au niveau hépatique subissant une oxydation primaire puis une glucuronidation. Les voies métaboliques impliquées ne sont pas encore élucidées mais des études in vitro montrent le possible rôle des CYP 3A4 et/ou 3A5.

La pharmacocinétique est linéaire sur une gamme de doses allant de 2 à 12 mg/j.

## ANNEXE 6 : Dosage plasmatique des AE

- Préparation des échantillons plasmatiques : dilution et précipitation des protéines

Etape préalable nécessaire afin de débarrasser l'échantillon des substances (protéines, phospholipides) susceptibles d'interférer lors de l'analyse : interférences avec les instruments (colmatage, perte d'efficacité des colonnes), interférence avec les analytes (effet matrice : co-élution avec les analytes d'intérêt et altération de leur ionisation). Dans le cas présent, il s'agit d'une technique de précipitation des protéines (53):

L'échantillon est dilué au 1/10e dans de l'eau distillée afin de se situer dans les zones de linéarité. Puis, 100 µL de cette dilution sont ajoutés à 300 µL d'une solution contenant du méthanol et l'étalon interne (hydroxyethylthéophylline). Le méthanol entraîne la précipitation des protéines. L'utilisation d'un étalon interne (molécule ayant des propriétés chimiques et physiques proches des analytes à doser, n'étant pas présente au départ dans l'échantillon et pouvant être distinguée des analytes) permet de s'affranchir des variations dues à l'expérimentateur ou aux instruments. Le mélange est vortexé (30 s) puis centrifugé (10 min à 13000 tours/min). Le surnageant est enfin dilué au 1/10e dans la phase mobile utilisée pour la chromatographie liquide (tampon formiate / acétonitrile 85/15) puis déposé dans des vials pour injection dans la colonne de chromatographie

- Dosages des AE par LC-MS/MS :

Appareil utilisé : Waters Acquity UPLC® et détecteur Xevo TQD®.

Caractéristiques de la chromatographie : colonne HSS C18 1,8µm, 2,1 X 150 mm

Phase stationnaire : apolaire, silice C18

Phase mobile : tampon formiate / acétonitrile dont les proportions varient pour faire un gradient d'élution

Principe de la technique :

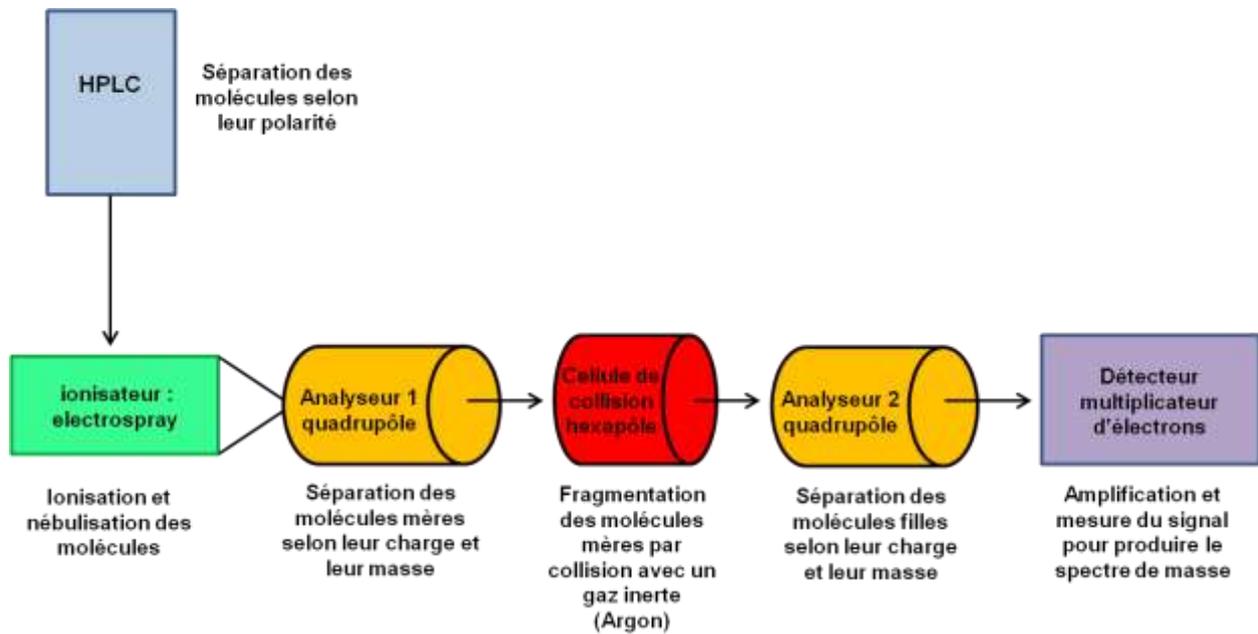


Figure 6 : schéma de principe de la technique LC-MS/MS

L'HPLC permet, au cours d'une première étape, de séparer les molécules AE présentes dans l'échantillon selon leur polarité. Elle est couplée à une spectrométrie de masse en tandem qui sépare les molécules chargées en fonction de leur rapport masse/charge. L'ensemble permet de détecter, identifier et quantifier les molécules d'intérêt avec une très bonne sensibilité et spécificité.

## ANNEXE 7 : Technique de discrimination allélique par méthode TaqMan®

La PCR permet d'amplifier, in vitro, une région spécifique (séquence) d'un acide nucléique donné. Pour cela, une série de réactions permettant la réplication d'une matrice d'ADN double brin est répétée en boucle :

- dénaturation de l'ADN double brin par l'augmentation de la température (95°C environ)
- hybridation des amorces spécifiques de la région d'intérêt afin de borner et amorcer la réplication (température d'hybridation selon la nature des amorces, de 50 à 60°C)
- polymérisation du brin complémentaire grâce à une ADN polymérase thermorésistante (active à 72°C)

La technique TaqMan® incorpore, en plus, deux sondes fluorescentes qui ne diffèrent que par un nucléotide spécifique du polymorphisme recherché (SNP) et qui sont chacune complémentaire d'un des deux allèles.

Chaque sonde porte un fluorochrome différent et celui-ci n'émet un signal fluorescent que lorsque la sonde, parfaitement hybridée à la séquence cible, est clivée. La lecture de la fluorescence en fin de PCR permet d'identifier le ou les allèles présents dans l'échantillon amplifié (54), (55).

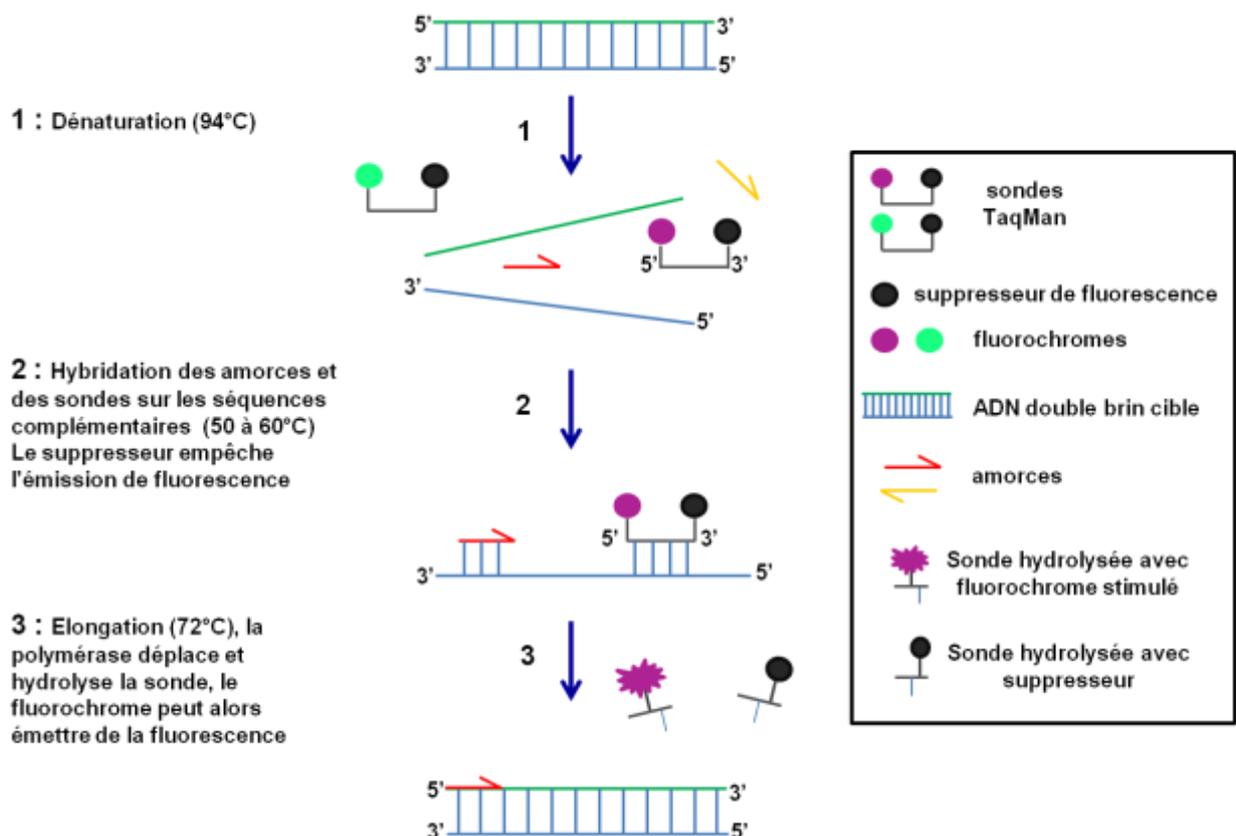


Figure 7 : Schéma de principe de la technique de discrimination allélique (TaqMan®)

## VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe—a systematic review. *Eur J Neurol*. 2005;12(4):245–53.
2. Stephen LJ, Forsyth M, Kelly K, Brodie MJ. Antiepileptic drug combinations—Have newer agents altered clinical outcomes? *Epilepsy Res*. 2012 Feb;98(2-3):194–8.
3. Comité Nationale pour l'Epilepsie. L'épilepsie en France une thématique aux enjeux considérables. 2011.
4. Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. *BMJ*. 2014 Feb 28;348(feb28 2):g254–g254.
5. Bernard C. Physiopathologie des épilepsies: avancées récentes. *Presse Médicale*. 2011 Mar;40(3):256–64.
6. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross H, van Emde W, et al. Révision Terminologique et Conceptuelle de l'organisation des crises épileptiques et des épilepsies: Rapport de la Commission de ILAE sur la Classification et la Terminologie, 2005–2009. 2010 [cited 2015 Sep 7]; Available from: <http://209.18.71.142/Visitors/Centre/ctf/documents/Frenchtranslation2010.pdf>
7. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475–82.
8. Rheims S, Ryvlin P. Mécanismes d'action des antiépileptiques. Quelles cibles? Quelles impacts sur la prescription? *Neurologies*. 2014;17(167):4–9.
9. Dupont S. Traitement médical de l'épilepsie de l'adulte. *EMC-Neurol*. 2014;11(2).
10. Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*. 2012;11(9):792–802.
11. French JA, Gazzola DM. New Generation Antiepileptic Drugs: what do they offer in terms of improved tolerability and safety? *Ther Adv Drug Saf*. 2011;
12. Navarro V. Médicaments anti-épileptiques. *Presse Médicale*. 2011 Mar;40(3):271–8.
13. Marson AG. When to start antiepileptic drug treatment and with what evidence? *Epilepsia*. 2008 Dec;49:3–6.
14. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342(5):314–9.
15. Recommandations du jury. Conférence de consensus Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco résistantes. *Rev Neurol (Paris)*. 2004;160(Hors série 1):5s394–5s399.

16. Picot M-C, Baldy-Moulinier M, Dauris J-P, Dujols P, Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: A population-based study in a Western European country. *Epilepsia*. 2008 Jul;49(7):1230–8.
17. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med*. 2011;365(10):919–26.
18. Schmidt D, Löscher W. New developments in antiepileptic drug resistance: an integrative view. *Epilepsy Curr*. 2009;9(2):47–52.
19. Löscher W, Klotz U, Zimprich F, Schmidt D. The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy. *Epilepsia*. 2009 Jan;50(1):1–23.
20. Haerian BS, Roslan H, Raymond AA, Tan CT, Lim KS, Zulkifli SZ, et al. ABCB1 C3435T polymorphism and the risk of resistance to antiepileptic drugs in epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Seizure*. 2010 Jul;19(6):339–46.
21. Walker LE, Mirza N, Yip VLM, Marson AG, Pirmohamed M. Personalized medicine approaches in epilepsy. *J Intern Med*. 2015 Feb;277(2):218–34.
22. Rogawski MA. The intrinsic severity hypothesis of pharmaco-resistance to antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2013 May;54:33–40.
23. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies: Definition of Drug Resistant Epilepsy. *Epilepsia*. 2009 Nov 3;51(6):1069–77.
24. Allorge D, Lorient MA. La pharmacogénétique ou la promesse d'une médecine personnalisée : variations du métabolisme et du transport des médicaments. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2004;62(5):499–511.
25. Marquet P, Longerey P-H, Barlesi F, les participants à la table ronde N°1 de Giens Ameye V, Augé P, et al. Recherche translationnelle : médecine personnalisée, médecine de précision, thérapies ciblées : marketing ou science? *Thérapie*. 2015 Jan;70(1):1–10.
26. Mann MW, Chhun S, Pons G. Pharmacogénétique des médicaments antiépileptiques. *EMC-Neurol*. 2014;11(3).
27. Piana C, Antunes N de J, Della Pasqua O. Implications of pharmacogenetics for the therapeutic use of antiepileptic drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014 Mar;10(3):341–58.
28. Almeida L, Soares-da-Silva P. Eslicarbazepine acetate (BIA 2-093). *Neurotherapeutics*. 2007;4(1):88–96.

29. Patsalos PN. The clinical pharmacology profile of the new antiepileptic drug perampanel: A novel noncompetitive AMPA receptor antagonist. *Epilepsia*. 2015 Jan;56(1):12–27.
30. Verrotti A, Carrozzino D, Milioni M, Minna M, Fulcheri M. Epilepsy and its main psychiatric comorbidities in adults and children. *J Neurol Sci*. 2014 Aug;343(1-2):23–9.
31. Fiest KM, Dykeman J, Patten SB, Wiebe S, Kaplan GG, Maxwell CJ, et al. Depression in epilepsy a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013;80(6):590–9.
32. Brodie MJ, Sills GJ. Combining antiepileptic drugs—Rational polytherapy? *Seizure*. 2011 Jun;20(5):369–75.
33. Sweileh WM, Ihbesheh MS, Jarar IS, Taha ASA, Sawalha AF, Zyoud SH, et al. Self-reported medication adherence and treatment satisfaction in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2011 Jul;21(3):301–5.
34. Ettinger AB, Good MB, Manjunath R, Edward Faught R, Bancroft T. The relationship of depression to antiepileptic drug adherence and quality of life in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2014 Jul;36:138–43.
35. Carpentier N, Jonas J, Gambier N, Vignal J-P, Maillard L, Vespignani H. Adhésion au traitement médicamenteux et épilepsie □: un enjeu d'actualité. *Thérapie*. 2013 Sep;68(5):297–301.
36. Johannessen SI, Landmark CJ. Antiepileptic drug interactions-principles and clinical implications. *Curr Neuropharmacol*. 2010;8(3):254.
37. Jeannesson E, Albertini L, Siest G, Gomes A-M, Ribeiro V, Aslanidis C, et al. Determination of ABCB1 polymorphisms and haplotypes frequencies in a French population. *Fundam Clin Pharmacol*. 2007 Aug;21(4):411–8.
38. Zhang C, Kwan P, Zuo Z, Baum L. The transport of antiepileptic drugs by P-glycoprotein. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012 Jul;64(10):930–42.
39. Villeneuve N. Quelles échelles de qualité de vie pour les patients ayant une épilepsie partielle pharco-résistante. *Rev Neurol (Paris)*. 2004;160(hors série 1):5s376–5s393.
40. Luoni C, Bisulli F, Canevini MP, De Sarro G, Fattore C, Galimberti CA, et al. Determinants of health-related quality of life in pharmaco-resistant epilepsy: Results from a large multicenter study of consecutively enrolled patients using validated quantitative assessments: *Quality of Life in Pharmaco-resistant Epilepsy*. *Epilepsia*. 2011 Dec;52(12):2181–91.
41. De Toffol B. Troubles psychiatriques de l'épilepsie chez l'adulte. *EMC-Psychiatr*. 2013;10(1).

42. Panelli RJ, Kilpatrick C, Moore SM, Matkovic Z, D'Souza WJ, O'Brien TJ. The Liverpool Adverse Events Profile: Relation to AED Use and Mood. *Epilepsia*. 2007 Mar;48(3):456–63.
43. Gilliam FG, Fessler AJ, Baker G, Vahle V, Carter J, Attarian H. Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects A randomized trial. *Neurology*. 2004;62(1):23–7.
44. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence du 24 Juillet 2013 sur le Fycompa. 2013.
45. Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther*. 2000;85(2):77–85.
46. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la transparence du 17 Avril 2013 sur le keppra. 2013.
47. Dailly E, Bouquié R, Bentué-Ferrer D. Suivi thérapeutique pharmacologique du lévétiracétam. *Thérapie*. 2010 Jan;65(1):67–70.
48. Cawello W, Stockis A, Andreas J-O, Dimova S. Advances in epilepsy treatment: lacosamide pharmacokinetic profile: Lacosamide pharmacokinetics. *Ann N Y Acad Sci*. 2014 Nov;1329(1):18–32.
49. Bentué-Ferrer D, Tribut O, Verdier M-C. Suivi thérapeutique pharmacologique du lacosamide. *Thérapie*. 2012 Mar;67(2):151–5.
50. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence du 4 Mars 2009 sur le Vimpat. 2009.
51. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence du 22 Septembre 2010 sur le Zebinix. 2010.
52. Rogawski MA, Hanada T. Preclinical pharmacology of perampanel, a selective non-competitive AMPA receptor antagonist. *Acta Neurol Scand*. 2013 Apr;127:19–24.
53. Bourgogne E, Wagner M. Préparation d'échantillon et bioanalyse en spectrométrie de masse. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2015;73(1):11–23.
54. Poitras E, Houde A. La PCR en temps réel: principes et applications. *Rev Biol Biotechnol*. 2002;2(2):2–11.
55. Verstuyft C, Morin S, Yang J, Loriot MA, Barbu V, Kerb R, et al. Nouvelle méthode rapide et robuste de génotypage du CYP2C9 et MDR1. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2003;61(3):305–9.

Université de Lille 2

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES**  
(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)  
Année Universitaire 2014/2015

**Nom : BERGERON**  
**Prénom : Sandrine**

**Titre du mémoire / thèse : EPILEPSIE PHARMACORESISTANTE : VERS UNE PRISE EN CHARGE PERSONNALISEE ET MULTIDISCIPLINAIRE. ANALYSE PRELIMINAIRE DES DONNEES DE L'ETUDE RESISTANT**

**Mots-clés :** Epilepsie pharmaco-résistante, approche multidisciplinaire, prise en charge personnalisée, variabilité interindividuelle, pharmacogénétique

---

**Résumé :**

L'épilepsie est une maladie neurologique, complexe et multifactorielle. Elle affecte environ 1% de la population générale. Bien que 70 à 80% des patients nouvellement diagnostiqués épileptiques parviennent à un contrôle complet de leurs crises, 20 à 30% présentent, malgré l'essai de plusieurs schémas thérapeutiques appropriés, un contrôle insatisfaisant de leurs crises. Ces patients sont dits « pharmaco-résistants ».

L'étude RESISTANT promue par le CHRU de Lille depuis 2013 et dont l'investigateur principal est le Pr. Devos s'appuie sur une collaboration multidisciplinaire avec les services de pharmacologie médicale, de neurophysiologie, de toxicologie et de Pharmaco/toxicogénétique afin de constituer une cohorte prospective de 1000 patients. L'objectif général de cette étude est de déterminer, grâce à une analyse globale sur l'ensemble des patients, des facteurs prédictifs de pharmaco-résistance afin de fournir aux praticiens des outils d'aide à la décision et à la prescription. Pour ce travail, les dossiers des 58 premiers patients épileptiques ont été étudiés (recueil de données cliniques, toxicologiques et pharmacogénétiques).

L'analyse des premières données a montré que la population de patients épileptiques inclus dans l'étude est une population relativement jeune et présentant certaines spécificités : une prédominance des épilepsies partielles et des étiologies symptomatiques et cryptogéniques ainsi qu'une fréquence élevée de troubles neuropsychiatriques (20% de troubles dépressifs et 16% de troubles anxieux). Dans la quasi-totalité des cas, il s'agit de patients sous polythérapies AE (41% de bithérapies et 37% de trithérapies). Pour plus de la moitié (52%), ces patients présentent des effets indésirables tandis que leur état clinique global reste inchangé (39% des cas) ou légèrement amélioré (22% des cas) par la prise en charge pharmacologique. Par ailleurs, ce travail a permis de montrer, pour les quatre molécules ciblées (lévétiracétam, lacosamide, eslicarbazépine et pérampnel) une variabilité interindividuelle sur le plan pharmacocinétique. Elle peut être liée à des interactions médicamenteuses dans certains cas mais des facteurs intrinsèques jouent également un rôle avec, potentiellement des prémices d'explication pharmacogénétique.

Ces premiers résultats soulignent la grande difficulté de prise en charge de ces patients. En raison de cette complexité, il semble intéressant d'envisager une approche multidisciplinaire (neurologue, infirmière, pharmacien, ARC, toxicologue, pharmaco-généticien) pour permettre une prise en charge personnalisée des patients pharmaco-résistants.

---

**Thèse encadrée par le Pr. David Devos et le Dr. Sophie Gautier**

**Membres du jury :**

**Président :**

**M. le Professeur Pascal ODOU**

PU-PH, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille 2, Université de Lille 2, Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille

**Assesseur(s) :**

**M. le Professeur David DEVOS**

PU-PH, Faculté de Médecine de Lille 2, Université de Lille 2, Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille

**M. le Professeur Jean-Marc CHILLON**

PU-PH, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Amiens, Université de Picardie Jules Verne à Amiens, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

**M. le Docteur Antoine LEFEBVRE**

PH, Centre Hospitalier de Saint-Philibert