



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+0451101+ | +0151111+ A +000X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

Thèse N° 100/19

**EFFICACITE ET TOLERANCE DU TOPIRAMATE EN ADD-ON THERAPIE
DANS LES EPILEPSIES PHARMACORESISTANTES : ETUDE
OBSERVATIONNELLE (A PROPOS DE 40 CAS)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23/05/2019

PAR

Mr. CHEBBAI REDA

Né le 08 OCTOBRE 1989 à TAHLA

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Epilepsie – Pharmacoresistance – Topiramate – Efficacité – Tolérance

JURY

Mr. EL BIAZE MOHAMMED..... Professeur de pneumo-phtisiologie	PRESIDENT
Mr. SOURTI ZOUHAYR..... Professeur agrégé de Neurologie	RAPPORTEUR
Mr. BOUJRAF SAID..... Professeur de biophysique	} JUGES
Mlle. RABHI SAMIRA..... Professeur de médecine interne	

SOMMAIRE

CHAPITRE THEORIQUE	5
I. Introduction	6
II. Epilepsie pharmacorésistante	7
A. Introduction-définitions.....	7
B. LES RISQUES DE LA PHARMACORÉSISTANCE.....	9
C. Les mécanismes de pharmacorésistance.....	10
1. Les transporteurs multidrogues.....	11
2. Modifications des cibles des antiépileptiques.....	12
3. Spectre d'action limité des antiépileptiques disponibles.....	13
III. Médicaments antiépileptiques	14
IV. Topiramate	20
1. Présentation.....	20
1.1. Indications.....	21
1.2. Structure moléculaire.....	22
1.3. Pharmacologie.....	23
1.4. Usage thérapeutique.....	24
1.5. Contre-indications.....	26
1.6. Interactions médicamenteuses.....	27
1.7. Effets indésirables.....	28
2. Etudes cliniques testant de l'efficacité du Topiramate dans l'Epilepsie Pharmacorésistante en tant que thérapie adjuvante.....	29
3. Tolérance.....	35
CHAPITRE PRATIQUE	40
MATERIELS ET METHODES	41
RESULTATS	46
DISCUSSION	72
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	78
RESUMES	80
REFERENCES	84
ANNEXES	91

LISTE DES ABREVIATIONS

BHE	: Barrière hémato-encéphalique
CHU	: Centre hospitalier universitaire
EEG	: Electroencéphalographie
GABA	: Acide gamma-aminobutyrique
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LICE	: Ligue internationale contre l'épilepsie
MAE	: Médicament antiépileptique
OMS	: Organisation mondiale de la santé
TPM	: Topiramate
CBZ	: Carbamazépine
BZD	: Benzodiazépine
VPA	: Acide Valproïque
PB	: Phénobarbital
LTG	: Lamotrigine
EI	: Effet Indésirable

CHAPITRE

THEORIQUE

I. Introduction (1, 2, 3,4) :

L'épilepsie est une Maladie neurologique qui traduit une anomalie du fonctionnement cérébral. Cette anomalie se manifeste par des épisodes paroxystiques appelées crises épileptiques. Actuellement, on estime que parmi 3,5 millions de personnes, à travers le monde, qui développent une épilepsie chaque année, 40% sont âgées de moins de 15 ans (Guerrini, 2006).

Il faut différencier entre crise épileptique et épilepsie :

Le mot épilepsie regroupe plusieurs formes, il n'existe pas une épilepsie mais diverses formes d'épilepsie.

La maladie épileptique « l'épilepsie » était définie par la répétition de façon chronique, chez un même sujet, de crises de nature épileptique spontanée.

Cette définition a récemment évolué. Le concept central de la nouvelle définition est une altération persistante dans le cerveau qui augmente la probabilité des crises ultérieures.

L'épilepsie n'est donc plus définie par la répétition de plusieurs crises mais par la survenue d'au moins une crise épileptique associée à une perturbation cérébrale persistante qui peut entraîner la survenue d'autres crises.

Les crises ont des manifestations motrices, sensibles, sensorielles ou psychiques, parfois accompagnées d'une altération de la conscience secondaire à une décharge anormale, **excessive et hypersynchrone** de neurones. C'est la conséquence d'un déséquilibre brutal entre des phénomènes excitateurs et inhibiteurs régissant la stabilité de la membrane du neurone et l'efficacité Synaptique. La dépolarisation paroxystique brutale de la membrane neuronale est un phénomène pathologique fondamental de la crise épileptique.

Ces crises peuvent être le symptôme d'une affection aiguë, générale ou qui touche préférentiellement le système nerveux central.

Les données électroencéphalographiques sont d'une importance capitale dans le diagnostic des crises épileptiques mais en aucun cas le diagnostic ne sera porter que sur ces données seules. Il n'y a pas d'épilepsie sans crise clinique.

II. Epilepsie Pharmacorésistante :

A. Introduction-définition :

La pharmacorésistance des épilepsies existe depuis que l'on utilise des antiépileptiques et que l'on constate un échec thérapeutique, c'est à dire la persistance des crises.

Malgré le nombre important de publications sur le sujet, il faut affirmer qu'il n'existe pas de définition suffisamment rigoureuse de cette condition. Par ailleurs, les populations étudiées sont souvent très hétérogènes rendant les comparaisons difficiles.

Cependant, Dans tous les travaux se rapportant à ce sujet, plus de 30 p. 100 des épilepsies seraient « résistantes » au traitement (5) avec des conséquences psychosociales et médico-économiques majeures.

Retenue par la conférence de consensus à propos des épilepsies partielles(6), la pharmacoresistance s'appliquera l'ensemble des épilepsies.

Il s'agit de "la persistance de crises de nature épileptique certaine, suffisamment fréquentes ou invalidantes chez un patient compliant suivant depuis au moins deux ans un traitement antiépileptique correctement prescrit, c'est-à dire l'utilisation préalable en monothérapie séquentielle d'au moins deux médicaments majeurs de profils pharmacologiques différents, et d'au moins une association de deux médicaments pendant une durée suffisante pour permettre d'en apprécier l'efficacité".

Cette définition peut être nuancée, en particulier chez le jeune enfant, devant une épilepsie “catastrophique”, rapidement responsable de troubles cognitifs et/ou d’une régression psychomotrice ; il n’est évidemment pas question dans ce cas d’attendre deux ans d’échecs thérapeutiques.

Il faut d’abord éliminer les pseudo-résistances, liées aux erreurs de diagnostic ou de traitement, à une observance imparfaite, aux aggravations imputables au traitement.

Cette pharmacorésistance, loin d’être une caractéristique absolue, peut souvent, en pratique clinique, être considérée comme relative : elle ne caractérise donc pas systématiquement une épilepsie sévère, voire «catastrophique ».

Une échelle de pharmacorésistance a été proposée (Schmidt, 1991) (6) cote de 0 (pharmacosensibilité) à 5 (pharmacorésistance prouvée) la réponse d’une épilepsie au traitement médical antiépileptique (MAE) :

Figure1 : Cotation de la pharmacorésistance (d’après Schmidt, 1991) (6)

Les crises persistent malgré :

0 : MAE quelconque, quelle que soit la dose

1 : MAE adapté, dosage faible

2 : MAE adapté, dose quotidienne correcte

3 : MAE adapté, taux sanguins corrects

4 : MAE adapté, dose maximale tolérée

5 : plus d’un MAE adapté, dose maximale tolérée en monothérapie

B. Les risques de la pharmacorésistance :

L'enjeu du traitement d'une épilepsie est le contrôle des crises : l'échec, lié à l'inefficacité des médicaments prescrits à cette fin, implique pour le patient des risques dont le médecin doit rester conscient tout au long de la prise en charge. Ces risques sont liés à la maladie, mais aussi au traitement :

– les plus fréquents et les plus graves, pour le patient, sont d'ordre social : exclusion directe (rejet par l'entourage familial, scolaire et professionnel), exclusion indirecte par l'impossibilité de participer à de nombreuses activités de loisir qui vont de soi pour les sujets sains, comme différentes activités sportives, la conduite de véhicules à moteur, les sorties et vacances souvent, et par les restrictions rencontrées dans l'insertion scolaire et professionnelle. Une épilepsie évoluant depuis de nombreuses années confère souvent au patient un statut particulier, et contribue surtout à un sentiment de dévalorisation bien mis en évidence par les études qui portent sur le pronostic à long terme des épilepsies rebelles (Sillanpaa et al., 1998) (7) ;

– les plus patents, pour le médecin, sont les risques liés à la thérapeutique antiépileptique qui, chez un patient pharmaco-résistant, utilise souvent de fortes doses, des associations médicamenteuses, et des traitements de très longue durée. Ainsi, ce type de patient est plus exposé que d'autres aux effets collatéraux dose-dépendants, en particulier aux effets cognitifs, et aux effets idiosyncrasiques, car il devra essayer de nombreuses molécules différentes ;

– les plus graves sont les complications de l'épilepsie, qu'il s'agisse des traumatismes (qui peuvent avoir un effet aggravant sur l'épilepsie, et accroissent le handicap social), mais aussi le risque de mort subite inexplicquée, qui est multiplié par un facteur d'au moins 3 chez les patients épileptiques présentant des crises convulsives et non contrôlés, que ce soit par rapport à la population générale ou à

celle des patients contrôlés (Nashef et al., 1995) (8). Le risque de suicide ne doit pas être négligé non plus.

C. Les Mécanismes de la pharmacorésistance :

Les mécanismes de résistances aux MAEs semblent d'être variables et multifactoriels selon la cause sous-jacente et, théoriquement, le site d'action de ces médicaments (9)

Les principales hypothèses peuvent être classées en plusieurs groupes :

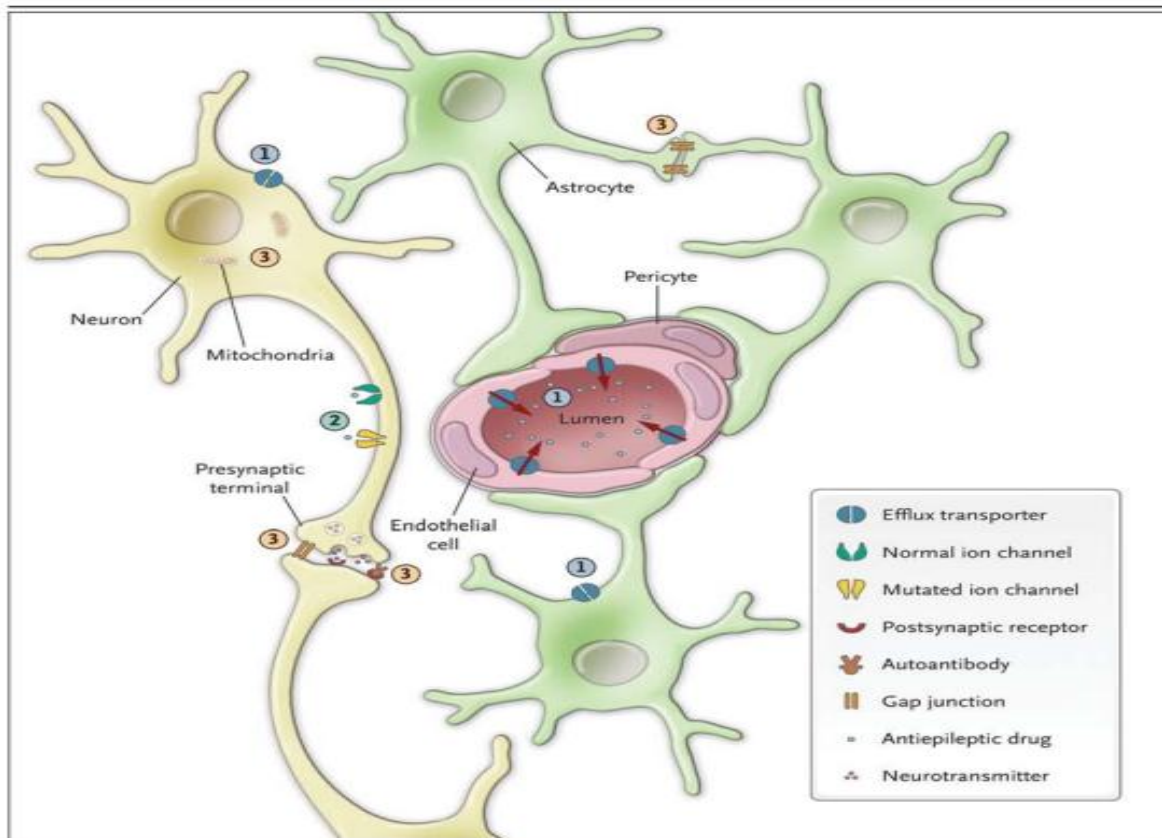


Figure 2 : Les mécanismes biologiques de pharmacorésistance de l'épilepsie (hypothèses). (10)

Figure 3 : Le schéma illustre les emplacements moléculaires hypothétiques de la pharmacorésistance :

A l'endroit 1 : une surexpression des transporteurs membranaires des médicaments dans les cellules endothéliales des capillaires qui constituent la BHE.

A l'endroit 2 : une modification de l'expression ou de la fonction des canaux ioniques voltages dépendants qui sont connus comme cibles des médicaments antiépileptiques.

A l'endroit 3 : des mécanismes qui ne sont pas visées par les antiépileptiques actuels tels que le couplage électrique à travers les jonctions type Gap, dysfonctionnement mitochondrial, et des autoanticorps des récepteurs des neurotransmetteurs.

1. Les transporteurs multidrogues :

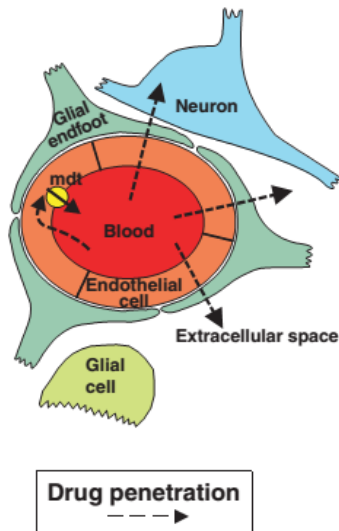
L'hypothèse des «transporteurs multidrogues» propose que la pharmacorésistance puisse être attribuée à la surexpression des protéines de la famille des transporteurs multidrogues. Au niveau de la BHE (cellules endothéliales) (Figure), ces protéines de transport limitent l'entrée dans le cerveau des molécules lipophiles. Un membre de cette famille, ABCB1 (ATP-binding cassette sub family B member 1), appelé aussi glycoprotéine P 170 ou MDR1 (multidrug resistance 1), est une glycoprotéine transmembranaire assurant de façon active la sortie de nombreux médicaments lipophiles, dont la plupart des MAEs. Des taux élevés de protéine ABCB1 ont été mis en évidence dans les cellules endothéliales du lobe temporal réséqué chez des patients ayant une épilepsie résistante. La surexpression de cette protéine de transport, dans laquelle pourrait intervenir un facteur génétique, est susceptible de limiter l'accès à leur site d'action des MAEs.

Il existe au niveau du codon 3435 du gène ABCB1 un polymorphisme C ou T, le génotype CC étant associé à une augmentation du taux et de l'activité de la protéine ABCB1.

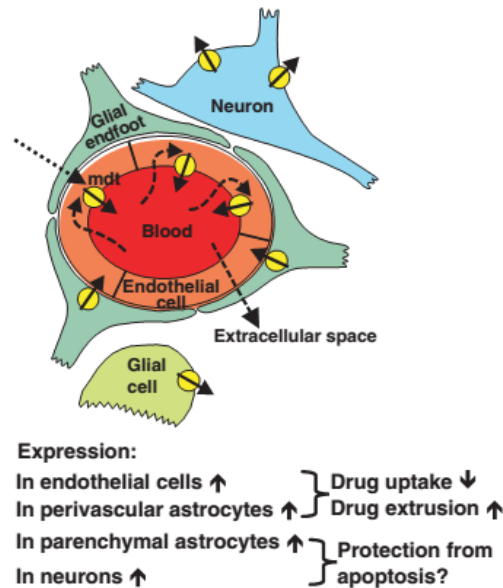
Figure 4 : L'hypothèse des transporteurs multidrogues (11)

The multidrug transporter hypothesis of drug resistance

A. Normal expression of multidrug transporters



B. Overexpression of multidrug transporters after seizures



2. Modifications des cibles des antiépileptiques :

Cette hypothèse postule que le changement dans les cibles cellulaires des antiépileptiques entraîne une réduction de leur sensibilité au traitement médicamenteux.

une étude a montré qu'en cas d'épilepsie temporelle avec une SH, la modulation de l'inactivation des canaux sodiques par la carbamazépine a été diminuée de moitié dans des neurones de la région CA1 par rapport à celle constatée dans des neurones néocorticaux et des neurones de la région CA1 provenant d'hippocampes sans sclérose méso-temporale (Vreugdenhil et al. 1998)(12) (Vreugdenhil et Wadman, 1999) (13). Ces données ont été confirmées par Remy et al, en étudiant des prélèvements corticaux provenant de dix patients opérés pour une épilepsie temporelle pharmacorésistante (Remy et al. 2003) (14). Il a été constaté une perte

complète de l'effet de la carbamazépine sur la récupération rapide après inactivation des canaux sodiques voltage-dépendants, alors que le ralentissement de la récupération après inactivation des canaux sodiques induit par la carbamazépine a été normal dans les trois spécimens tissulaires de contrôle de patients sensibles à la carbamazépine. Par ailleurs les polymorphismes du gène de SCN2A, qui code pour la sous unité alpha 2 du canal sodique, semblent être associé à une résistance aux MAEs d'une manière générale et plus particulièrement à ceux qui agissent sur les canaux sodiques (15).

Une altération de l'expression de récepteurs GABA type « A » a également été observée chez des patients atteints d'une épilepsie temporale pharmacorésistante (16).

3. Spectre d'action limité des antiépileptiques disponibles :

Les antiépileptiques actuels ont un seul but de prévenir les crises, mais ils ne permettent pas de viser des processus pathogéniques chez certains patients, par exemple, des autoanticorps des canaux ioniques impliqués dans l'excitation et l'inhibition neuronale y compris les canaux potassiques, les canaux calciques voltages dépendants (17), des récepteurs au glutamate type NMDA et des récepteurs GABA type GABA « B » (18) ont été identifiés chez des patients avec des crises sans cause évidente. Ces patients ne répondent souvent pas aux antiépileptiques conventionnels, ceci se voit surtout dans un contexte d'encéphalite ou de syndrome paranéoplasique

Il existe également d'autres mécanismes physiopathologiques de crise épileptique et d'épileptogénèse qui restent hors du spectre d'action des antiépileptiques : le dysfonctionnement mitochondrial, le couplage électrique à travers les jonctions communicantes type Gap (19). Ces mécanismes représentent des nouvelles cibles pour le développement des nouveaux MAEs.

III. Médicaments antiépileptiques :

Depuis la découverte des barbituriques en 1910, un très grand nombre de MAEs ont vu le jour, notamment au cours de ces 20 dernières années (Figure). Dix nouveaux MAEs ont été mis à la disposition des patients : la gabapentine, l'oxcarbazépine, la tiagabine, le vigabatrin, le felbamate, la prégabaline le zonisamide le lévétiracétam la lamotrigine et le topiramate.

De façon générale, ces nouveaux antiépileptiques n'ont pas montré une efficacité supérieure à celle des molécules dites de première génération (phénobarbital, phénytoïne, valproate de sodium, carbamazépine) dans les épilepsies partielles de l'adulte (20, 21). Leurs principaux avantages résideraient, pour certaines molécules, dans une meilleure tolérance, liée à de moindres effets secondaires, et à moins d'interactions médicamenteuses (20).

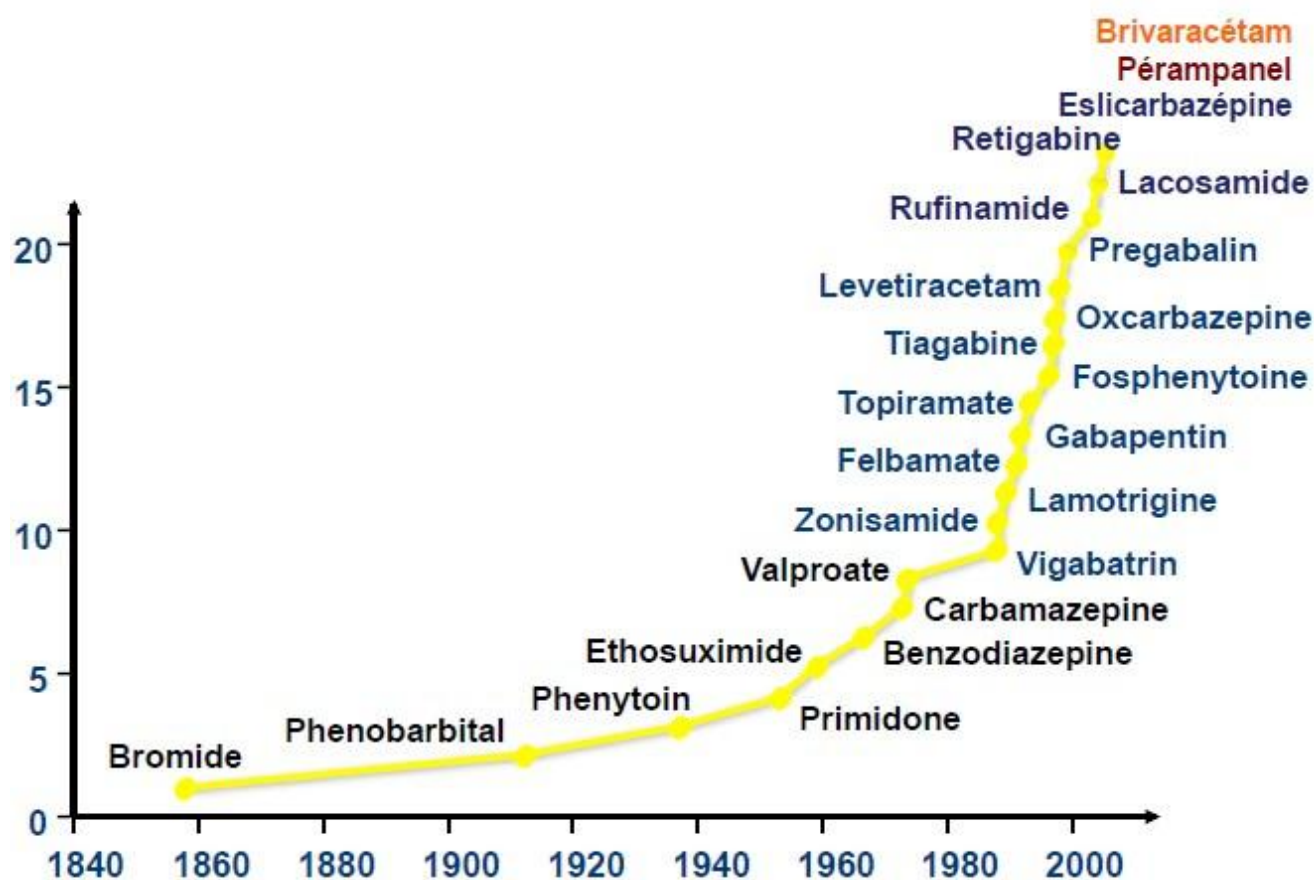


Figure 5 : Date de découverte des médicaments antiépileptiques (D'après Arzimanoglou, A, 2010) (22)

Principaux mécanismes d'action (23. 24) (Figure 5)

Lors de crises épileptiques, il y a une large dépolarisation paroxystique des neurones au niveau du foyer épileptique qui a pour effet la génération d'un train de potentiels d'action transmis le long des neurones (25). Cette dépolarisation prolongée peut être générée par la stimulation des canaux calciques et sodiques voltages dépendants. La dépolarisation est suivie d'une hyperpolarisation générée par les courants passant à travers les canaux ioniques tels que les canaux K⁺ mais aussi par le GABA. Durant une crise épileptique, les neurones subissent une dépolarisation prolongée sans repolarisation suivante entraînant des rafales continues et rapides de potentiels d'actions se propageant à d'autres neurones.

C'est pourquoi ces mécanismes sont les cibles des MAEs .

Donc l'action des antiépileptiques va s'exercer sur trois processus électrophysiologiques à l'origine d'une crise épileptique :

- stabilisation de la membrane du neurone.
- diminution de la tendance aux décharges répétitives au niveau d'un foyer.
- et réduction de la propagation de la décharge aux structures avoisinantes.

Les antiépileptiques vont maintenir la stabilité de la membrane en régularisant l'ouverture et la fermeture des canaux ioniques ou en modifiant l'activité des récepteurs spécifiques aux neurotransmetteurs.

On distingue grossièrement 3 mécanismes d'action :

*Effet stabilisateur de la membrane neuronale

Il se fait par modification des flux ioniques au niveau des canaux voltage dépendants sodiques et calciques, et potassiques :

*Blocage des canaux sodiques :

La molécule antiépileptique se lie aux canaux sodiques inactifs et prolonge leur inactivation en ralentissant le retour à l'état de repos. Ce blocage est : voltage-dépendant (maximal sur les neurones partiellement dépolarisés, nul sur les neurones hyperpolarisés), fréquence-dépendant (l'atténuation des potentiels d'action induits croît avec leur fréquence), activité-dépendant (la réduction des potentiels d'action est optimale lorsque l'activité est maximale), temps-dépendant (effet durable de plusieurs centaines de millisecondes), ce qui signifie qu'il est plus effectif sur des activités épileptiques que physiologiques.

Le fait de bloquer les canaux sodiques en présynaptique va, par ailleurs, induire directement une diminution de la libération des neurotransmetteurs et notamment du glutamate (plus que du GABA).

***Bloqueurs des canaux sodiques :**

A concentration plasmatique thérapeutique : carbamazépine, phénytoïne, valproate de sodium, oxcarbazépine, lamotrigine, topiramate, felbamate.

A concentration plasmatique élevée : pirmsidone, phénobarbital, benzodiazépines.

***Blocage des canaux calciques :**

La plupart des neurones expriment plusieurs types et sous-types de canaux calciques et donc de courants calciques, les deux principaux étant le type L : canal avec une large conductance et courant de longue durée avec une inactivation lente ; et le type T : canal avec une petite conductance et courant avec une inactivation transitoire et rapide. Il existe bien entendu d'autres types de canaux calciques (type N, P, Q). Les MAEs semblent bloquer électivement les canaux et courants calciques de type L et de type T. ils peuvent également agir en bloquant la recapture du calcium au niveau des terminaisons nerveuses, ou en modulant les protéines de liaison du calcium telles que la calmoduline.

***Bloqueurs des canaux calciques :**

- Bloqueurs des canaux et courants calciques de type T : ethosuximide, phénobarbital.
- Bloqueurs des canaux et courants de type L : phénytoïne, gabapentine.
- Bloqueurs de la recapture du calcium au niveau des terminaisons nerveuses : phénytoïne.
- Modulateurs de la calmoduline : phénytoïne.

***Activation des canaux potassiques :**

L'activation du canal potassique voltage dépendant hyperpolarise la membrane neuronale et limite les trains de potentiels d'actions (26) En conséquence les activateurs des canaux K⁺ ont des effets anticonvulsivants tandis que les inhibiteurs de ces canaux provoquent l'apparition de crises épileptiques.

***Activateurs des canaux potassiques :**

- Activateurs des courants potassiques : carbamazépine, oxcarbazépine, topiramate.
- Des molécules en cours de développement.

***Renforcement ou restauration de l'inhibition gabaergique :**

- Augmenter la quantité disponible de GABA en jouant sur son métabolisme (stimuler sa synthèse ou sa libération synaptique, inhiber sa recapture synaptique ou sa dégradation).
 - Inhibe la recapture du GABA : tiagabine.
 - Inhibe la dégradation du GABA : vigabatrin.
- Agir directement sur les récepteurs GABAergiques, particulièrement sur les récepteurs ioniques GABA « A », en renforçant les effets du GABA ou en les mimant grâce à des agonistes gabaergiques.

***Médicaments agissant sur les récepteurs GABA :**

- De façon avérée : phénobarbital, primidone, benzodiazépines, felbamate, topiramate.
- De mécanisme hypothétique : valproate de sodium.

Atténuation de l'excitation glutamatergique

Plus difficile à réaliser, la neurotransmission glutamatergique médiant, par ailleurs, d'autres fonctions physiologiques essentielles dont le blocage pourrait s'avérer toxique à long terme :

- Diminuer la quantité disponible de glutamate en interagissant avec son métabolisme.
- Agir directement sur les récepteurs glutamatergiques : système AMPAkainate (ex : topiramate) ou système NMDA (felbamate).

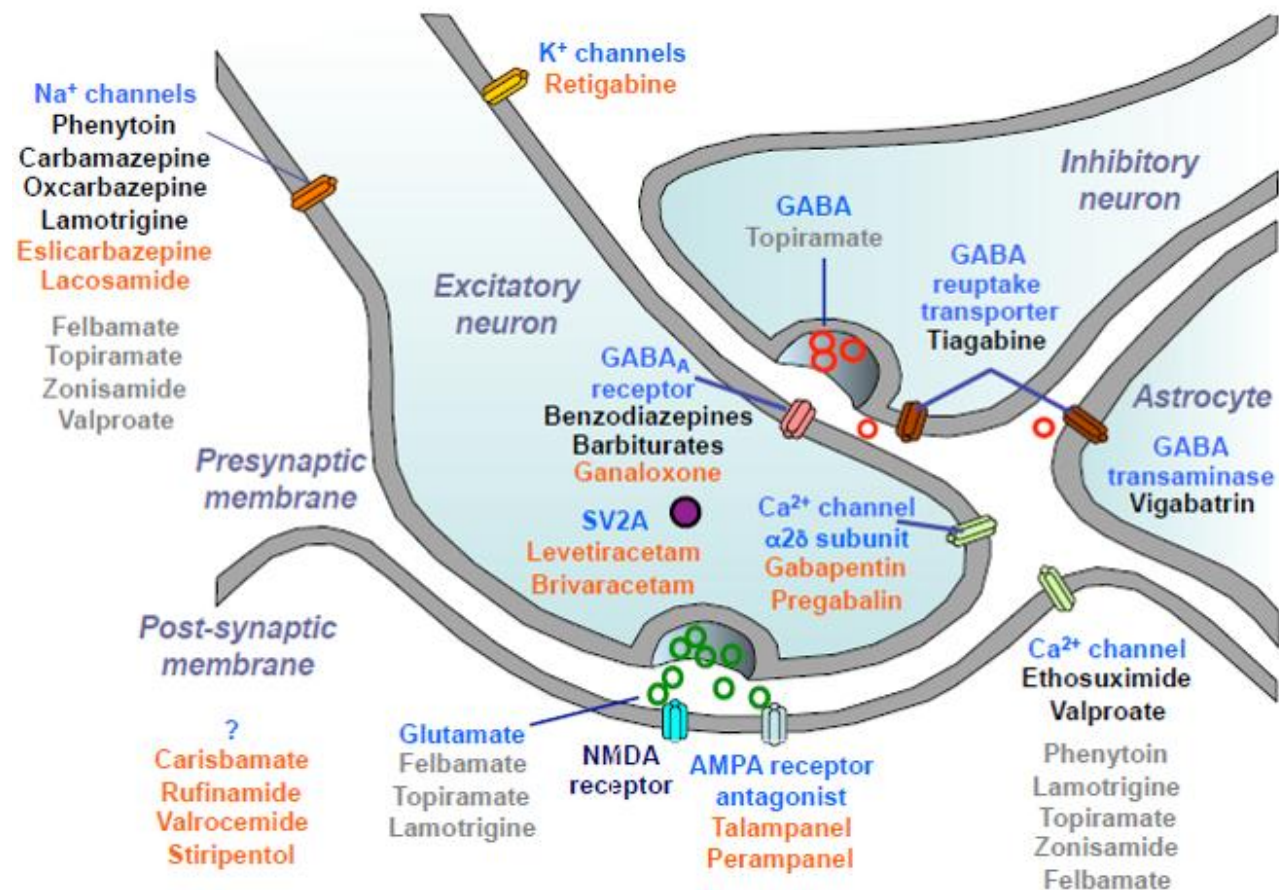


Figure 6 : les sites d'action des MAEs (*Epilepsies Collection Abrégés*) (27).

Légende :

Neuromédiateurs et enzymes : ASSA : acide succinyl-semi-aldehyde,
 G : protéine G annexée aux récepteurs metabotropiques, GABA : acide gamma-amino-butyrique,
 GABA-T : GABA transaminase, GAD : glutamate-decarboxylase, GLU : glutamate.

Récepteurs : GABA A-R : récepteur-canal GABA-A, GABA B-R : récepteur-canal GABAB, NMDA GLU-R : récepteur glutamate-NMDA, AMPA GLU-R : récepteur glutamate -AMPA, QUIS GLU-R : récepteur metabotropique du glutamate.

Molécules antiépileptiques : BZD : benzodiazépines, CBZ : carbamazepine, ETH : éthosuximide, GBP : gabapentine, LGM : losigamone, LMT : lamotrigine, oxCBZ : oxcarbamazepine, PMR : primidone, TGB : tiagabine, TPM : topiramate, VGB : vigabatrin, VPA : valproate.

IV. Topiramate

1. Présentation :

Le Topiramate a été découvert en 1979 par Bruce E. Maryanoff et Joseph F. Gardocki au cours de leurs travaux de recherche chez McNeil Pharmaceuticals. (28) L'utilisation commerciale de Topiramate a commencé en 1996 (29)

C'est un analogue de fructose substitué par un sulfamate qui a été identifié à l'origine comme un agent hypoglycémiant. Il est utilisé pour le traitement des troubles de l'épilepsie et de la migraine et peut également favoriser la perte de poids. (30)

Le topiramate est un médicament antiepileptique utilisé dans le traitement des convulsions partielles et généralisées. Le topiramate a été rarement associé à une lésion hépatique et principalement lorsqu'il est utilisé en association avec d'autres médicaments anticonvulsivants. (31)

Le topiramate est un monosaccharide substitué par un sulfamate et doté d'une propriété anticonvulsivante. Bien que le mécanisme d'action n'ait pas été complètement élucidé, le topiramate antagonise le sous-type de kinase / AMPA des récepteurs du glutamate, qui sont des canaux cationiques activés par des ligands qui médient la composante rapide des courants post synaptiques excitateurs dans les neurones du système nerveux central. Cette action antagoniste a pour effet de stabiliser les membranes neuronales hyper-excitées, d'inhiber les décharges neuronales répétitives et de réduire la propagation des impulsions synaptiques, empêchant ainsi l'apparition de crises. De plus, cet agent augmente l'acide gamma-aminobenzoïque (GABA) et atténuant ainsi la transmission inhibitrice GABAnergique. (32)

1.1. Indications : (33) (34)

Le topiramate est un anticonvulsivant de troisième génération (pour certains auteurs, il est considéré comme étant de deuxième génération) (35).

Il possède, à l'heure actuelle, deux indications:

Epilepsie :

En Monothérapie :

Le topiramate est indiqué en monothérapie initiale ou après échec d'un MAE antérieur chez les patients âgés de 2 ans et plus atteints d'épilepsies généralisées (crises cloniques, toniques, tonico-cloniques) et des épilepsies partielles (crises partielles avec ou sans généralisation).

En Association Avec d'autres MAEs : « Thérapie Adjuvante »

-Chez les adultes et les enfants âgés de 2 à 16 ans souffrant de crises partielles ou généralisées chez les patients dont l'épilepsie n'est pas maîtrisée de façon satisfaisante par les traitements classiques.

-Chez les patients de 2 ans et plus souffrant de crises convulsives associées au syndrome de Lennox-Gastaut.

Migraine :

Indiqué pour les adultes et les adolescents à partir de 12 ans en traitement prophylactique de la crise migraineuse. (L'utilité du Topiramate dans le traitement aigu de la migraine n'a pas été étudiée dans les études cliniques).

Toutefois, au vu de son mécanisme d'action, l'efficacité de ce traitement est testée dans plusieurs autres troubles.

1.2. Structure moléculaire (35)

Le nom chimique du topiramate est «sulfamate du 2, 3:4,5-bis-O-(1-méthyléthylidène)- β -D-fructopyranose». Il est représenté par la formule moléculaire suivante: $C_{12}H_{21}NO_8S$

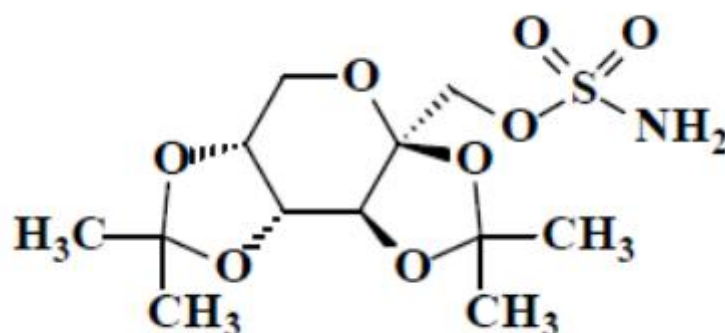


FIGURE 7 : Formule développée du topiramate

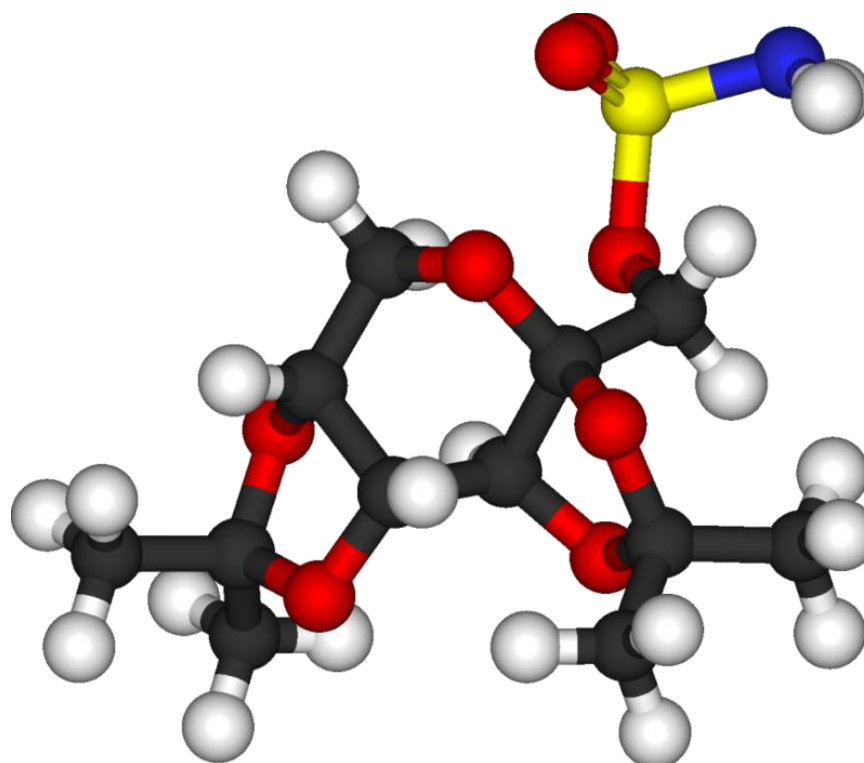


Figure 8 : Conformation Spatiale en 3D (36)

1.3. Mode d'action et pharmacologie clinique :

1.3.1. Pharmacodynamie :

L'activité anticonvulsivante du topiramate est due à 3 propriétés:

- Il réduit la fréquence de génération des potentiels d'action quand les neurones sont soumis à une dépolarisation soutenue lors du blocage voltage-dépendant des canaux sodiques.
- Il augmente l'activité du GABA au niveau de certains récepteurs du GABA en modulant un sous type de récepteurs de GABAA.
- Il inhibe la capacité du kaïnate à activer le sous-type Kaïnate/AMPA des récepteurs du glutamate et n'aurait pas d'effet apparent sur l'activité du N-méthyl-Aspartate (NMDA) (35).

1.3.2. Pharmacocinétique : (37)

Absorption : Le topiramate est rapidement et largement absorbé. Le pic plasmatique moyen est atteint en deux à trois heures. La biodisponibilité du topiramate ne varie pas avec l'absorption de nourriture.

Distribution : Environ 17 % du topiramate se fixe aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution moyen est de 0,80 à 0,55 L/kg.

Biotransformation: chez les personnes ne recevant pas de traitement spécifique, le topiramate n'est pas métabolisé de façon importante. Tandis que chez les patients recevant également un autre traitement antiépileptique, il est métabolisé dans une proportion s'élevant jusqu'à 50 %. C'est un fort inducteur enzymatique.

Excrétion : la principale voie d'élimination du topiramate sous forme inchangée et de ses métabolites est le rein. La clairance plasmatique est d'environ 20 à 30 ml/min.

1.4. Usage thérapeutique : (38) (39)

Généralités :

La dose indiquée dépend de la pathologie du patient, de la présence éventuelle d'autres pathologies et de la prise d'autres médicaments.

L'action typique du médicament et la gestion de ses effets secondaires nécessite impérativement de procéder par augmentation progressive des doses jusqu'au posologie efficace.

La posologie et l'augmentation de la posologie doivent être guidées par la réponse clinique : la balance efficacité/tolérance.

Épilepsie :

* Monothérapie :

Adultes et enfants âgés de 6 ans et plus : La dose cible de départ recommandée pour le topiramate en monothérapie chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus est 100 mg/jour et la dose maximale recommandée est 400 mg/jour, fractionnées en deux prises, selon le besoin et la tolérance du patient.

Schéma d'ajustement posologique recommandé du topiramate en monothérapie jusqu'à 100 mg/jour :

	Semaine 1	Semaines 2 et 3	Semaines 3 et 4
Matin	Aucune	25 mg	50 mg
Soir	25 mg	25 mg	50 mg

Si le patient nécessite des doses dépassant 100 mg/jour, on peut augmenter la dose à intervalles d'une semaine par paliers de 50 mg/jour jusqu'à un maximum

de 400 mg/jour. La dose prescrite et la rapidité d'ajustement de la dose devraient être déterminées par le résultat clinique. Pour certains patients, il peut s'avérer bénéfique de procéder à un programme d'ajustement moins rapide.

***Traitement adjuvant :**

Adultes (à partir de 17 ans) :

Il est recommandé d'utiliser le topiramate comme traitement adjuvant en commençant par une dose de 50 mg/jour, suivie d'ajustements pour atteindre une dose efficace selon le besoin et la tolérance du patient. À des intervalles d'une semaine, on peut augmenter la posologie de 50 mg/jour fractionnés en deux prises. Pour certains patients, il peut s'avérer bénéfique d'administrer des doses initiales réduites (p. ex. 25 mg) et/ou de procéder à un programme d'ajustement moins rapide. Certains pourraient obtenir un bon niveau d'efficacité avec une seule dose par jour.

La posologie quotidienne recommandée à titre de dose totale d'entretien est de 200 à 400 mg/jour fractionnés en deux prises. Les doses dépassant 400 mg/jour ne semblent pas améliorer davantage la réponse et ont été associées à une incidence plus forte d'événements indésirables.

Enfants (de 2 à 16 ans) :

Il est recommandé d'utiliser le Topiramate comme traitement adjuvant en commençant par 25 mg (ou moins, en se basant sur 1 à 3 mg/kg/jour) tous les soirs pendant la première semaine, suivis d'ajustements pour atteindre une dose efficace selon le besoin et la tolérance du patient. Il faudrait ensuite augmenter la dose à des intervalles d'une ou deux semaines en procédant par paliers de 1 à 3 mg/kg/jour (fractionnés en deux prises). Pour certains patients, il peut s'avérer bénéfique d'administrer des doses initiales réduites et/ou de suivre un programme d'ajustement moins rapide.

La posologie quotidienne recommandée à titre de dose totale d'entretien est d'environ 5 à 9 mg/kg/jour fractionnés en deux prises.

Interruption du traitement :

Chez les patients ayant des antécédents de crises convulsives ou d'épilepsie, l'arrêt du traitement avec le topiramate devrait être progressif afin de minimiser le risque de crises ou d'augmentation de la fréquence des crises. Lors d'essais cliniques, les posologies quotidiennes ont été réduites par paliers de 50 à 100 mg/jour à intervalles d'une semaine chez les adultes atteints d'épilepsie. Lors d'essais cliniques chez des enfants, le traitement par le topiramate a été arrêté progressivement sur une période allant de deux à huit semaines.

Notons dès à présent, que dans le sujet qui nous intéresse ici, son effet antiépileptique en tant que traitement adjuvant ; La posologie sera en effet adaptée à chaque patient pour obtenir la meilleure balance efficacité/effets indésirables. Nous le détaillerons plus loin.

1.5. Contre-indications : (39)

Le Topiramate est contre-indiqué en cas:

- d'hypersensibilité connue au topiramate ou à l'un des excipients (monohydrate de lactose, amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol, polysorbate 80 , l'oxyde de fer rouge , l'oxyde de fer jaune)
- Dans l'indication de prophylaxie de la migraine, le Topiramate est contre-indiqué en cas de grossesse ou chez les femmes en mesure de procréer qui n'emploient pas une méthode efficace de contraception.

1.6. Interactions Médicamenteuses : (40)

Effets sur d'autres MAE :

Les profils pharmacocinétiques et d'interaction médicamenteuse du TPM sont relativement simples et le risque de modifications cliniquement significatives des taux plasmatiques des MAEs traditionnels lorsque le TPM est ajouté semble être minime. Le TPM présente un profil d'interaction pharmacocinétique et médicamenteux amélioré par rapport aux médicaments antiépileptiques traditionnels. Et Pourtant, une Surveillance particulière est obligatoire en cas d'association avec :

-Phénytoïne et carbamazépine : Ils diminuent les concentrations plasmatiques du topiramate. L'ajout ou le retrait de la phénytoïne et/ou de la carbamazépine pendant un traitement d'appoint par le topiramate peut nécessiter un ajustement de la dose de topiramate. Pour ce faire, on devrait ajuster la dose jusqu'à l'atteinte de l'effet clinique.

Autres interactions médicamenteuses :

- Digoxine: Lorsque le topiramate est ajouté ou interrompu chez des patients traité par la digoxine, on doit porter une attention particulière et systématiquement surveiller les taux sériques de digoxine (Risque de Baisse du taux sérique)
- Contraceptifs oraux: La possibilité d'une efficacité contraceptive réduite et de saignements inter menstruels accrus doit être prise en compte chez les patientes prenant un contraceptif œstroprogestatif oral en même temps que le topiramate. On devrait demander aux patientes prenant des contraceptifs contenant un œstrogène de signaler tout changement au niveau de leurs saignements menstruels. L'efficacité contraceptive peut se trouver réduite même en l'absence de saignements intermenstruels.

- Hydrochlorothiazide (HCTZ) : l'utilisation concomitante de topiramate et d'HCTZ pourrait nécessiter un ajustement à la baisse de la dose de topiramate. La pharmacocinétique du HCTZ à l'état d'équilibre n'a pas été influencée de façon significative par l'administration concomitante du topiramate.
- Metformine: La clairance plasmatique du topiramate semble être réduite quand il est administré avec la metformine. L'étendu du changement de la clairance est inconnu. La signification clinique de l'effet de la metformine sur la pharmacocinétique du topiramate est incertaine. Lorsque le topiramate est ajouté ou interrompu chez des patients traités par la metformine, on doit porter une attention particulière à leur surveillance systématique pour assurer un contrôle adéquat de leur état diabétique.

1.7. Effets Indésirables :

La plupart des effets indésirables les plus fréquents survenus au cours d'essais cliniques étaient de légers à modérés en sévérité et liés à la dose. Ces effets indésirables liés à la dose se manifestaient généralement pendant la phase d'ajustement de la dose et continuaient souvent jusqu'à la phase d'entretien, mais dans de rares cas, ils ont commencé lors de la phase d'entretien. Les schémas d'ajustement de la dose plus agressifs et les doses initiales plus fortes étaient associés à une incidence plus élevée d'événements indésirables entraînant l'abandon du traitement.

Parmi les effets indésirables décrits, il existe un risque fréquent de :

- dépression (initiée ou aggravée),
- anxiété, irritabilité, changement de l'humeur, confusion, désorientation,
- problèmes de concentration, pertes ou problèmes de mémoire,
- calculs rénaux, anémie, réactions allergiques,
- perte d'appétit, nausées, vomissements, fatigue excessive, diarrhée (39) (40).

(Ne sont répertoriés ici, que les effets indésirables survenant le plus fréquemment).

Une étude détaillée des Effets indésirables aura lieu plus tard (chapitre : Tolérance)

2. Etudes cliniques testant l'efficacité du Topiramate en thérapie adjuvante dans l'Epilepsie pharmaco-résistante :

Le succès de l'utilisation du topiramate a été signalé pour la première fois en 1988 chez 21 patients atteints de crises partielles complexes réfractaires à la phénytoïne et / ou à la carbamazépine (41). Depuis lors, plusieurs études ont examiné son utilisation à court et à long terme. De nombreuses études testant l'efficacité du topiramate en tant que thérapie adjuvante ont été publiées.

Clinical efficacy of add-on therapy with topiramate (TPM) in addition to existing antiepileptic drug therapy. Summary of randomised double-blind placebo-controlled multicentre dose-ranging trials in patients with refractory partial epilepsy with or without secondarily generalised seizures: intention-to-treat analysis

Reference and study duration (wk)	Drug, target daily dosage (mg/day) [no. of patients]	Median % ↓ in seizure rate from baseline (no./4wk) [median baseline seizure rate] ^a	Overall treatment responders ^b (% of patients)		Median ↓ in generalised seizure rate (% ↓ from baseline) [no. of patients]	Generalised seizure treatment responders ^b (% of patients)		Investigators' global evaluation ^c	Patient assessment ^d
			≥50%	75 or 100%		≥50%	100%		
Ben-Menachem et al. ^[48] 13	TPM 800 (568) [28]	36*** [14]	43***	36***	90* [11]	69	46	3.7***	2.4**
	Placebo [28]	-16 [11]	0	0	19 [13]	27	18	2.3	1.8
Shahaf et al. ^[43] 11	TPM 400 (387) [23]	41 [18]	35*	22	84** [14]	71	43	3.5**	2.3*
	Placebo [24]	1 [10]	8	4	9 [8]	38	25	2.2	1.6
Tassinari et al. ^[45] 12	TPM 600 (519) [30]	46** [15]	47***	23*				50% improved	47% good or excellent
	Placebo [30]	-12 [17]	10	3				13% improved	13% good or excellent
Rosenfeld et al. ^{[44]e} 19	TPM 1000 (832) [167]	51*** [>4]	52***						
	Placebo [42]	1 [>4]	19						
Faught et al. ^[46] 16	TPM 200 (200) [45]	30 [12]	27		62 [14]	71	21	3.3**	2.6*
	TPM 400 (391) [45]	48** [11]	47*		100 [15]	87	53	3.8***	2.8**
	TPM 600 (556) [46]	45*** [11]	46*		89 [13]	77	31	3.6***	2.6
Privitera et al. ^[47] 18	Placebo [45]	13 [10]	18		1 [14]	21	0	2.7	2.2
	TPM 600 (544) [48]	41*** [10]	44***		66 [12]	67		3.5***	2.6***
	TPM 800 (739) [48]	41*** [16]	40***		44 [17]	47		3.5***	2.6***
	TPM 1000 (799) [47]	38*** [12]	38***		78 [11]	55		3.5***	2.4*
	Placebo [47]	1 [9]	9		40 [17]	35		2.4	1.9

a Negative numbers denote an increase in seizure rate.

b Defined in terms of percentage reduction in seizure rate from baseline.

c Unless otherwise specified, numbers correspond to ratings of improvement: 1 = worse, 2 = none, 3 = minimal, 4 = moderate, 5 = marked.

d Unless otherwise specified, numbers correspond to ratings of medication: 1 = poor, 2 = fair, 3 = good, 4 = excellent.

e Reported as an abstract.

Symbols: * p ≤ 0.05, ** p ≤ 0.01, *** p ≤ 0.001 vs placebo.

Tableau 1 : L'efficacité clinique du TPM en add-on thérapie : Résumé des essais

multicentriques randomisés à double insu contrôlés par placebo chez des patients atteints d'épilepsie partielle réfractaire avec ou sans crises généralisées secondaires (42)

*Essais contrôlés sur le traitement adjuvant chez des adultes présentant des crises épileptiques à début focal:

Six essais randomisés, à double insu contrôlés par placebo ont évalué l'efficacité clinique de topiramate (200 à 1000 mg/jour) ajouté aux MAEs existants chez 743 patients atteints d'épilepsie partielle pharmacoresistante avec ou sans crises généralisées secondairement (tableau). (43–44) Les MAEs existants, comprenaient le plus souvent la carbamazépine ou la phénytoïne. Toutes les études ont enregistré la fréquence des crises au cours d'une phase de base, suivie d'une phase de traitement actif d'une durée de 2 à 19 semaines. Le principal critère de la réponse au traitement, était défini par une réduction $\geq 50\%$ de la fréquence des crises.

Les taux de réponse au traitement ont été statistiquement significatifs chez les patients mis sous 400 à 1000 mg/jour de topiramate (35 à 52% contre 0 à 19% des patients du groupe placebo). La réduction médiane de la fréquence des crises variait de 30 à 51% par rapport à des doses de 200 à 1000 mg/jour de topiramate et de -18% (soit une augmentation de 18% du taux de crises convulsives) à 13% chez les patients recevant le placebo. De plus, l'évaluation globale (par les enquêteurs) de l'amélioration des patients, et les évaluations du traitement par les patients, étaient significativement plus positives dans la plupart des groupes traités par topiramate comparés au placebo.

Il est intéressant de signaler que la dose de 200 mg/jour de topiramate, dans la seule étude qui l'a testée, n'a produit qu'une réponse au traitement de 27%, ce qui ne diffère pas significativement du placebo (18%, $p=0,62$). Cependant, lorsque l'on compare les taux moyens de convulsions, la différence entre le topiramate 200 mg/jour (réduction de 30%) et le placebo (réduction de 13%) est proche de la signification statistique ($p = 0,051$). (45)

Parmi ces 6 études, des arrêts de traitement ont été observés chez 0 à 7% des patients du groupe placebo et chez 4 à 26% des patients traités par le topiramate.

Dans 4 études (43, 44,45), les résultats d'un sous-ensemble de patients présentant des convulsions primaires ou secondaires généralisées ont été examinés. Les réponses au traitement chez ces patients ont varié de 47 à 87% dans les groupes recevant 200 à 1000 mg/jour de topiramate, contre 21 à 38% dans les groupes placebo. Une absence totale de convulsions s'est produite chez 0 à 25% des receveurs du placebo et chez 21 à 53% des receveurs de topiramate à une dose de 200 à 800 mg/jour présentant des crises généralisées. Les réductions médianes des taux de convulsions allaient de 44 à 100% dans les groupes recevant 200 mg à 1000 mg de topiramate par jour et de 1 à 40% dans les groupes placebo.

La méta-analyse de ces essais cliniques(46,47) a montré que le traitement par le topiramate entraînait une réduction statistiquement significative du taux de convulsions par rapport au placebo. Des réductions de la fréquence des crises $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ et à 100% ont été observées respectivement chez 44%, 21% et 5% des 527 personnes ayant reçu le topiramate et chez 12%, 4% et 0% des 216 personnes ayant reçu le placebo.(47) L'efficacité n'a pas différé en fonction du sexe, de l'âge, de la race, des médicaments antiépileptiques de fond ou de la fréquence de base des crises.(46) Lorsque les patients ont été classés par type de crise, des différences statistiquement significatives ($p < 0,001$) ont été observées dans les réductions médianes de la fréquence des crises chez le groupe topiramate par rapport aux receveurs du placebo. Les réductions médianes étaient respectivement de 57 ,43 et 58% chez les receveurs de topiramate ayant présenté des crises épileptiques simples, partielles complexes et généralisées secondaires, contre -25 ,2 et -3% chez les patients recevant un placebo dans ces catégories. (45)

Un autre essai non aveuglé (48) de 400 mg ou de 600 mg/jour de topiramate en tant que traitement d'appoint chez 46 patients japonais présentant des convulsions partielles réfractaires a montré des taux de réponse similaires à ceux observés dans d'autres essais de dosage. Les taux de réponse (réduction de crises $\geq 50\%$) étaient de 47,1% avec 400 mg/jour (n = 38) et 58,3% avec 600 mg/jour (n = 14) après 12 semaines.

*Essais non comparatifs de traitement d'appoint à long terme :

Une analyse groupée (49) et plusieurs études individuelles (la plupart présentées sous forme de résumés) (50,51) ont montré une utilisation réussie, à long terme, du topiramate chez plus de 400 patients atteints d'épilepsie partielle réfractaire. Les patients traités par topiramate ont été suivis pendant 3 mois à 7 ans ; la plupart des études ayant duré plus d'un an. De nombreux patients avaient participé à des études contrôlées par placebo à court terme et avaient poursuivi leurs prolongements à long terme. Les doses ne sont pas toujours indiquées, mais sont généralement ajustées en fonction de la réponse thérapeutique. Là où les doses étaient indiquées, elles allaient de 50 à 1200 mg/jour. Le topiramate a été ajouté à des schémas thérapeutiques antiépileptiques contenant de 1 à 4 autres médicaments.

Dans l'évaluation groupée de 214 patients ayant débuté le topiramate dans des essais comparatifs avec placebo en double aveugle (49), plus de 50% des réductions des taux de convulsions ont été observées chez 113 patients (53%) et plus de 75% des réductions ont été observées chez 90 patients (42%). Le traitement par le topiramate a duré en moyenne 2,5 ans chez 136 patients, dont 45 ont été modifiés avec succès en monothérapie par le topiramate. Dans d'autres essais menés chez plus de 200 patients, plus de 50% des réductions de taux de convulsions ont été observées chez 30 à 100% des patients (50, 51, 52,53, 54,55,) ;

Des réductions du taux moyen de crises par rapport aux valeurs initiales allaient de 46,9 à 67,8%. (56, 57, 58,59)

*Traitement d'appoint dans les crises généralisées :

Les essais portant sur l'utilisation du topiramate en add-on thérapie dans les crises tonico-cloniques généralisées (CTCG) n'ont, jusqu'à présent, été rapportés que sous forme de résumés. Ainsi, de nombreux détails d'étude ne sont pas encore disponibles.

Le topiramate semble être significativement supérieur au placebo dans le contrôle des CTCG chez les patients adultes et pédiatriques. Au moins deux essais comparatifs avec placebo en double aveugle ont été menés auprès de 160 patients présentant 3 CTCG ou plus pendant une période initiale de 8 semaines. (60,61)

Les patients recevaient au moins un médicament antiépileptique standard et ont poursuivi ce médicament après randomisation en groupes de topiramate (n=79, posologie cible moyenne = 6 mg/kg/jour) ou de placebo (n=81) pendant 20 semaines (titration de 8 semaines et stabilisation de 12 semaines)

Les résultats combinés de ces essais (61) ont montré des réductions médianes de 57 et 38%, respectivement, de la fréquence des CGTC et de toutes les crises convulsives dans le groupe traité par topiramate, tandis que des réductions de 27 et 7% ont été observées, respectivement, chez les receveurs du placebo ($p < 0,005$). Des réductions de 50% et plus des CGTC et de toutes les crises ont été observées, respectivement, chez 55 et 43% sous topiramate et chez 28 et 19% des patients du groupe placebo ($p < 0,005$, pour les deux comparaisons). Les réductions du taux de CGTC de 75% et plus étaient également plus fréquentes dans le groupe topiramate que dans les groupes placebo (35% contre 14%, $P < 0,003$).

L'efficacité du topiramate en tant que traitement d'appoint dans les CTCG semble à être continue à long terme. Les patients atteints de CGTC inscrits dans des essais à double insu ont été autorisés à poursuivre le traitement par le topiramate au

cours de périodes de prolongation non comparatives et non aveugles. Un groupe d'enquêteurs (62) a suivi 26 adultes recevant une dose moyenne de 584 mg de topiramate par jour et 7 enfants recevant une dose moyenne de 9,8 mg/ kg/jour pour une moyenne de 10,5 mois. 67% des patients ont présenté une réduction $\geq 50\%$ de la fréquence des crises par rapport aux valeurs initiales et 2 patients étaient sans crise pendant au moins 2 mois. D'autres chercheurs (63) ont suivi 8 patients adultes pendant 8,4 mois en moyenne, on note que 1 patient est devenu libre de crises et 4 patients présentaient une réduction $\geq 50\%$ de la fréquence des CGTC. En ce qui concerne tous les types de crises, un patient s'est libéré de crises, six ont présenté une amélioration ou une réduction de la fréquence des crises et un seul n'a pas eu de réponse au traitement.

3. Tolérance :

Les effets indésirables observés chez plus de 10% des patients traités par topiramate au cours des études à 6 doses sont présentés dans le tableau. Les plus courants étaient les suivants: vertiges, somnolence, ralentissement psychomoteur, nervosité, paresthésie, ataxie, difficultés de mémoire ou de concentration et d'attention, confusion et troubles de la parole ou problèmes liés au langage (64). Certains termes de cette liste diffèrent de ceux utilisés dans les rapports d'études publiés (43,44). Les 6 études publiées sur la répartition des doses utilisent les termes de l'OMS "penser de façon anormale", ce qui englobe plusieurs effets pouvant être considérés comme un "ralentissement mental", "ne peut pas penser clairement" ou "une pensée sourde", mais ne désignent en aucun cas les troubles psychiatriques. Toutefois, à des fins réglementaires, le fabricant a reclassé ces événements sous des termes plus spécifiques tels que «ralentissement psychomoteur» et d'autres catégories d'effets appropriées. Ainsi, bien que les termes utilisés dans les études puissent ne pas correspondre aux termes utilisés dans cette liste, les mêmes effets chez les mêmes patients ont été pris en compte.

Adverse event	Incidence (% of patients)		
	topiramate 200-400 mg/day (n = 113)	topiramate 600-1000 mg/day (n = 414)	placebo (n = 216)
Dizziness	28.3	32.1	15.3
Somnolence	30.1	27.8	9.7
Psychomotor slowing	16.8	20.8	2.3
Nervousness	15.9	19.3	7.4
Paraesthesia	15.0	19.1	4.6
Ataxia	21.2	14.5	6.9
Difficulty with memory	12.4	14.5	3.2
Difficulty with concentration or attention	8.0	14.5	1.4
Confusion	9.7	13.8	4.2
Speech disorders and related speech problems	16.8	11.4	2.3
Nystagmus	15.0	11.1	9.3
Depression	8.0	13.0	5.6
Nausea	11.5	12.1	7.4
Diplopia	14.2	10.4	5.6
Abnormal vision	14.2	10.1	2.8
Anorexia	5.3	12.3	3.7
Language problems	6.2	10.4	0.5
Tremor	10.6	8.9	6.0

Tableau 2 : Evénements indésirables survenus chez plus de 10% des patients recevant des doses de topiramate basses (200 à 400 mg / jour) ou hautes (600 à 1000 mg / jour) ou un placebo dans le cadre d'études portant sur 6 doses. Les événements sont classés par ordre d'incidence générale chez les patients recevant du topiramate (64)

Dans un examen critique de la tolérance chez plus de 1800 personnes participant aux essais cliniques sur le topiramate, la plupart des effets indésirables survenus au cours du traitement étaient de sévérité légère à modérée (65). La plupart des volontaires en bonne santé recrutés n'ont reçu qu'une seule dose, mais 665 patients atteints d'épilepsie ont pris du topiramate pendant >1an et 67 pour >5ans. 360 patients atteints d'épilepsie partielle dans 5 des études avaient ≥ 1 crise par semaine et prenaient 200 à 1000 mg de topiramate par jour en plus de 1 à 3 autres médicaments antiépileptiques. (65) De nombreux patients participant aux études de détermination de la posologie n'ont pas atteint les doses cibles de topiramate, les chances d'atteindre la cible diminuaient à mesure que la cible augmente. Des posologies cibles de 200, 600 et 1000 mg/jour ont été atteintes par 98, 69 et 55% des patients, respectivement, dans les 5 études rapportées (65).

Parmi les événements considérés comme pouvant être ou, probablement liés au traitement par le topiramate ; seuls, l'ataxie, les troubles de la concentration, la confusion, les étourdissements, la fatigue, la paresthésie, la somnolence et des pensées anormales se sont produits à une incidence >5% (65). Les raisons les plus courantes pour l'arrêt du traitement par le topiramate ont été les effets indésirables sur le SNC, et la plupart des patients ayant interrompu le traitement l'ont fait dans les 2 mois suivant le début du traitement. En outre, 50 à 88% des patients présentant des effets indésirables au cours de la période de titration sont restés dans les études et ont achevé les essais, Ils n'ont présenté aucun événement indésirable au quatrième mois du traitement. (64) Il apparaît donc que certains effets indésirables apparaissant tôt au cours du traitement par le topiramate peuvent être de nature transitoire.

La conclusion que les arrêts de traitement ont tendance à se produire pendant la phase de titration rapide, a incité à comparer le titrage rapide et lent des doses de topiramate. L'arrêt du topiramate en raison d'effets indésirables était moins fréquent lorsque la posologie à 400 mg/jour prenait 8 semaines complètes (10 patients sur 95) que lorsque cela prenait ≤ 3 semaines (20 patients sur 93, $p = 0,036$) (64).

Un autre examen de la tolérance au topiramate indique que, dans les essais portant sur la posologie, les concentrations plasmatiques de topiramate étaient plus élevées chez les patients ayant présenté un événement indésirable donné que chez ceux qui n'en avaient pas (66). Les différences de concentration étaient statistiquement significatives chez les patients présentant une anorexie ou une perte de poids, des effets cognitifs (concentration altérée, confusion) ou réactions émotionnelles (anxiété ou dépression) (66). Les Céphalées sont apparues aussi fréquemment chez les patients recevant le placebo (26%) que chez ceux recevant le topiramate (17 à 30%) (65). Certains effets tels que la somnolence et les vertiges n'étaient pas liés à la dose.

Le profil de tolérance du topiramate dans les études non comparatives était similaire à celui observé dans les études contrôlées par placebo portant sur la

posologie (65). Aucun effet indésirable ne semblait être lié à l'âge, au sexe ou aux médicaments concomitants, bien que l'incidence de ces effets chez les patients recevant 2 médicaments concomitants fût 2 fois supérieure à celle observée chez les patients recevant 1 agent concomitant ; Aucun changement cliniquement significatif des paramètres neurologiques ou biologiques n'a été observé (65). Le topiramate a été bien toléré chez certains patients pendant une période allant jusqu'à 7 ans.

La dépression est survenue chez 15% des patients et une psychose chez 3% des patients participant à des essais non comparatifs (65). Plus de la moitié des patients souffrant de dépression ont présenté cet événement indésirable dans les 3 mois suivant le début du traitement par le topiramate. Cependant, une autre déclaration d'effets indésirables psychiatriques liés à l'utilisation de topiramate suggère que ces réactions, survenues chez 15% des patients d'un centre, ont un début insidieux qui en retarde la reconnaissance (67).

La perte de poids chez les patients inclus dans des essais non comparatifs semble être plus fréquente chez les patients les plus lourds (65). Cet effet peut également être lié à la dose; la perte de poids moyenne était de 1,1 kg chez les patients recevant du topiramate < 200 mg/jour et de 5,9 kg chez les patients recevant ≥ 800 mg/jour (65). Un essai chez des patients adolescents et jeunes adultes (13 à 21 ans) a montré une corrélation significative entre la perte $\geq 5\%$ du poids corporel et des concentrations plasmatiques de topiramate ≥ 10 mg/L (68). Les réductions de poids ont généralement atteint leur maximum après 15 à 18 mois de traitement (65). La perte de poids peut également être plus prononcée chez les patients recevant également de l'acide valproïque que chez ceux recevant de la carbamazépine ou de la phénytoïne en concomitance, mais dans tous les cas, leur poids ne diminue généralement pas moins du poids corporel idéal (69).

Une revue d'essais non comparatifs a montré que la néphrolithiase était survenue chez 18 (1,5%) des 1200 patients traités par le topiramate (65). Cette incidence est similaire à celle rapportée sous traitement par l'acétazolamide (70). On note que tous les cas sont survenus chez les patients de sexe masculin. La plupart

des calculs ont été passés spontanément et aucun cas n'a nécessité une intervention chirurgicale. La formation de calculs rénaux liée au topiramate semble être due à une réduction de l'excrétion de citrate (71). Une hydratation adéquate devrait être encouragée chez les patients prédisposés à la formation de calculs rénaux ainsi que l'éviction de l'administration concomitante d'autres médicaments prédisposant à cette affection (64).

CHAPITRE

PRATIQUE

MATERIELS

ET

METHODES

I. But de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle monocentrique (les données manquantes ont été récupérées après par téléphone ou au cours de consultations), menée dans le service de neurologie au CHU Hassan II de Fès.

L'objectif de notre étude est d'évaluer dans la «vraie vie» la tolérance clinique du Topiramate, face à son efficacité dans le traitement des épilepsies pharmacorésistantes en traitement d'appoint dans notre région ; d'identifier les facteurs prédictifs de réponse au topiramate, et d'évaluer sa tolérance. Et par conséquent, l'amélioration de la qualité de la prise en charge de ces patients, ainsi que, codifier, en terme de bénéfices-Risque, la prescription du topiramate dans l'épilepsie pharmaco résistante.

II. Population :

Notre étude avait inclus 40 patients épileptiques pharmaco résistants au service de neurologie CHU Hassan II Fès mis sous topiramate suivis sur une période de 9 mois suivis répondants aux critères d'inclusions.

1. Critères d'inclusion :

- Patient épileptique (au moins 2 crises spontanées, justifiant un traitement MAEs)
- Ayant bénéficiés d'une exploration électroencéphalographique (EEG) et d'une imagerie cérébrale (IRM).
- Capable de fournir un consentement libre et éclairé
- Observant pour son traitement MAEs
- On a retenu l'épilepsie pharmacorésistante devant l'échec de deux MAEs bien conduits depuis au moins 2 ans d'évolution.
- à noter qu'on a utilisé le Topiramate commercialise au Maroc qui est un générique ayant l'étude de bioéquivalence.

2. Critères d'Exclusions :

Nous avons exclu les patients qui ne répondent pas aux critères sus-décrits.

III. Méthodes :

1. Recueil des données:

Pour le recueil des données, on avait rempli une fiche d'exploitation à partir d'un dossier spécial : DOSSIER EPILEPSIE (annexe) qui avait compris :

a. Les données démographiques des patients :

Identité, âge, sexe, origine, profession, mutuelle, les antécédents médicaux.

b. Les caractéristiques de l'Epilepsie avant le début de Topiramate :

- La durée d'évolution.
- Les Antécédents neurologiques.
- L'Age de la 1ere crise.
- La durée de suivi avant l'étude.
- Type de crises.
- Syndrome épileptique.
- Type d'épilepsie.
- Nombre et type des MAEs en cours.
- Fréquence initiale des crises.

c. Evaluation de l'efficacité du topiramate :

À 3 mois, à 6 mois et à 9 mois à partir de la date d'introduction du topiramate au cours des consultations de suivi, principalement par le calcul du taux moyen et médian de la fréquence des crises.

Un répondeur au traitement a été défini comme ayant une réduction d'au moins 50% de la fréquence de crises ($\geq 50\%$) par rapport à la fréquence de base.

d. Evaluation de la Tolérance :

Nous avons recueilli l'ensemble des effets indésirables survenus chez les patients traités par topiramate, en suite, on a procédé à l'analyse de ces données en précisant les caractères suivants :

- Transitoire ou Permanent.
- Ayant nécessité un traitement symptomatique ou pas.
- Le retentissement sur la poursuite du traitement.

2. Analyse statistique :

Les statistiques présentées dans cette étude sont essentiellement descriptives.

Les données étaient saisies et codées sur Excel puis analysées à l'aide du Logiciel SPSS 25.

*La première étape : consistait en une description globale de la population étudiée et des différentes données :

- Les résultats concernant les variables numériques sont présentés sous forme de moyennes avec écart type.

- Les résultats concernant des variables quantitatives sont présentés sous forme d'effectifs et de pourcentages.

* La deuxième étape : une analyse par le test t de Student pour comparer des variables quantitatives entre deux groupes appariés.

* La troisième étape : une analyse univariée.

* La quatrième étape : consistait à une analyse Multi variée à fin de déterminer les facteurs prédictifs de la réponse thérapeutique chez les patients traités par topiramate.

On avait utilisé le test Khi-2 ou de Fischer selon les effectifs théoriques pour analyser la relation entre deux groupes (variables qualitatives).

Le seuil de significativité alpha est celui communément admis de 5% ($p < 0,05$).

Les résultats étaient rapportés sous formes de graphiques et de tableaux commentés.

RESULTATS

Etude

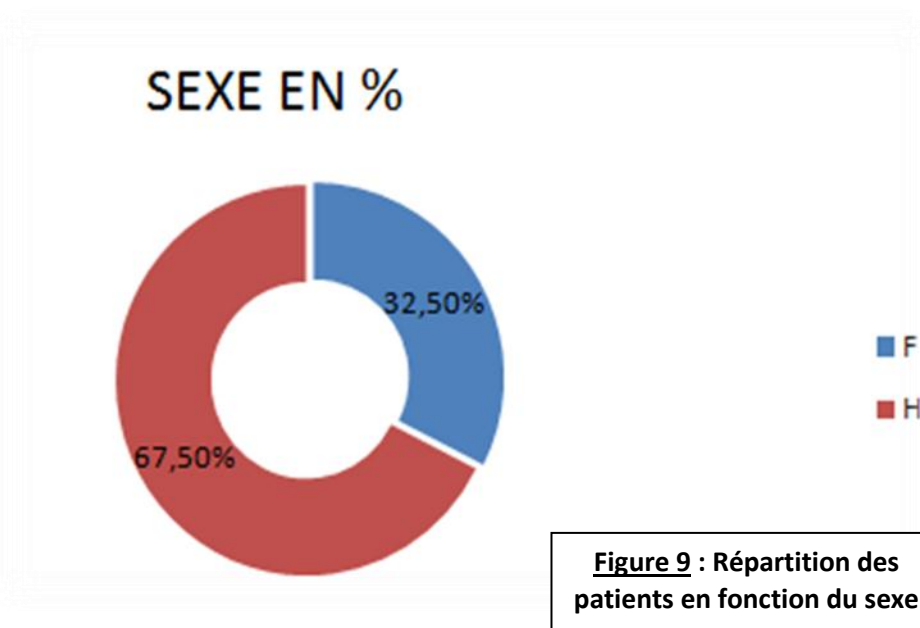
Descriptive

I. Caractéristiques démographiques de la population étudiée :

Dans notre étude on avait inclus 40 patients présentant une épilepsie pharmaco-résistante diagnostiquée selon les critères de la Classification internationale des épilepsies et des syndromes épileptiques (Commission de la classification et de la terminologie de la Ligue internationale contre l'épilepsie 2004), et ayant été traités par topiramate.

1. Le sexe :

La population étudiée se composait en majorité d'hommes, ils étaient au nombre de 27 soit 67.5% avec un sexe ratio H/F de 2,07.



2. L'Age :

La moyenne d'âge de la population est de 32 ± 13.35 [6–60] ans.

3 patients avaient moins de 14 ans et un patient avait 60 ans.

22.5% de nos patients sont âgés de moins de 20 ans, 27.5% entre 21 et 30 ans alors que 50 % sont âgés de plus de 30 ans.

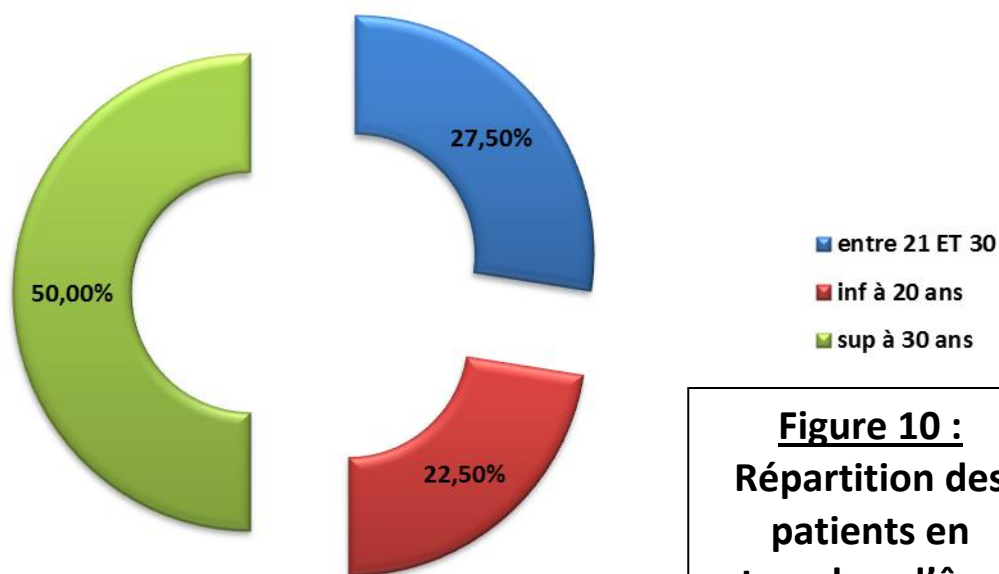


Figure 10 :
Répartition des patients en tranches d'âge

II. Caractéristiques cliniques de l'Epilepsie :

1. Age de la 1ere crise :

-L'âge moyen de la première crise est de $15,55 \pm 12,47$ ans [1 mois-49ans]

-L'âge de la première crise était moins de 10 ans chez 30% de nos patients, entre 10 et 19 chez 50% et plus de 20 ans chez 20%.

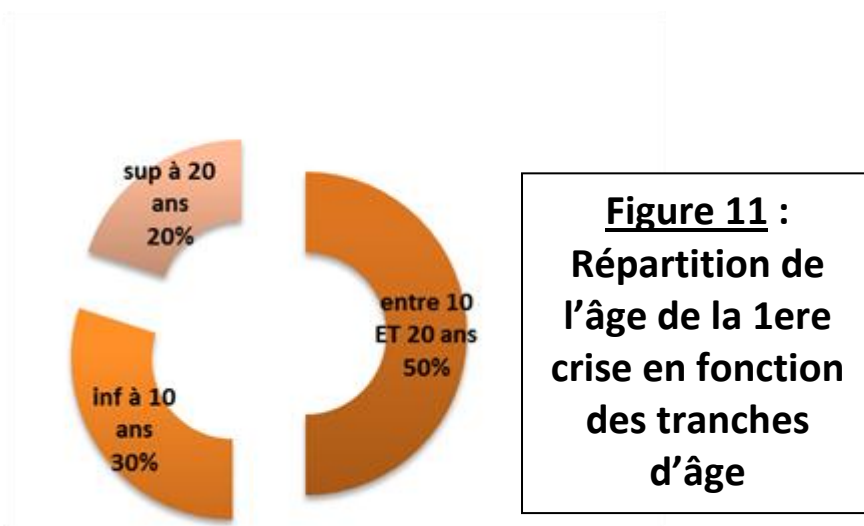


Figure 11 :
Répartition de l'âge de la 1ere crise en fonction des tranches d'âge

2. La durée d'évolution de l'Epilepsie :

La durée moyenne d'évolution était $14,31 \pm 8,22$ [2-32] ans.

3. La durée du suivi antérieur :

La durée moyenne de suivi des patients avant l'inclusion dans l'étude était de $5,1 \pm 2,11$ [2-12] ans.

4. Les Antécédents neurologiques des Patients :

* 55% de nos patients n'ont pas antécédents particuliers.

* Alors que 45% ayant un ou plusieurs antécédents qui peuvent être répartie comme suit :

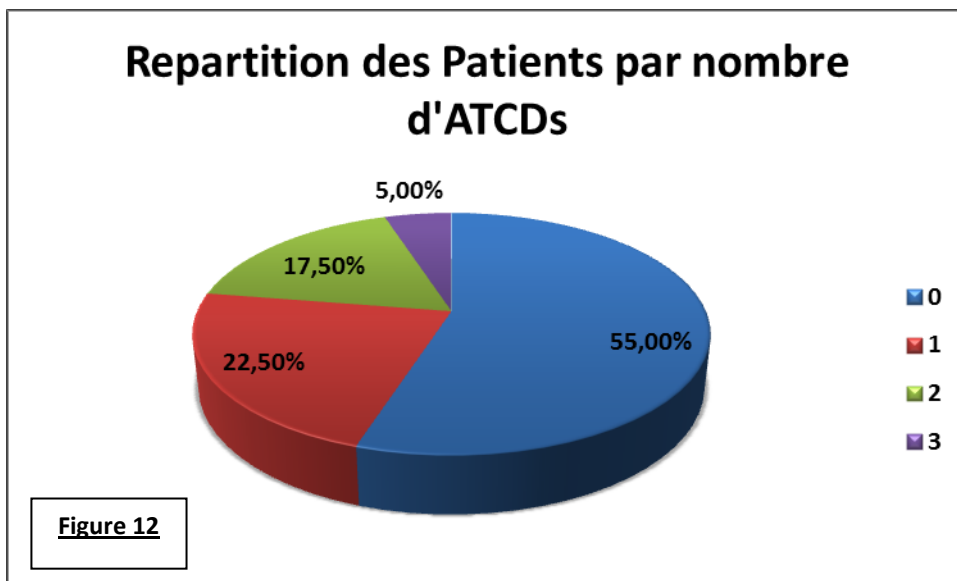
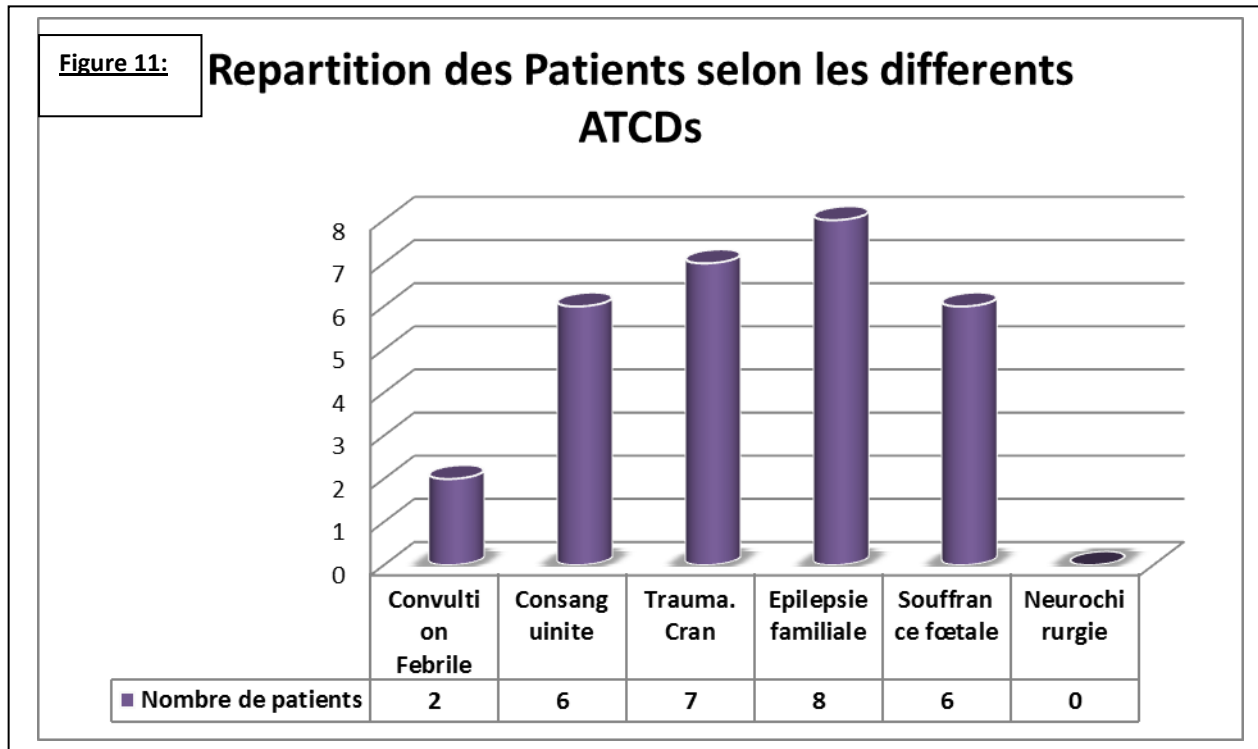
- Notion de consanguinité chez 6 patients.
- convulsion fébrile chez 2 patients.
- Antécédent familiale d'épilepsie chez 8 patients.
- Notion de souffrance fœtale chez 6 patients.
- Traumatisme crânien chez 7 patients.
- Aucun patient n'a eu un antécédent d'acte neurochirurgical.

Parmi les antécédents suscités :

22.5 % de nos patients ont un seul antécédent.

17.5 % des patients ont 2 antécédents.

Et 5% de nos patients ont 3 antécédents.



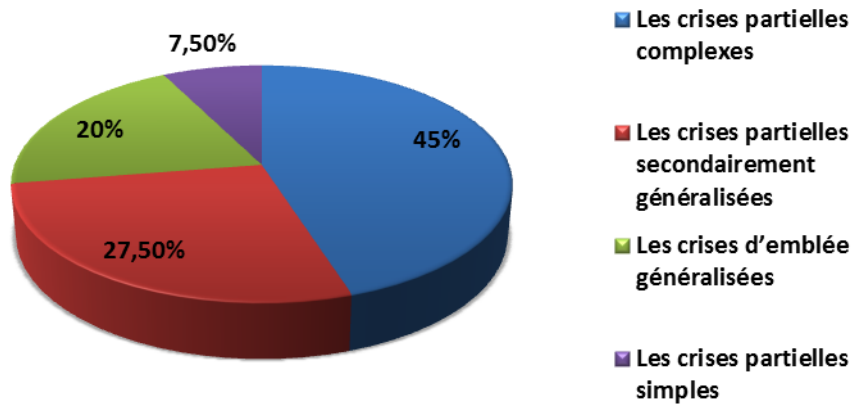
5. Sémiologie des crises :

a. Type de crises :

- Les crises partielles complexes étaient présentes chez 45% des patients.
- Les crises partielles secondairement généralisées étaient présentes chez 27.5% des patients.

- Les crises d'emblée généralisées sont retrouvées chez 20% des patients.
- Par contre les crises partielles simples n'ont été retrouvées que chez 7.5% de nos patients.

Figure 13: Types de Crises

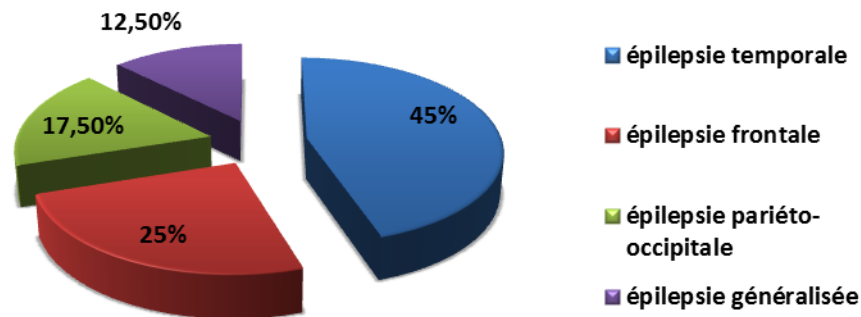


b. Les Syndromes Epileptiques :

- l'épilepsie temporale était présente chez 45% (18cas) de nos patients.
- l'épilepsie frontale était présente chez 25% (10 cas) de nos patients.
- l'épilepsie pariéto-occipitale a été retrouvée chez 17.5% (7 cas) des patients.
- l'épilepsie généralisée était présente chez 12.5% (5 cas) des patients

Figure 14:

Les Syndromes Epileptiques



Répartition de Syndrôme Epileptique selon le nombre de patients

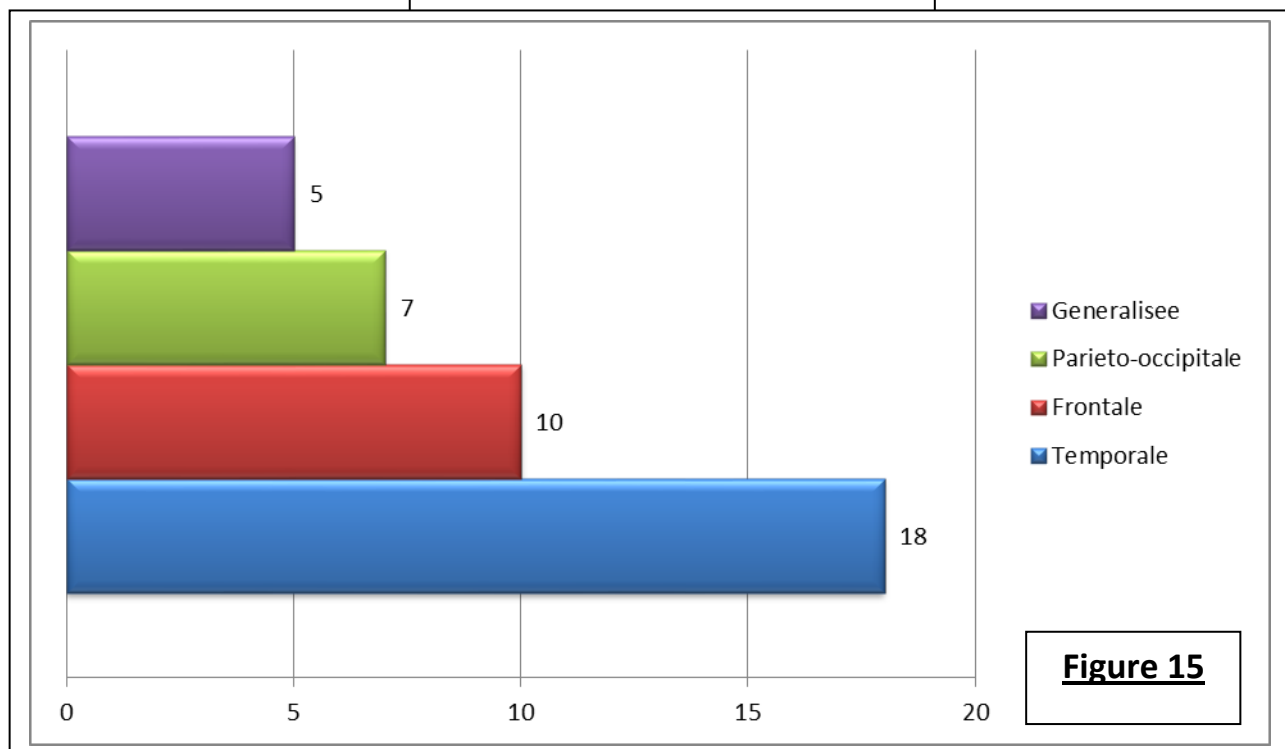
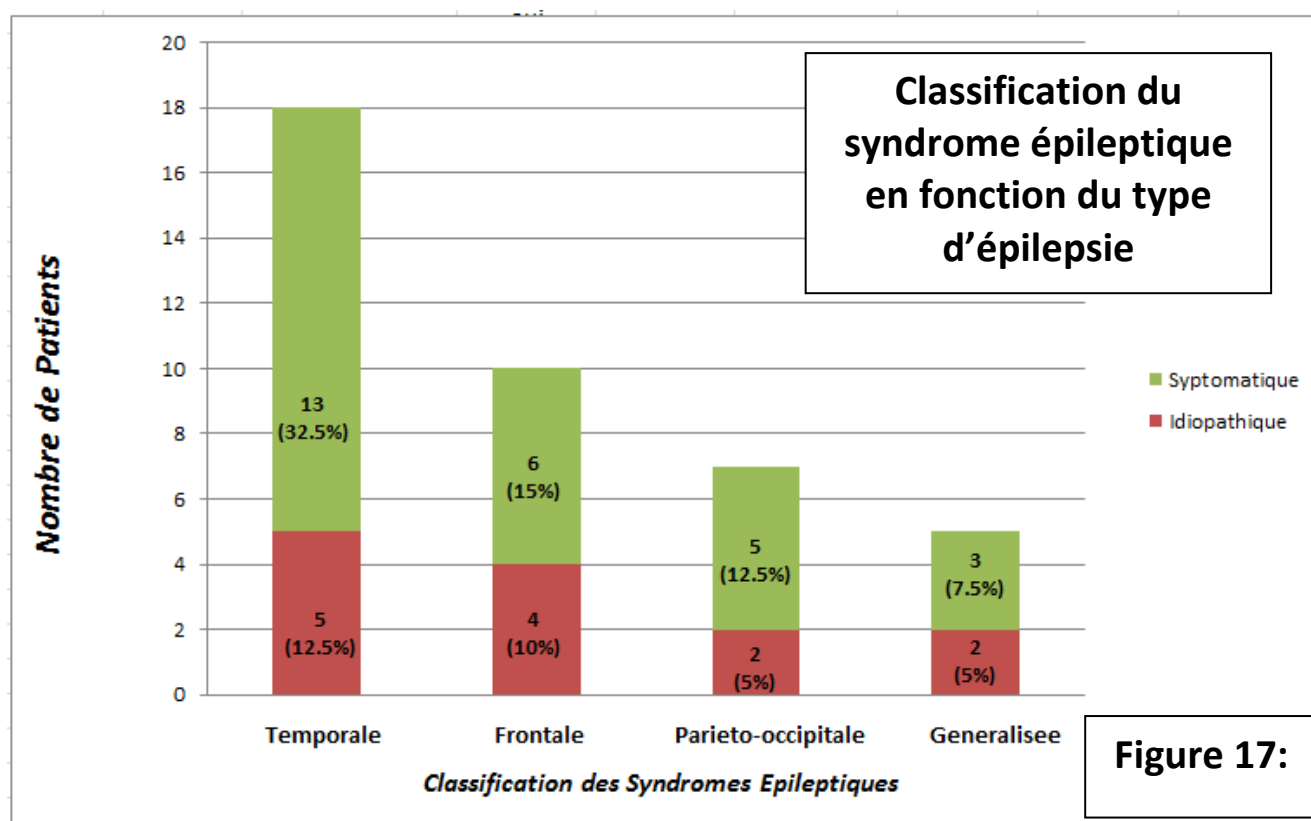
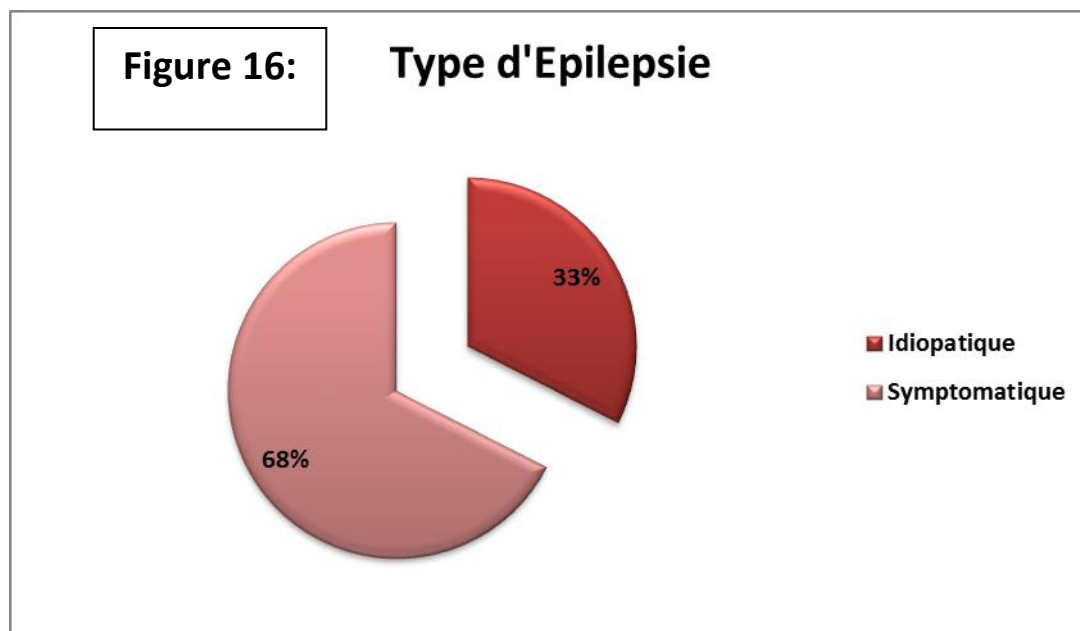


Figure 15

c. Type d'Epilepsie :

-L'épilepsie symptomatique est retrouvée chez 67.5% des cas.

-Cependant chez 32.5% de nos patients, l'épilepsie reste cryptogénique.



d. Fréquence de crises de base :

La Moyenne de la fréquence mensuelle des Crises est de 33 ± 13.35 [1-240] Crises/Mois.

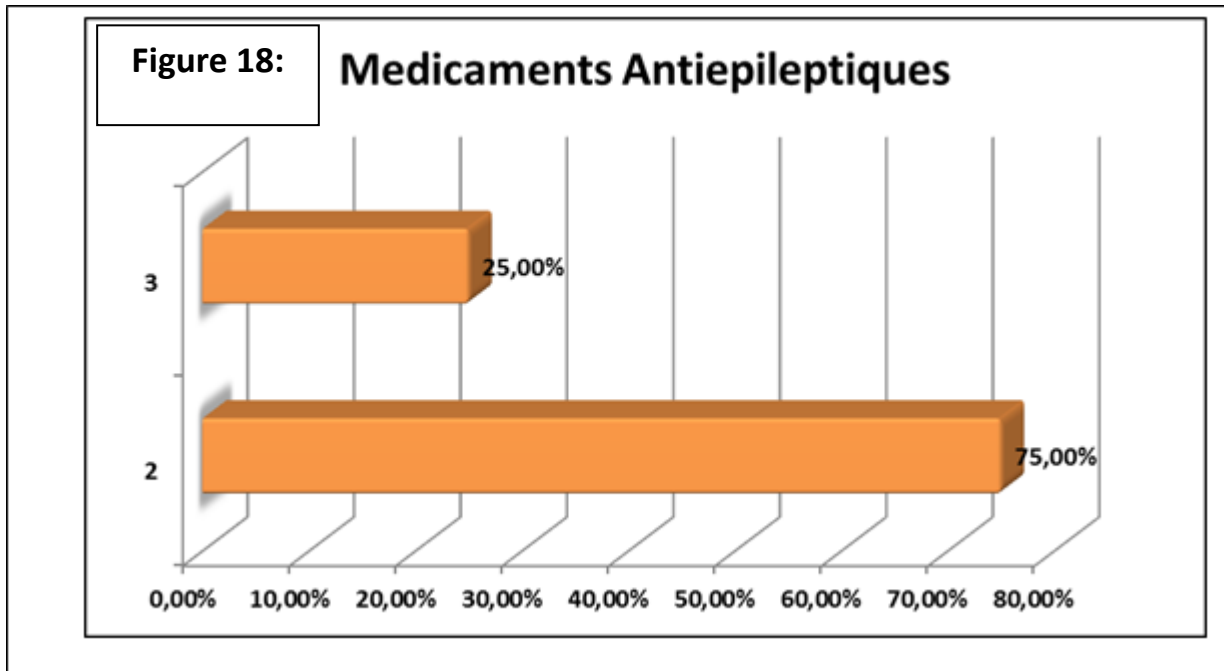
La Médiane des Crises est de 16 crises/mois.

e. Les MAEs concomitants à l'introduction du Topiramate :

-Le nombre Moyen de MAEs était de 2.25 ± 0.43 ; la médiane étant de 2 MAEs.

-25% de nos patients étaient sous une trithérapie antiépileptique

-75% des patients étaient sous une bithérapie antiépileptique.



-34 patients étaient sous Benzodiazépines (92.5%)

-30 patients étaient sous Carbamazepine (77.5%)

-13 patients étaient sous Acide valproïque (35%)

-5 patients étaient sous Phénobarbital (12.5%)

-2 patients étaient sous Lamotriginine (5%)

-1 patient était sous Vigabatrin (2.5%)

Figure 19: Répartition des Patients par MAEs

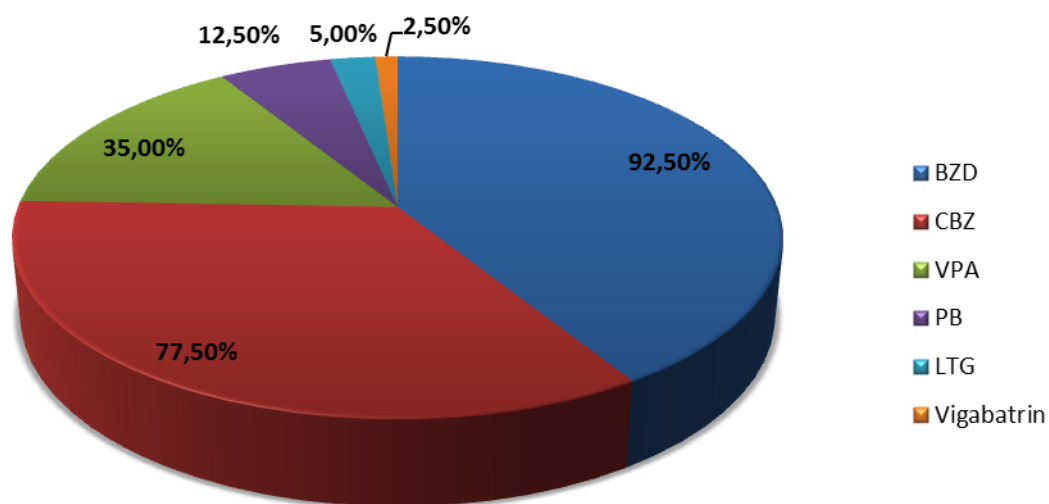
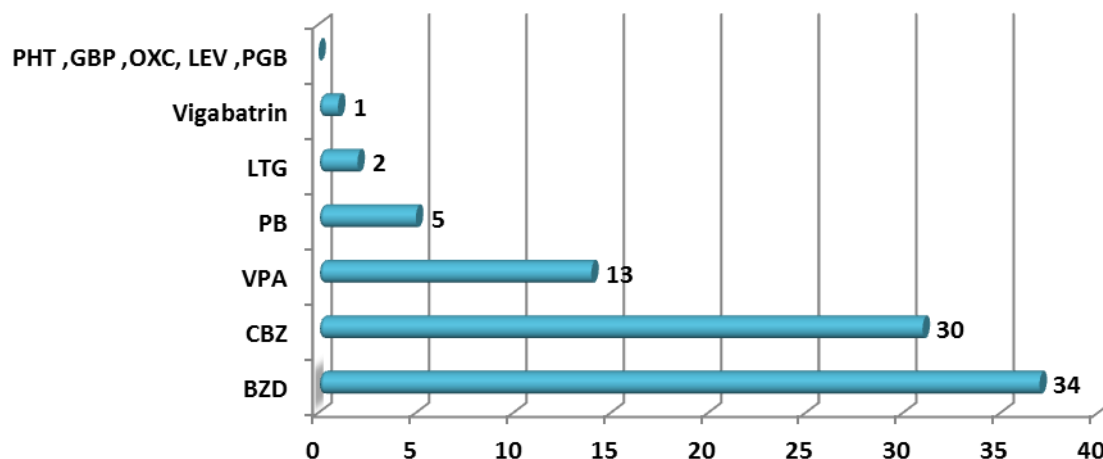


Figure 20 : Répartition des patients en fonction des MAEs en %

III. Doses du Topiramate au cours du suivi :

-La dose initiale de TPM était de 25 mg/jour chez tous les patients.

-La dose journalière médiane de TPM était de 100 mg/jour ($133 \pm 49,43$) à 3 mois,

-200 mg/jour ($196 \pm 66,27$) à 6 mois

-et de 300 mg/jour ($273 \pm 94,83$) à 9 mois.

-À la fin de la période du suivi, 4 patients prenaient 100 mg/jour, 26 patients entre 200 et 300 mg/jour, et 10 patients prenaient plus de 300 mg/jour.

IV. Evaluation de l'Efficacité du Topiramate :

1. Evolution du Taux Médian et Moyen de la fréquence des crises au cours du temps sous Topiramate :

	J0	M3	M6	M9
Moyenne	32,95	7,6	5,88	5,21
Ecart type	47,23	10,97	10,57	10,78
Médiane	16	4	2	2
Taux de réponse	0%	76,93%	82,14%	84,18%

Tableau 3 : Evolution de la moyenne de la fréquence des crises

La Moyenne des Crises mensuelles avait diminué de $32,95 \pm 47,23$ [1-240] à $5,21 \pm 10,78$ [0-60] à 9mois.

Le taux de réponse était de 76,93% à 3 mois et il est arrivé jusqu'à 84,18% à 9mois.

Figure 21: Evolution de la Moyenne des Crises

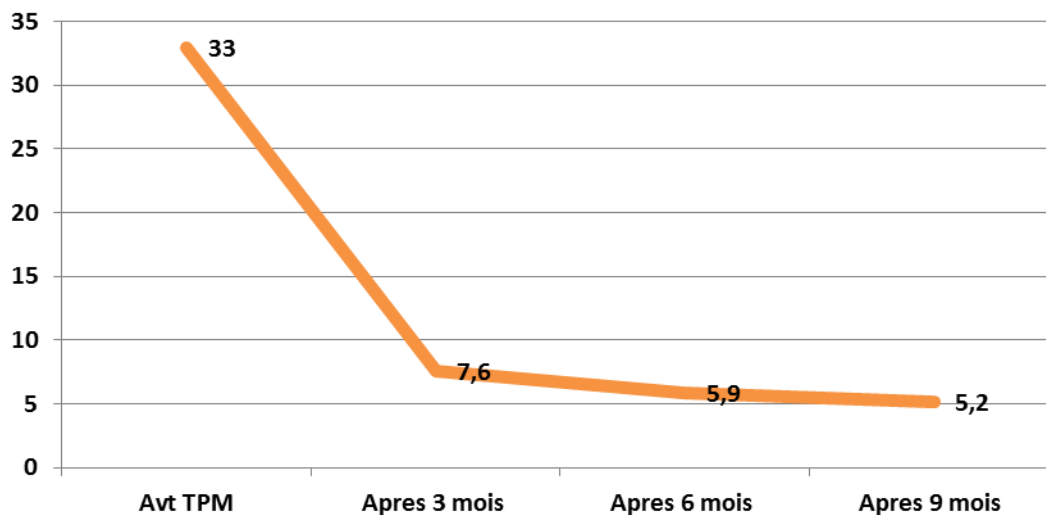
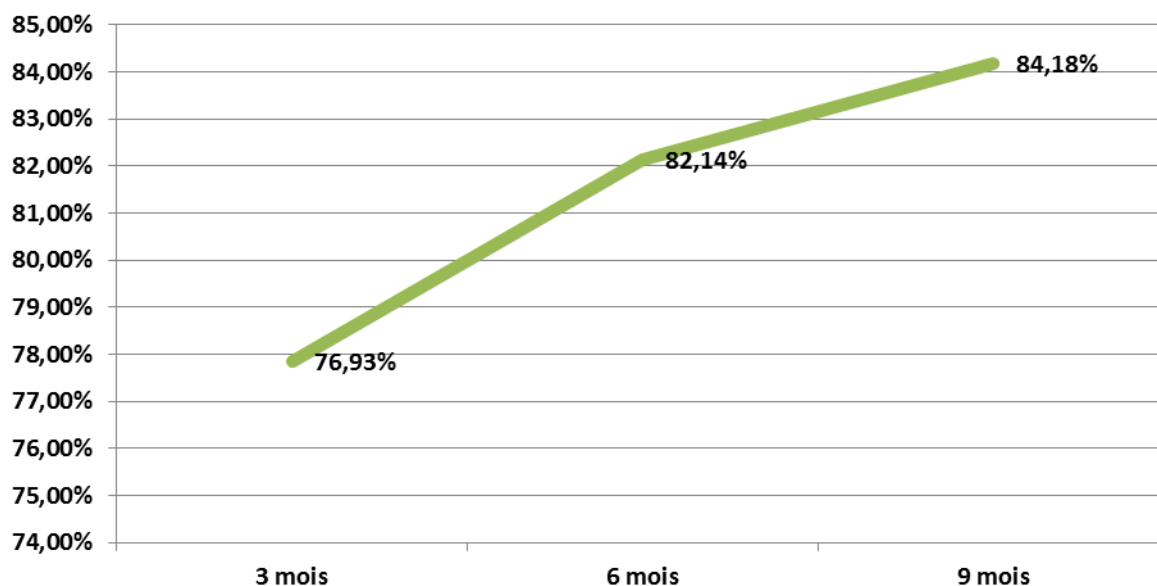


Figure 22: Taux de Reponse therapeutique



2. Evaluation de la réponse thérapeutique selon la différence de Fréquence Delta (Répondeurs/Non répondeurs) :

Après 3 mois du traitement, 35 patients soit 87,5% étaient des répondeurs et 5 patients soit 12,5% étaient des non répondeurs au traitement.

Après 6 mois du traitement, 38 patients soit 95% étaient des répondeurs et 2 patients soit 5% étaient des non répondeurs au traitement.

Après 9 mois du traitement, 39 patients soit 97,5% étaient des répondeurs et 1 patient soit 2,5% était des non répondeurs au traitement.

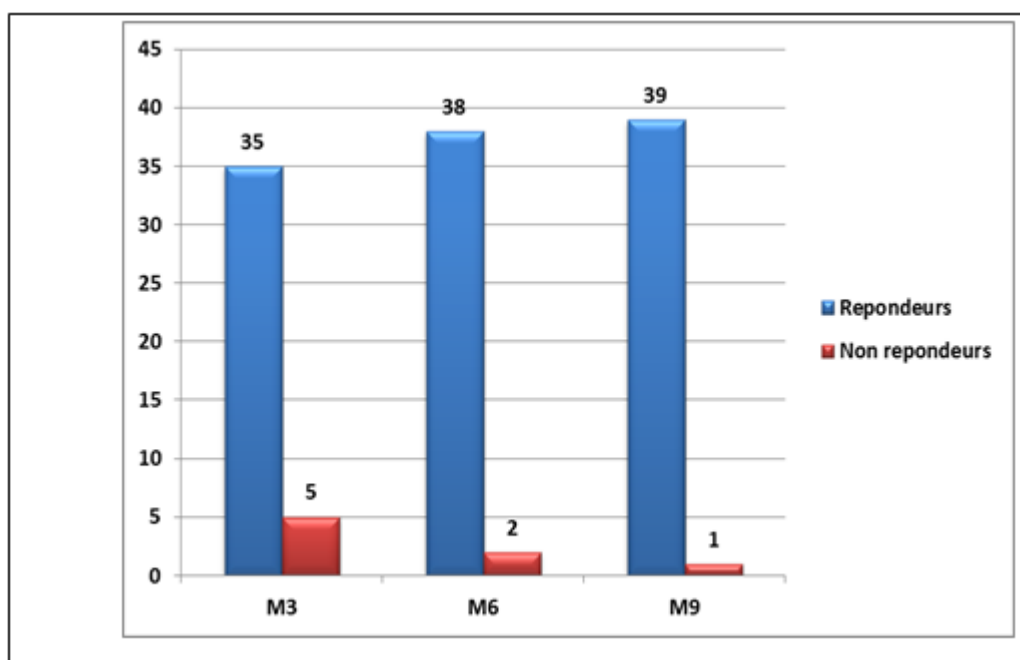
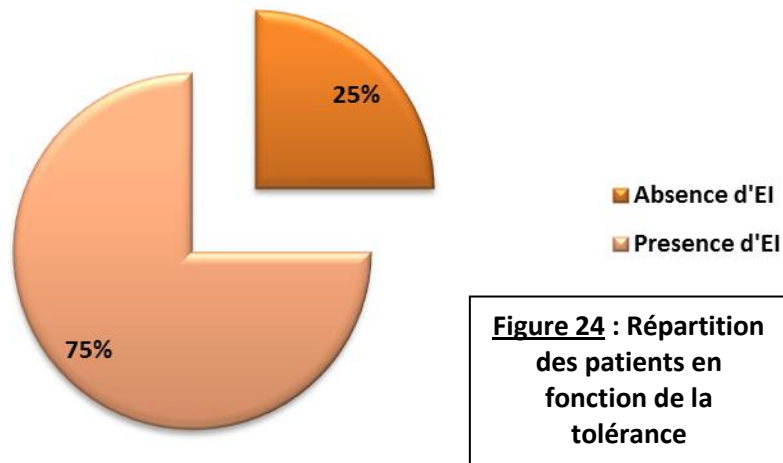


Figure 23 : Répartition des patients répondeurs/non répondeurs en fonction du temps

V. Tolérance du Topiramate :

1. Effets indésirables :



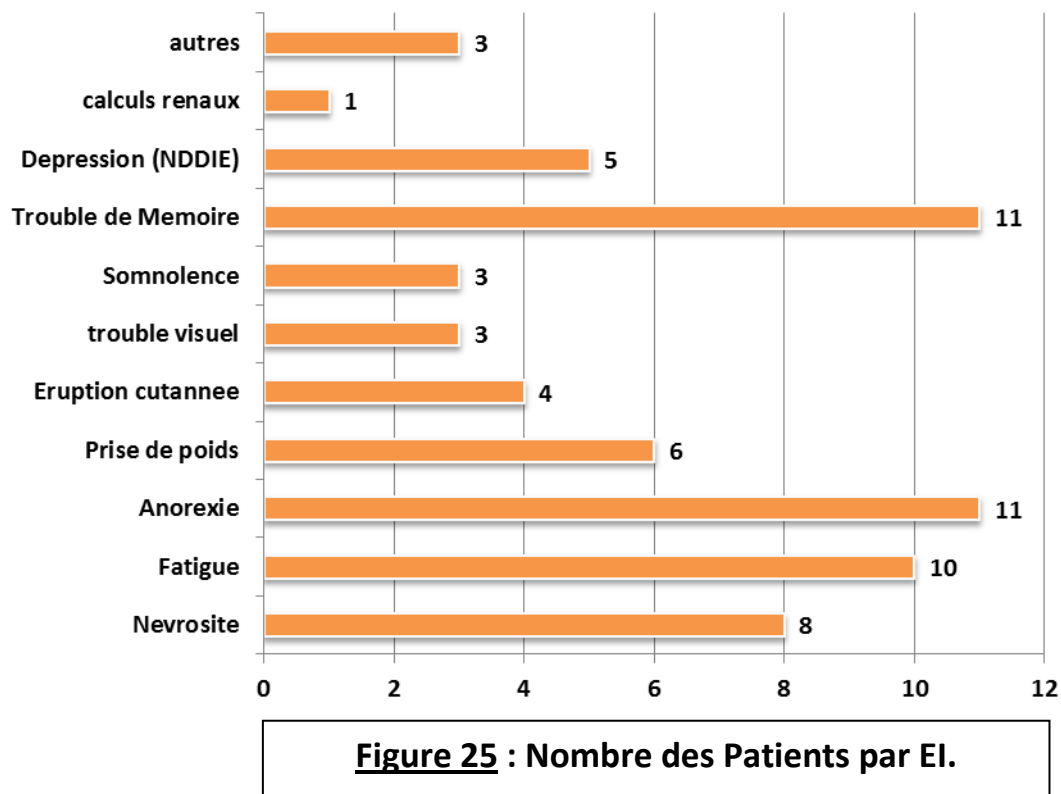
10 patients soit 25% de notre population avaient une bonne tolérance au topiramate.

Les patients qui avaient présenté des effets indésirables étaient au nombre de 30 soit 75%.

Plusieurs effets indésirables ont été remarqués :

- La Nervosité a été rencontrée chez 8 patients (20%)
- L'Anorexie chez 11 patients (27.5%)
- Trouble de la mémoire chez 11 patients (27.5%)
- La fatigue chez 10 patients (25%)
- La Prise de Poids chez 6 patients (15%)
- La Dépression a été rencontrée chez 5 patients (12.5%)

- Une Éruption cutanée chez 4 cas (10%)
- Un Trouble visuel chez 3 patients (7.5%)
- Une somnolence chez 3 patients (7.5%)
- Calculs rénaux ont été retrouvés chez un seul patient (2.5%)
- 3 Patients (7.5%) ont présentés d'autres effets tel que : céphalées, vomissements et Vertiges



Parmi les 40 patients on a :

Aucun effet indésirable n'a été remarqué chez 10 cas (25%) alors que :

- Un effet indésirable a été présenté chez 9 cas (22.5%)
- 2 effets indésirables ont été remarqués chez 14 de nos patients (35%)
- 3 effets indésirables ont été remarqués chez 3 patients (7.5%)
- 4 effets indésirables ont été remarqués chez 2 patients (5%)
- 5 effets indésirables ont été remarqués chez un patient (2.5%)

-7 effets indésirables ont été remarqués chez un patient (2.5%)

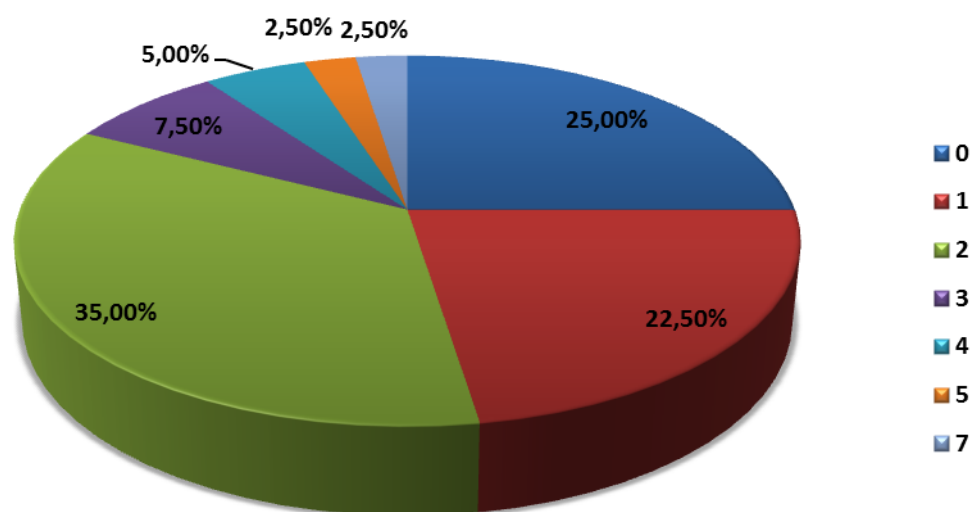


Figure 26 : Répartition du Nombre des Effets Indésirables par patients

Parmi les 30 cas qui ont développés des EI :

-17 patients (57%) ont présentés des Effets Indésirables Transitoires

-Alors que 13 Patients (43%) ont gardés des Effets permanents durant toute la période sous Topiramate.

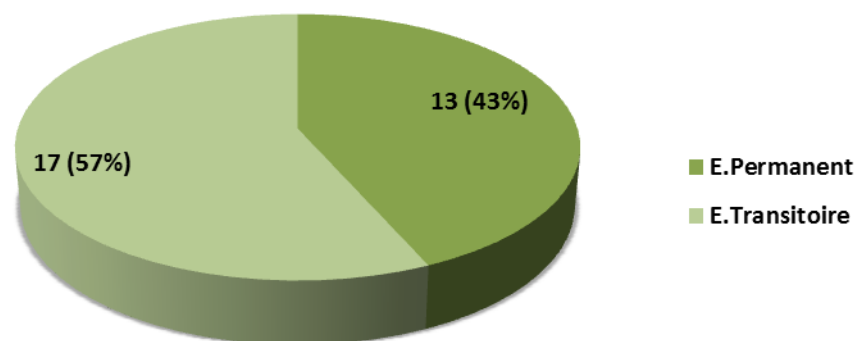


Figure 27 : Répartition du Mode des Effets Indésirables en fonction des

Parmi les effets indésirables incidents, certains ont nécessité l'introduction d'un traitement adjuvant ou symptomatique.

Le tableau sous-jacent montre la répartition du nombre des patients en fonction des différents EI, la posologie d'apparition, et le nombre de cas ayant nécessité un traitement symptomatique :

E.I	25mg	50mg	75mg	100mg	200mg	400mg	TTT Symptomatique
La fatigue			1	3	5	1	3
Nervosité	1	1	1	2	3		2
L'Anorexie	1	1	1	4	2	1	6
Trouble de la mémoire	1	1		5	3	1	3
Prise de Poids		1		4		1	0
Dépression				2	4		4
Éruption cutanée			1		2		1
Trouble visuel					2	1	1
somnolence				1	2		1
Calculs rénaux					2		0
Céphalées				1			1
Vertige				1			
Vomissements					1		1

Tableau 4 : Répartition des EI en fonction de la nécessité du TTT Symptomatique

2. Conséquences des effets secondaires sur la poursuite du traitement :

Selon la différence de tolérance interindividuelle, on a noté que 6 patients (20%) ont présenté des E.I ayant conduit à l'arrêt du traitement, 23 (76%) ont nécessité l'introduction d'un traitement symptomatique.

3. Taux de suivi et de participation à l'Etude :

Sur la période d'étude, 9 Patients (22.5%) n'ont pas pu suivre le traitement pour les raisons suivants :

- 6 patients ont présenté des effets indésirables qui ont nécessité l'arrêt du Topiramate.
- Alors que 2 patients n'avaient pas les moyens pour poursuivre la prise du Topiramate.
- Il y a eu un décès pendant toute la période de l'étude. Le patient avait une épilepsie cryptogénique du lobe temporal traitée avec trois antiépileptiques concomitants, aucune cause évidente du décès n'a été révélée : il s'agit de la mort subite inexpliquée du patient épileptique (SUDEP)

Etude Analytique

I. Analyse de la réponse au topiramate :

Cette analyse consistait à déterminer si la diminution des moyennes des fréquences de crises était statistiquement significative à 3 mois, à 6 mois et à 9 mois.

Fréquence des Crises Avant Topiramante	Fréquence des Crises après <u>3 mois</u>	<u>Valeur p</u>
32,95 ± 47,23	7,6 ± 10,97	<u>0.001</u>

Fréquence des Crises Avant Topiramante	Fréquence des Crises après <u>6 mois</u>	<u>Valeur p</u>
32,95 ± 47,23	5,88 ± 10,57	<u>0.001</u>

Fréquence des Crises Avant Topiramante	Fréquence des Crises après <u>9 mois</u>	<u>Valeur p</u>
32,95 ± 47,23	5,21 ± 10,78	<u>0.001</u>

Tableau 5 : Comparaison statistique entre la FC avant TPM et après TPM a M3, M9, M9

L'analyse des données par le Test T montre que la baisse de la fréquence moyenne des crises était statistiquement très significative avec un $p < 0,05$ ($p = 10^{-3}$).

Pour l'analyse des variables liées aux résultats du traitement par TPM, nous avons effectué une procédure en deux étapes consistant en une analyse uni-variée suivie d'une analyse à plusieurs variables, qui n'incluait que des variables montrant une valeur p faible ($p < 0,1$).

1. L'analyse uni-variée :

Cette analyse consistait à déterminer parmi les paramètres suivant ceux qui sont associés à une réponse thérapeutique (Diminution $\geq 50\%$ de la moyenne de crises mensuelles et/ou absence de crises) à 9 mois : l'âge, le sexe, le début et la durée de l'épilepsie, la durée du suivi, la fréquence initiale des crises, la présence d'antécédents, le type de l'épilepsie, la classification du syndrome épileptique, et le nombre des MAEs concomitants.

Nous avons procédé au regroupement des patients en 2 séries :

- Patients répondeurs.
- Patients non répondeurs.

Le tableau résume l'analyse des différentes caractéristiques de l'épilepsie dans notre population selon la réponse ou non au topiramate :

Paramètres		Patients répondeurs (n=37)	Patients Non répondeurs (n=3)	Valeur de p
Age (années)	moyen	33± 27	35 ±12	0,286
sexe	M	24(60%)	3(7,5%)	0,211
	F	13(32,5%)	0(0%)	
ATCDs	OUI	20(50%)	2(5%)	0,673
	NON	17(42,5%)	1(2,5%)	
Age de la 1ere crise	Moyen	25± 24	9,5 ± 3,5	0,065
Type de Crises	C. Partielles	30 (75%)	1 (2,5%)	0,457
	C. Généralisées	7(17,5%)	2 (5%)	
Type d'Epilepsie	Cryptogenique	12 (30%)	1(2,5%)	0,974
	Symptomatique	25(62,5%)	2(5%)	
Type du Syndrome Epileptique	Temporal	16 (40%)	2 (5%)	0,443
	Frontal	9(22,5%)	1(2,5%)	0,729
	Parieto-occipital	7(17,5%)	0 (0%)	0,407
	Généralisé	5(12,5%)	0(0%)	0,496
Nombre de Crises de base	Moyenne	120,5 ± 119,5	11 ± 9	<u>0,011</u>

Tableau 6 : Analyse des différentes caractéristiques de l'épilepsie pharmaco-résistante à expression axiale dans notre population selon la réponse ou non au TPM

Parmi les 40 patients, 37 patients soit 93% qui avaient une moyenne de crises de base de 120crises/mois étaient des répondeurs au traitement alors que 3 patients soit 7% qui avaient une moyenne de 11 crises/mois seulement étaient des non répondeurs au traitement, avec un p significatif (p=0,011).

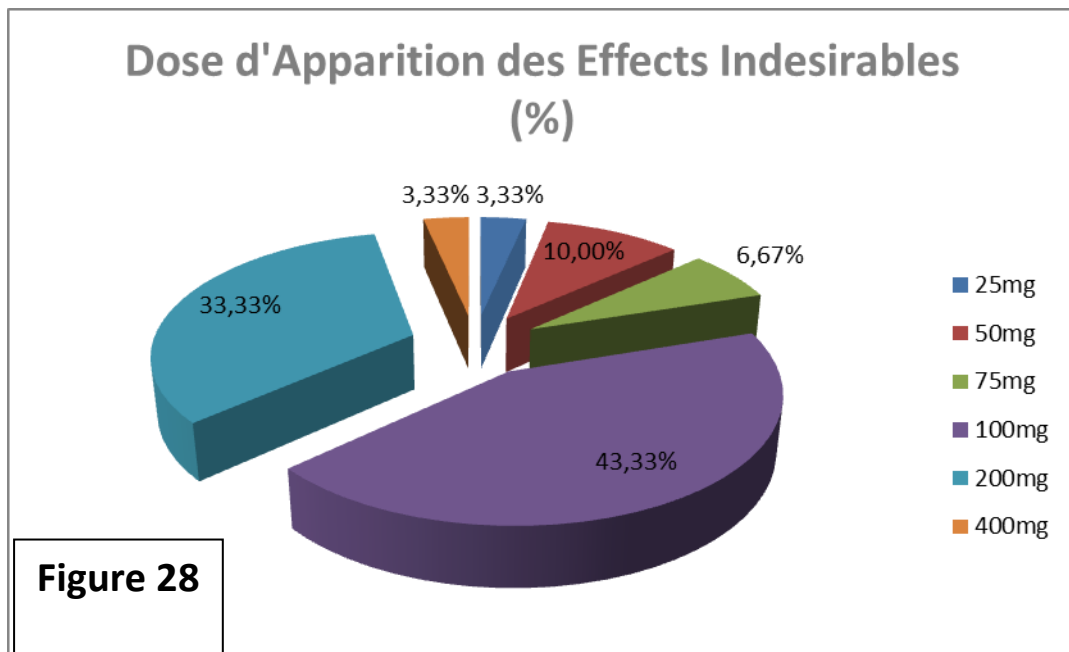
2. Analyse multi-variée :

En analyse multivariée, aucun facteur n'était associé à une bonne réponse au topiramate, et ce même pour le nombre de crises de base ($p=0,899$). Et donc aucun résultat statistique n'a pu prédire des facteurs de bonnes réponses au topiramate

II. Analyse des Effets Indésirables :

1. En fonction de la dose :

- 1 patient (3.33%) a développé les EI sous la dose de 25mg
- 3 patients (10%) sous la dose de 50mg
- 2 patients (6.67%) sous 75mg
- 13 patients (43.33%) sous 100mg
- 10 patients (33.33) sous 200mg
- 1 patient (3.33) sous 400mg



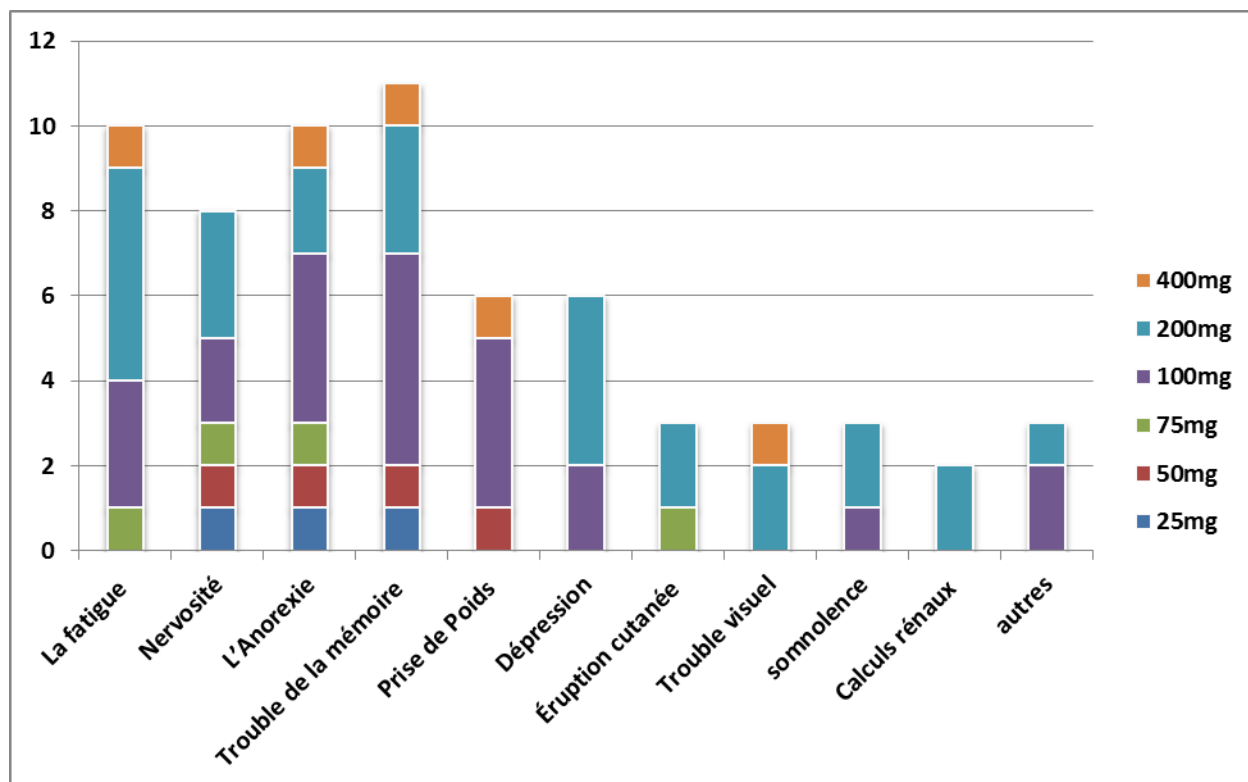


Figure 29 : Aperçu graphique de la répartition des EI en fonction des doses du TPM

La survenue des effets indésirables majeurs est surtout prédominante sur l'intervalle de dose 100–200mg essentiellement pour les EI suivants : (avec $p < 0.011$)

- La Dépression
- Les Troubles de Mémoire
- L'Anorexie
- La nervosité
- Et la fatigue.

2. En fonction des tranches d'Age :

La tranche d'âge >30 ans est associée est un risque plus élevé d'effets indésirables (surtout les EI su SNC). L'association de la survenue D'E.I avec la tranche d'âge >30 ans était statistiquement significative avec un $p=0,0022$.

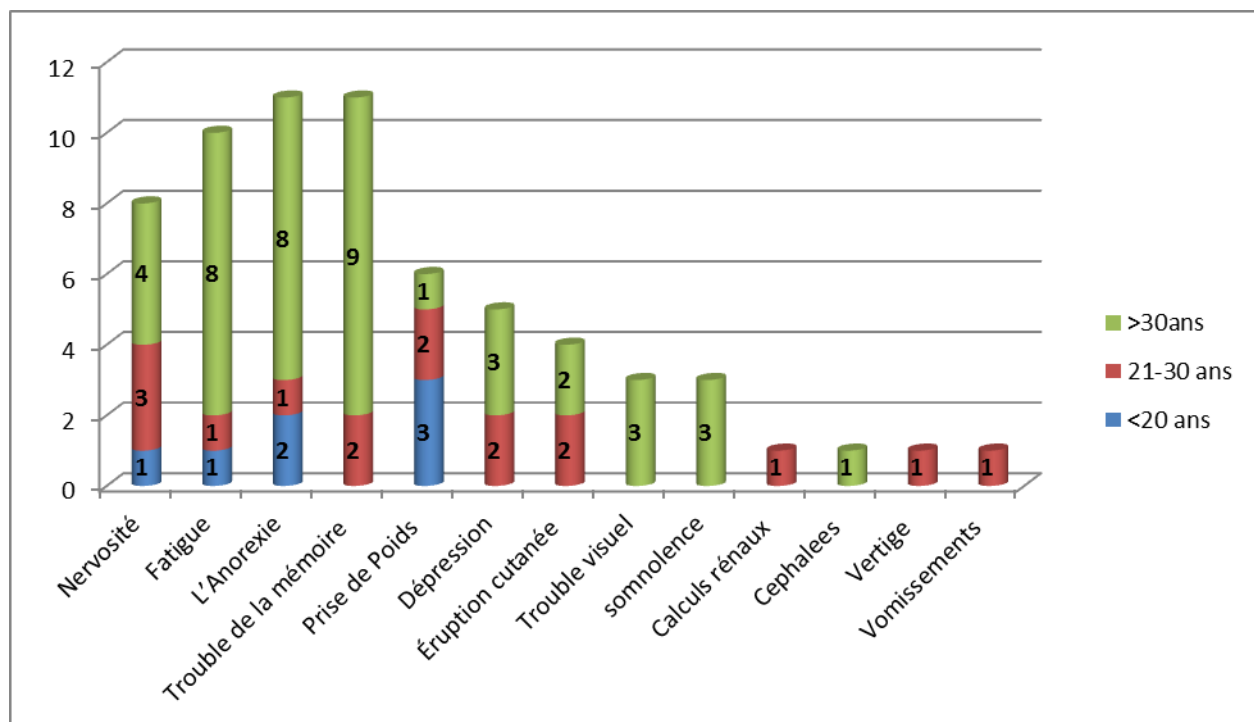


Figure 30 : Répartition des EI en fonction des tranches d'âge

3. Analyse Bi variée et Multi variée :

Cette analyse consistait à déterminer parmi les paramètres suivants ceux qui sont associés à la survenue d'EI : l'âge, le sexe, le début et la durée de l'épilepsie, la durée du suivi, la fréquence initiale des crises, la présence d'antécédents, le type de l'épilepsie, la classification du syndrome épileptique, et le nombre des MAEs concomitants, dose du TPM prescrite.

Seuls, la tranches d'âge >30 ans et la dose du TPM [100-200mg] sont prédictives de survenues d'EI ($p < 0.011$ / $p < 0.0022$) en analyse bi variée. Pourtant, en analyse multi-variée aucun paramètre ne peut prédire la survenue d'EI.

DISCUSSION

1. Répartition selon l'âge et le sexe :

La pharmacorésistance peut survenir à tout âge notamment l'enfant et l'adulte jeune. Elle touche les deux sexes de façon égale. La pharmacorésistance reste exceptionnelle chez le sujet âgé. (67,68)

Dans notre série la population adulte jeune est surreprésentée (50% des patients sont âgés de plus de 30 ans) à cause d'un biais de sélection en effet notre structure recrute essentiellement une population adulte.

2. Age de la première crise :

Dans notre série, L'âge de la première crise était entre 10 et 19 chez 50% et plus de 20 ans chez 20% ce qui est concordant avec la série de Yang-Je Cho ,2009.

Il est fréquent de retrouver dans les crises temporales des antécédents de convulsions fébriles, ce qui confirme les résultats de notre série (42,5%). Egalement les convulsions fébriles sont présentes dans 38% dans la série Burgerman et al. , et 55% dans celle de Saygi et al.

3 . Durée d'évolution de l'Epilepsie :

La durée moyenne d'évolution était 14,31 ans pour notre série contre 16 ,12 ans pour la série d'Abou-Khalil, 2000. Les autres avaient des durées d'évolution plus longues.

4. Efficacité et tolérance du topiramate :

Cette étude observationnelle rétrospective monocentrique a montré que le traitement complémentaire par la TPM est associé à une amélioration significative du contrôle des crises épileptiques chez les patients atteints d'épilepsie pharmaco-résistante, ce qui est en accord avec les précédentes études observationnelles à long terme :

- Abou-Khalil, 2000
- Stephen et al, 2000
- Giannakodimos et al. 2005
- Krakow et al. 2007
- Yang-Je Cho ,2009.

Le profil de nos patients était similaire à l'ensemble des patients inclus dans les études similaires, avec quelques variétés. En effet, la moyenne d'âge des patients participants est de 32 ± 13.35 ans

Abou-Khalil (2000) a rapporté que cette thérapie complémentaire de TPM a abouti à une réduction des crises (RC) de 58%. D'autres études d'observation menées en Europe ont fait état de 70 à 83% de RC (Stephen et al. 2000 ; Giannakodimos et al. 2005 ; Krakow et autres, 2007). Dans notre étude, les RC et le taux d'arrêt de crises (TAC) étaient de 76,93% et 0%, respectivement, à 3 mois et de 84,18% et 12,5%, respectivement, à 9 mois. Cependant, il convient de noter que les comparaisons directes d'études d'observation individuelles ne sont pas réalisables car chaque étude incluait des populations de patients différentes, adoptait des conceptions différentes et utilisait différentes méthodes d'analyse. Les résultats de ces études peuvent être considérés comme une référence, reflétant l'efficacité générale du TPM en tant que traitement d'appoint dans un large spectre de patients traités par des spécialistes en épilepsie.

Le taux de rétention est considéré comme un composé d'irrégularité et d'effets indésirables, et a été proposé comme meilleur indicateur de l'utilité clinique à long terme des nouveaux médicaments antiépileptiques (Lhatoo et al. 2000). Des études d'observation à long terme menées antérieurement sur de nouveaux MAEs ont révélé que le taux de rétention du TPM à un an se situait généralement autour de 50-60% et qu'il diminuait progressivement autour de 30% à 3 ans de suivi (Lhatoo et al. 2000 ; Bootsma et al. 2004 ; Simister et al. 2007). La principale raison de l'arrêt de la TPM était les EI, représentant environ 50% à 70% de toutes les causes ayant précipité le sevrage prématuré du TPM, les perturbations cognitives et orthophoniques étant les plus fréquentes. Récemment, Peltola et al. (2009) ont signalé un taux de rétention du TPM sur trois ans de 64,2% avec manque d'efficacité, plutôt que des EI, étant plus fréquemment responsable de l'abandon du TPM, contrairement aux études précédentes. Ils ont déclaré que l'inclusion de patients moins réfractaires et l'utilisation de doses de TPM plus faibles avec un programme de titrage plus lent pourraient avoir été à l'origine de la meilleure tolérance du TPM, résultant en un taux de rétention supérieur à celui des enquêtes précédentes. Le taux de rétention de TPM dans notre étude était également beaucoup plus élevé que dans les rapports précédents : 93% à 3 mois, 77,5% à 6 mois et à 9 mois. Dans notre, la dose cible de TPM en complément était comprise entre 25 et 200 mg/jour, et l'augmentation de la dose était assez lente, uniquement sur la base de la réponse clinique évaluée tous les 3 mois au suivi. Des augmentations de TPM supérieures à 200 mg / jour ont généralement été entreprises de manière sélective chez les répondeurs ne présentant aucun signe d'événement indésirable, et parmi les 31 patients restant dans l'étude 9 mois, 11 patients prenaient le TPM à des doses supérieures à 200 mg/jour.

Dans notre série, 75% des patients ont signalé des effets indésirables mais seulement 1.5% ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables, ce qui est apparu comme étant bien inférieur aux enquêtes précédentes, selon lequel le taux d'abandon du médicament était de 30 à 60% et cela est dû à l'introduction de traitement symptomatique pour pallier à ces E.I.

Dans les séries précédentes, on conclut que malgré la différence entre la fréquence des événements indésirables rencontrés dans chaque série, la plupart des études parlent essentiellement des EI du SNC et c'est le cas pour notre série. Cela justifie les précautions, avant et pendant le traitement, dans la prise en charge. Mais en général, la tolérance de ce médicament est satisfaisante.

Les effets secondaires ont été nombreux mais bénins, par ordre de fréquence: Troubles de mémoire(27.5%), anorexie(27.5%), fatigue(25%), nervosité(20%), prise de poids(15%), dépression(12,5%), éruption cutanée(10%), troubles de visuel(7,5%), somnolence(7.5%), calcul rénaux(2.5%).

Ils sont apparus à des doses faibles inférieures à 50 mg/j. Ils semblent s'accroître entre 100 et 200 mg/j. Nous avons ensuite étudié leurs caractères permanents ou transitoires. Lorsqu'ils étaient présents ils ont été permanents chez 43% des patients.

Au total, cette étude a montré que le traitement d'appoint par TPM chez les patients atteints d'épilepsie pharmaco-résistante était associé à un bon niveau d'efficacité et à un taux de rétention élevé. L'adoption d'un programme de titration lente et d'une dose d'entretien plus faible dans la pratique clinique individualisée tout au long de la période de suivi semblait avoir amélioré de manière significative le profil de tolérance du TPM sans entraîner de détérioration significative de l'efficacité. Le taux de rétention élevé et le taux de rémission obtenus avec le traitement adjuvant par la TPM chez les patients présentant une épilepsie pharmaco-résistante bien définie sont

encourageants et suggèrent qu'un essai de ce traitement pourrait être intéressant pour ces patients.

Tableau 7 : les différentes études concernant l'efficacité du TPM en add-on thérapie dans les épilepsies pharmacoresistantes.

Série	Année	Nombre de patients	Durée de l'étude	% des patients répondeurs
Abou-Khalil,	2000	292	2 ans	56%
Stephen et al,	2000	100	3 mois	77%
Giannakodimos et al	2005	211	6 mois	46%
Krakov et al	2007	450	3 mois	80%
Yang-Je Cho et al	2009	125	5 ans	79%
Notre Série	2016	40	9 mois	81.67%

L'Epilepsie condamne le pronostic fonctionnel et la qualité de vie des patients souvent jeunes et actifs, surtout lorsqu'elle est réfractaire aux traitements conventionnels. Malgré le faible nombre des patients inclus dans notre étude, ce travail a confirmé l'efficacité du Topiramate en add-on thérapie dans le traitement des Epilepsies pharmacoresistantes. Ce travail a confirmé aussi la tolérance acceptable de ce médicament malgré ses effets indésirables qui sont parfois graves et qui nécessitent un bon suivi à court et à long terme.

CONCLUSION

ET

PERSPECTIVES

Les épilepsies pharmacorésistantes se définissent par la persistance de crises de nature épileptique certaine, suffisamment fréquentes et/ou délétères, malgré la prise régulière, depuis au moins deux ans, d'une médication antiépileptique à priori correctement prescrite, chez un patient compliant. Environ 20% à 30% des épilepsies sont réfractaires aux traitements médicamenteux actuels.

Le Topiramate, molécule de découverte récente, classé antiépileptique de 3eme génération, présente une efficacité en tant que traitement d'appoint dans l'épilepsie pharmacorésistante ; en ce qu'il est trois fois plus efficace que le placebo, en termes de réduction des crises. Cependant, le traitement a été associé à plusieurs événements indésirables. (107)

Notre étude expose le topiramate en tant que thérapie d'appoint en tant qu'un fort MAE ayant permis une amélioration de qualité de PEC des patients mais, comme tout médicament, expose au risque d'évènements indésirables qui peuvent être la source d'arrêt de celui-là.

Cinq études à grande échelle ont permis de confirmer nos résultats. La seule limite de ce traitement semble être les effets secondaires entraînés. En effet la tolérance du médicament est très importante et pour la sécurité du patient et pour la réussite du traitement puisqu'une mauvaise tolérance entraîne une limitation d'augmentation des doses voire un arrêt du traitement et donc une diminution de l'efficacité de celui-ci. Nous n'avons observé aucun effet secondaire grave dans notre étude, les effets secondaires semblaient apparaître à partir de 25mg par jour et s'emblaient s'estomper avec le temps. On peut donc se demander s'il existe un mode d'augmentation posologique qui permette de réduire les effets secondaires. A plus long terme, il se pose la question de la posologie d'entretien et de la durée du traitement, définitif ou non? On peut également s'interroger sur la balance bénéfice risque chez un patient ayant le manque des moyens sachant que le médicament est relativement cher.

RESUMES

RESUME

Objectifs : L'objectif de ce travail a été d'évaluer dans la «vraie vie» l'efficacité du Topiramate en add-on thérapie dans la prise en charge des épilepsies pharmaco-résistantes et d'évaluer sa tolérance.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle, menée au CHU Hassan II de Fès. L'efficacité a été évaluée à 3 mois, à 6 mois et à 9 mois sur l'évolution du Taux de réduction du nombre de crises mensuelles.

Résultats : on a inclus 40 patients, 27 hommes et 13 femmes. L'âge moyen était de $32 \pm 13,35$ [6–60] ans, avec une durée d'évolution moyenne de $14,31 \pm 8,217$ [2–32] ans. L'âge de la première crise était moins de 20 ans chez 50%. L'antécédent de convulsion fébrile a été retrouvé chez 5 % des patients, la notion de consanguinité chez 15%, le traumatisme crânien chez 18 % et la souffrance fœtale chez 15 %. Le type des crises est dominé par les crises partielles complexes (45%) et les crises partielles secondairement généralisées (27.5%), avec une fréquence de crises mensuelle de base de 33 ± 13.35 . L'épilepsie est temporale chez 45 % des patients, frontale chez 25 % et pariéto-occipitale chez 17.5 %. Le taux Moyen de la fréquence des crises a diminué significativement et respectivement à 3 mois, à 6 mois et à 9 mois ($7,6 \pm 10,97$, $p=0,01$; $5,88 \pm 10,57$, $p=0,01$; $5,21 \pm 10,57$, $p=0,01$). Les patients répondeurs au traitement à 3 mois à 6 mois et à 9 mois étaient respectivement au nombre de 35 (87,5%), 38 (95%) et 39 (97,5%). En analyse uni-variée et multi-variée, aucun facteur n'était associé à une bonne réponse au topiramate. 10 patients (25%) avaient toléré le traitement alors que 30 patients avaient des effets indésirables multiples mais qui ont été corrigés par des traitements adjuvants.

Conclusion : Le Topiramate a prouvé son efficacité et sa tolérance dans le traitement des Epilepsies pharmaco-résistantes réfractaires aux autres MAEs.

ABSTRACT

Objective of the study:

The aim of this work was to evaluate in the "real life" the efficacy of Topiramate in add-on therapy in the management of drug-resistant epilepsies and to evaluate its tolerability.

Methods:

This is a retrospective observational study, conducted at the CHU Hassan II of Fez. The effectiveness was evaluated at 3 months, 6 months and 9 months on the evolution of the rate of reduction of the number of monthly seizures.

Results:

40 patients, 27 men and 13 women were included. The mean age was 32 ± 13.35 [6–60] years, with an average duration of 14.31 ± 8.217 [2–32] years. The age of the first seizure was less than 20 years in 50%. The history of febrile convulsion was found in 5% of patients, the concept of consanguinity in 15%, head trauma in 18% and fetal distress in 15%. The type of seizures is dominated by complex partial seizures (45%) and partial secondarily generalized seizures (27.5%), with a baseline monthly seizure frequency of 33 ± 13.35 . Epilepsy is temporal in 45% of patients, frontal in 25% and parieto-occipital in 17.5%. The mean rate of seizure frequency decreased significantly at 3 months, 6 months and 9 months, respectively (7.6 ± 10.97 , $p = 0.01$, 5.88 ± 10.57 , $p = 0, 01$; 5.21 ± 10.57 , $p = 0.01$). Patients responding to treatment at 3 months to 6 months and 9 months were respectively 35 (87.5%), 38 (95%) and 39 (97.5%). In univariate and multivariate analysis, no factor was associated with a good response to topiramate. 10 patients (25%) had tolerated treatment while 30 patients had multiple adverse effects but were corrected by adjuvant treatments.

Conclusion: Topiramate has proven its efficacy and its tolerability in the treatment of drug-resistant epilepsies refractory to other AEDs.

ملخص

الأهداف:

كان الهدف من هذا العمل هو تقييم فعالية "توبيراميت" في العلاج الإضافي للصرع المقاوم للأدوية وتقييم قدرة المرضى على تحمله

الأساليب:

هته دراسة رصدية بأثر رجعي ، أجريت في المركز الاستشفائي الحسن الثاني بفاس. تم تقييم الفعالية بعد مرور 3 أشهر و 6 أشهر و 9 أشهر بناء على تطور معدل الحد من عدد الأزمات الشهرية.

النتائج:

تم ادراج 40 مريضا : 27 رجلا و 13 امرأة. كان متوسط العمر 32 ± 13.35 [6-60] سنة ، بمتوسط مدة 14.31 ± 8.217 [2-32] سنة. كان عمر نوبه الصرع الأولى أقل من 20 عامًا بنسبة 50%. تم العثور على التشنج الحموي عند 5 % من المرضى ، ومفهوم التقارب عند 15 % ، صدمات الرأس عند 18 % وضيق الجنين عند 15 %. يسيطر على نوبات الصرع نوبات جزئية معقدة (45 %) ونوبات جزئية معممة بشكل ثانوي (27.5 %) ، خط الأساس لتكرار النوبة من 33 ± 13.35 . الصرع مؤقت عند 45 % من المرضى ، أمامي بنسبة 25 % قفاري قذالي عند 17.5 %. تم انخفاض متوسط معدل النوبة بشكل ملحوظ في 3 أشهر و 6 أشهر و 9 أشهر على التوالي (10.97 ± 7.6 ، ع = 0.01 ، 10.57 ± 5.88 ، ع = 0.01 ، 10.57 ± 5.21 ، ع = 0.01). عدد المرضى الذين استجابوا للعلاج في 3 أشهر إلى 6 أشهر و 9 أشهر على التوالي (35 (87.5 %) ، 38 (95 %) و 39 (97.5 %). في التحليل أحادي المتغير والمتغيرات المتعددة ، لم يرتبط أي عامل باستجابة جيدة لتوبيراميت. 10 مرضى (25 %) قد تحمّلوا العلاج بينما 30 مريضا ظهرت لديهم آثار جانبية متعددة تم تصحيحها بواسطة العلاجات المساعدة.

الخلاصة:

. أثبتت ماده توبيراميت فعاليتها في علاج الصرع المقاوم للأدوية الأخرى.

REFERENCES

1. Thomas P, Arzimanoglou. Epilepsies (3e édition). Collection Abreges. Paris : Masson ; 2003 ; p. 14, 19–22, 151–155, 166–175.
2. Rey Alain. Dictionnaire historique de la langue française (tome 1). Paris: Le Robert ; 2000.
3. Beaussart–Defaye J., Beaussart. Soigner les épilepsies : Comprendre les maladies, Accompagner les malades. Collection Abreges. Issy–Les Moulineaux : Masson ; 2009 ; p. 15–16, 35–43.
4. Guerrini, R. (2006). Epilepsy in children. *Lancet*, 367 (9509), 499–524.
5. Berg A, Vickrey BG, Langfitt JT, et al. (2003 a). How long does it take for epilepsy to become intractable? *Neurology*, 60: 186–190.
6. Conference de consensus. Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-resistantes. *RevNeurol* 2004;160:HS n°1.
7. Sillanpaa M, Jalava M, Kalea O, Shinnar S. 1998. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Engl J Med*, 338:1715–1722.
8. Nashef L, Fish Dr, Sander Jwas, Shorvon SD. 1995. Incidence of sudden unexpected death in an adult outpatient cohort with epilepsy in a tertiary referral centre. *J NeurolNeurosurgPsychiatry* 1995, 58: 462–464.
9. Semah F, Picot MC, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998; 51:1256–62.
10. Patrick Kwan, M.D., Ph.D., Steven C. Schachter, M.D., and Martin J. Brodie, M.D. Current Concepts Drug-Resistant Epilepsy. *N Engl J Med* 2011; 365:919–26.
11. Dieter Schmidt and Wolfgang Loscher, Drug Resistance in Epilepsy: Putative Neurobiologic and Clinical Mechanisms, *Epilepsia*, 46(6):858–877, 2005
12. Vreugdenhil M, van Veelen CW, van Rijen PC, Lopes da Silva FH, Wadman WJ. 1998. Effect of valproic acid on sodium currents in cortical neurons from

patients with pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 32:309–320.

13. Vreugdenhil M, Wadman WJ. 1999. Modulation of sodium currents in rat CA1 neurons by carbamazepine and valproate after kindling epileptogenesis, *Epilepsia* 40:1512–1522.
14. Remy S, Gabriel S, Urban BW, et al. A novel mechanism underlying drug resistance in chronic epilepsy. *Ann Neurol* 2003; 53:469–79.
15. Kwan P, Poon WS, Ng HK, et al. Multidrug resistance in epilepsy and polymorphisms in the voltage-gated sodium channel genes SCN1A, SCN2A, and SCN3A: correlation among phenotype, genotype, and mRNA expression. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18:989–98.
16. Loup F, Picard F, Yonekawa Y, Wieser HG, Fritschy JM. Selective changes in GABAA receptor subtypes in white matter neurons of patients with focal epilepsy. *Brain* 2009; 132:2449–63.
17. Mc Knight K, Jiang Y, Hart Y, et al. Serum antibodies in epilepsy and seizure associated disorders. *Neurology* 2005; 65: 1730–6.
18. Lancaster E, Lai M, Peng X, et al. Antibodies to the GABA (B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterization of the antigen. *Lancet Neurol* 2010; 9:67–76.
19. Voss LJ, Jacobson G, Sleight JW, Steyn-Ross A, Steyn-Ross M. Excitatory effects of gap junction blockers on cerebral cortex seizure like activity in rats and mice. *Epilepsia* 2009; 50: 1971–8.
20. Hitiris N, Brodie MJ. Modern antiepileptic drugs: guidelines and beyond. *Curr Opin Neurol*. 2006 ; 19: 175–80.
21. Kwan P, Brodie MJ. Clinical trials of antiepileptic medications in newly diagnosed patients with epilepsy. *Neurology*. 2003; 60(Suppl 4) : S2–S12.
22. Arzimanoglou, A., et al., The evolution of antiepileptic drug development and regulation. *Epileptic Disord* 2010. 12(1): p. 3–15

23. Dupont Sophie, Adam Claude. Epilepsies : stratégies thérapeutiques chez l'adulte. Collection Pathologie science formation. Montrouge: John LibbeyEurotext; 2002; p. 15–22, 94–101.
19. Dictionnaire vidal edition 2018 , p.177
20. Holmes, G.L. and Q. Zhao, Choosing the correct antiepileptic drugs: from animal studies to the clinic. *PediatrNeurol*, 2008. 38(3) : p. 151–62
21. Kwan, P., G.J. Sills, and M.J. Brodie, The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. *PharmacolTher*, 2001. 90(1): p. 21–34
22. Thomas A, Arzimanoglou P. Epilepsies. Collection abrégés. Paris: Masson, 2000
23. Maryanoff, B. E., Nortey, S. O., Gardocki, J. F., Shank, R. P., & Dodgson, S. P. (1987). Anticonvulsant O-alkyl sulfamates. 2,3:4,5-Bis-O-(1-methylethylidene)-.beta.-D-fructopyranosesulfamate and related compounds. *Journal of Medicinal Chemistry*, 30(5), 880–887. doi:10.1021/jm00388a023
24. Pitkänen, Asla; Schwartzkroin, Philip A.; Moshé, Solomon L. (2005). *Models of Seizures and Epilepsy*. Burlington: Elsevier. p. 539
25. MeSH(URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/2027947>)
26. Zimmerman HJ. Anticonvulsants. In, Zimmerman, HJ. *Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 1999: pp. 498–516
27. NCI
(URL: https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI_Thesaurus&ns=NCI_Thesaurus&code=C47764)
28. "Topiramate Prescribing Information" . United States Food and Drug Administration. Retrieved 11 April 2016. Reference ID: 3675672
29. HAS – Commission de la Transparence EPITOMAX (<https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031693.pdf>)
30. <http://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10017036/f/201410/non-annotated-pm-e-control-162759.pdf>
31. PubChem – (URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)
32. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0192836.htm>
33. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0222953.htm>
34. <https://www.sandoz.ca/sites/www.sandoz.ca/files/9673-Sandoz%20Topiramate%20Monographie%20de%20produit.pdf>
35. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0229570.htm>

36. Rangel RJ, Penry JK, Wilder BJ, et al. Topiramate: a new anti-epileptic drug for complex partial seizures – first use in epileptic patients (abstract). *Neurology* 1988 March; 38 Suppl. 1: 234
37. Langtry HD1, Gillis JC, Davis R. Topiramate: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of epilepsy. (*Drugs*. 1997 Nov; 54(5):752–73.)
38. Sharief M, Viteri C, Ben-Menachem E, et al. Double-blind, placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 1996 Nov; 37: 217–24
39. Ben-Menachem E, Henriksen O, Dam M, et al. Double blind, placebo controlled trial of topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 1996 Jun; 37: 539–43
40. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. Topiramate YD Study Group. Faught E1, Wilder BJ, Ramsay RE, Reife RA, Kramer LD, Pledger GW, Karim RM. *Neurology*. 1996 Jun; 46(6):1684–90.
41. Reife R, Pledger G, Lim P, et al. Topiramate: pooled analysis of six placebo-controlled trials [abstract]. *Epilepsia* 1996; 37 Suppl. 4 : 74
42. Anonymous. Topiramate as adjunctive therapy in partial-onset seizures: the spectrum from adults to children. *AED News* 1997 Jun 29: 1
43. Kugoh T, Hosokawa K. Topiramate as add-on open therapy in patients with partial seizures [abstract]. *Epilepsia* 1995; 36 Suppl. 3: S151
44. Rosenfeld WE, Sachdeo RC, Faught RE, et al. Long-term experience with topiramate as adjunctive therapy and as mono-therapy in patients with partial onset seizures: retrospective survey of open-label treatment. *Epilepsia* 1997; 38 Suppl. 1 : S34–6
45. Guerreiro C, Campos CJR, Campos MFCR, et al. Long-term efficacy and safety of topiramate in partial epilepsy [abstract]. *Epilepsia* 1997; 38 Suppl. 3: 70
46. Tartara A, Sartori I, Manni R et al. Efficacy and safety of topiramate in refractory epilepsy: a long term prospective trial. *Ital J Neurol Sci* 1996 Dec ; 17: 429–32
47. Canger R, Avanzini G, Tartara A, et al. Long-term efficacy and tolerability of topiramate add-on therapy : interim analysis after four years of treatment [abstract]. *Epilepsia* 1997 ; 38 Suppl. 3: 59
48. Durisotti C, Garofalo P, DiFazio M, et al. Topiramate as add-on, open therapy in drug-resistant epilepsies: one year of follow-up [abstract]. *Epilepsia* 1996; 37 Suppl. 4 : 89

49. Michelucci R, Passarelli O, Tassinari CA. Topiramate in the treatment of refractory epilepsy: a 2 year long-term follow-up [abstract]. *Epilepsia* 1996; 37 Suppl. 4 : 70-1
50. Proest G, Steinboff S, Ried S, et al. Open add-on trial with topiramate (Topamax) in patients with partial epilepsy [abstract]. *Epilepsia* 1995; 36 Suppl. 3: S 151
51. Fincham RW, Schottelius DO. Long term therapy with topiramate in patients with partial seizures [abstract]. *Epilepsia* 1995; 36 Suppl. 4: 56
52. Mikkelsen M, Ostergaard L, Dam M. Topiramate as long-term treatment in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34 Suppl. 2: 123
53. Guberman A, Bruni J, Schneiderman J, et al. Canadian long-term experience with topiramate [abstract]. *Epilepsia* 1996; 37 Suppl. 4: 67
54. Ben-Menachem E. Long-term follow-up of patients treated with topiramate for partial seizures [abstract]. *Epilepsia* 1995; 36 Suppl. 3: S152
55. Biton V, Montouris GO, YTC Study Team. Topiramate double-blind trial in patients with generalized tonic-clonic seizures non-focal origin [abstract]. *Epilepsia* 1997; 38 Suppl. 3: 59
56. Anonymous. Generalised tonic-clonic seizures and the spectrum of associated seizures in generalized epilepsy: responsiveness to topiramate. *AED News* 29 June 1997; 4.
57. Montouris GO, Biton V, Topiramate YTC Study Team. Long-term topiramate therapy in generalized seizures of non-focal origin [abstract]. *Epilepsia* 1997; 38 Suppl. 3: 82
58. Crawford PM. Use of topiramate in primary generalized seizures [abstract]. *Epilepsia* 1997; 38 Suppl. 3: 80
59. Janssen -Cilag
60. Shorvon SO. Safety of topiramate: adverse events and relationships to dosing. *Epilepsia* 1996 ; 37 Suppl. 2: 18-22
61. Reife RA, Pledger G, Doose O, et al. Topiramate: pk/pd analysis [abstract]. *Epilepsia* 1995; 36 Suppl. 3: 152
62. Betts T, Smith K, Khan G. Severe psychiatric reactions to topiramate [abstract]. *Epilepsia* 1997; 38 Suppl. 3: 64
63. Besag FMC, Berry O, Pool F. The relationship between topiramate dose, serum concentration, efficacy and toxicity in teen-age and young adult patients [abstract]. *Epilepsia* 1997; 38 Suppl. 3: 93
64. Rosenfeld WE, Schaefer PA, Pace K. Weight loss patterns with topiramate therapy [abstract]. *Epilepsia* 1997 ; 38 Suppl. 3: 58

65. Wasserstein AG, Rak I, Reife A. Nephrolithiasis during treatment with topiramate [abstract]. *Epilepsia* 1995 ; 36 Suppl. 3:S 153
66. Wasserstein AG , Rakl,Reife RA . Investigation of the mechanistic basis for topiramate associated nephrolithiasis : examination of urinary and serum constituents [abstract] . *Epilepsia*1995 ; 36 Suppl. 3: S 153
67. MANN, M. W. et PONS, G. La pharmacorésistance des épilepsies partielles: épidémiologie, mécanismes, pharmacogénétique, perspectives thérapeutiques. *Neurochirurgie*, 2008, vol. 54, no 3, p. 259–264.
68. Berg, A.T., Vickrey, B.G., et al. 2006. How long does it take for epilepsy to become intractable ? A prospective investigation. *Ann. Neurol.* 60 (1) ,73–79.

ANNEXES

Annexe 1 : Classification des syndromes électro-cliniques et des autres épilepsies.

Commission de Classification de la LICE 2009.

Syndromes électro-cliniques classés par âge d'apparition des crises

Période néonatale :

Convulsions néonatales familiales bénignes

Encéphalopathies myocloniques précoces

Syndrome d'Ohtahara

Enfance :

épilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes rolandiques

épilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes occipitaux,

épilepsie primaire de la lecture

Symptomatiques : en fonction de la localisation et de l'étiologie

Cryptogéniques : lorsque l'étiologie reste inconnue

Epilepsies et syndromes épileptiques généralisés

Idiopathiques, liée à l'âge, avec par ordre chronologique :

épilepsie myoclonique bénigne de l'enfance, épilepsie-absences de l'enfance

épilepsie-absences de l'adolescence, épilepsie myoclonique juvénile

épilepsie à crises Grand Mal du réveil, autres

Cryptogéniques et/ou symptomatiques, avec en particulier :

Spasmes infantiles (syndrome de West), syndrome de Lennox – Gastaut

épilepsie avec crises myoclonico-astatiques, épilepsie avec absences myocloniques

Symptomatiques

Sans étiologie spécifique :

encéphalopathie myoclonique précoce, encéphalopathie infantile précoce avec suppression bursts, autres

Syndromes spécifiques : étiologies métaboliques ou dégénératives

Epilepsies dont le caractère focal ou généralisé n'est pas déterminé

Association de crises généralisées et partielles avec en particulier :

épilepsie myoclonique sévère, épilepsie avec pointes-ondes continues

pendant le sommeil lent, épilepsie avec aphasie acquise (Syndrome de Landau-Kleffner)

Sans caractère généralisé ou focal certain

Syndromes spéciaux

Crises occasionnelles, liées à une situation épileptogène transitoire :

Convulsions fébriles

Crises uniquement précipitées par un facteur toxique ou métabolique

Crise isolée, état de mal isolé

Annexe 2 : principaux MAEs

Nom DCI*	Posologie moyenne quotidienne	Nombre de prise Par jour	Année de commercialisation	Médicament Essentiel**
Phénobarbital	2 à 3 mg/kg/j	1	1920	oui
Phénytoïne	2 à 6 mg/kg/j	1-2	1941	oui
Carbamazépine	10 à 15 mg/kg/j	2-3	1965	oui
Valproate de sodium	20 à 30 mg/kg/j	2	1977	oui
Felbamate	600 à 1200 mg/j	3-4	1986	non
Lamotrigine	100 à 200 mg/j	1-2	1986	non
Topiramate	100 à 200 mg/j	2	1987	non
Tiagabine	15 à 50 mg/j	3	1989	non
Vigabatrine	2 à 3 g/j	1-2	1990	non
Oxcarbazépine	16 à 20 mg/kg/j	2	1990	non
Gabapentine	900 à 3600 mg/j	3	1993	non
levetiracetam	500 mg/j	2	2000	non
Pregabalin	150 à 600 mg/j	2-3	2004	non
Zonisamide	300 à 500 mg/j	1-2	2005	non

DCI* : Dénomination Commune Internationale

Annexe 3 : MAEs : mécanismes d'action démontrés = X ou supposés=(X) (Jallon P.

L'épilepsie 3ème édition, puf 2002, collection Que sais-je.) (Adapté).

Molécule	Antagoniste du glutamate	Action GABA-ergique	Blocage des canaux sodiques	Blocage des canaux calciques	Activation des canaux potassiques
Phenobarbital		(x)	x		
Carbamazépine			x		(x)
Phénytoïne			x		
Valproate de sodium		(x)	x	(x)	
Ethosuximide				x	
Felbamate	x	x	x	x	
Gabapentine		(x)		x	
Lamotrigine			x	x	
Topiramate	x	x	x	x	(x)
Tiagabine		(x)			
Oxcarbazépine			x	x	(x)

ANNEXE 5 :

DOSSIER EPILEPSIE

Nom : **Prénom :**

IP : **NO :**

Adresse :

Télé : **GSM :**

Origine :

Médecin Traitant :

Nom :

Prénom :

Sexe : M F

Age :

Poids :

Taille :

Situation familiale :

Personnelle : Célibataire Marié(è) Divorcé(è), séparé(è)
Enfants : Oui Non Autres
Lieu : Domicile Institution

Activité :

Scolarité : Non scolarisé En milieu ordinaire
 En milieu ordinaire avec adaptation En milieu spécialisé

Niveau d'études : Illettré Primaire
 Secondaire Universitaire

Profession : Pas d'activité professionnelle Retraité
 Chômage En activité en milieu ordinaire
 En activité en milieu adapté ou protégé

Permis de conduire : Oui Non

Epilepsie connue Oui Non

Première consultation chez un neurologue: Oui Non
Si non vu par qui la première fois ?.....

Si non préciser délais évolutif avant le diagnostic: (délais entre première crise et première consultation neurologique).....

Attitude thérapeutique lors du diagnostic: pas de prescription d'AE/ monothérapie/
polythérapie

Age de la 1^{ère} Crise :

Antécédents personnels :

Périnataux Oui Non
 (Si oui préciser)

Crises occasionnelles Oui Non

Si Oui : Crises néonatales idiopathiques bénignes	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Convulsions fébriles	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Crises liées au sevrage alcoolique	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Crises induites par les toxiques ou médicaments	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Crises post traumatiques	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Crise ou paquet unique de crises	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non

Déficit neurologique post critique: Oui Non

(Si oui préciser):

Epilepsie autre qu'actuelle : Oui Non
 Si oui, à préciser :

Anomalie du développement psychomoteur : Oui Non
 Si Oui, à préciser :

Autres antécédents ou comorbidité: Oui Non
 Si Oui, à préciser :

Grossesse : Oui Non
 Si oui : Préciser l'âge gestationnel :
 Préciser les prises médicamenteuses :

Autres antécédents médicaux:.....

Allergie:.....

Antécédents toxiques: (alcoolisme, tabagisme, cannabisme).....

Antécédents chirurgicaux:.....

Récapitulatif de la crise:

Crises généralisées

Tonico-clonique	<input type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non
Clonique	<input type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non
Tonique	<input type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non
Myoclonique	<input type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non
Atonique	<input type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non
Absence typique	<input type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non
Absence atypique	<input type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non
Absence myoclonique	<input type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non
Eyelid myoclonia	<input type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non
Myoclonono-astatique	<input type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non
Spasmes	<input type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non

Crises focales

Oui Non

En cas de crise(s) focale(s), existe-t-il une (des) topographie(s) supposée(s) :

Frontale	<input type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non
Temporale	<input type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non
Centrale	<input type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non
Pariétale	<input type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non
Occipitale	<input type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non
Insulaire	<input type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non
Bilobaire	<input type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non
Multifocale	<input type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non

Fréquence des crises : .../ mois ou .../semaine

Etat de mal : Oui Non

Si Oui : préciser le type :

Si Oui : préciser le nombre :

Pseudo-crise(s) : Oui Non

Examen clinique :

Explorations :

EEG : Oui Non
Si oui, résultat :
.....
.....

TDM : Oui Non
Si oui, résultat :
.....

IRM : Oui Non
Si oui, résultat :
.....
.....

Biologie : Oui Non
Si anomalie, laquelle :

Explorations spécialisées : Oui Non

Dans le cadre d'un bilan pré chirurgical	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
EEG vidéo	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Imagerie fonctionnelle	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Etude génétique	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non

Syndrome épileptique identifiable : Oui Non
Si oui, préciser :
.....

Etiologie connue : Oui Non
Si oui, préciser :
.....

Traitement prescrit:**Ordonnance****Fiche médicamenteuse**

Traitement médical	Antérieur		Actuel		Effets indésirables	
Benzodiazépine (BZD)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Carbamazépine (CBZ)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Valproate de Sodium (VPA)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Phénobarbital (PB)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Phénytoïne (PHT)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Lamotrigine (LTG)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Gabapentine (GBP)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Oxcarbazépine (OXC)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Lévétiracétam (LEV)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Prégabaline (PGB)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Vigabatrin (VGB)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Ethosuccimide (ESM)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Felbamate (FBM)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Tiagabine	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non

(TGB)						
Topiramate (TPM)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Zonizamide	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Stiripentol (STP)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Sulthiam	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Corticoides	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Régime cétogène	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Autres	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non

Les effets indésirables

Les effets indésirables :	Non	Oui	Médicament en cause	Effet transitoire	Effet permanent
Instabilité					
Fatigue					
Impatiences des membres					
Sensation d'agression					
Nervosité et/ou agitation					
Maux de tête					
Chute des cheveux					
Problèmes de peau (ex: acné)					
Eruption cutanée					
Vision double ou trouble					
Troubles gastriques					
Difficultés de concentration					
Hypertrophie gingivale					
Tremblement					

des mains					
Prise de poids					
Etourdissement					
Somnolence					
Dépression					
Trouble de la mémoire					
Troubles du sommeil					
Difficultés à penser de manière claire					
Troubles de l'élocution					

Autres effets indésirables: Oui Non

Si Oui :

.....

NDDI-E (Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy) (بالدارجة المغربية)

	نهائيا 1	قليل بزاف 2	بعض المرات 3	ديما 4
صعيب كلشي				
لي درتها مكتعجبنيش				
انا السبب فهدشي / كنتهم راسي				
أحسن لي كون مت				
كنحس براسي محروم				
كيصعب علي نحس بالمتعة/الذة/الحلاوة				

NDDI-E (Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy) ECHELLE DE DEPISTAGE DE LA DEPRESSION DANS L'EPILEPSIE

1 : jamais
2 : rarement
3 : parfois
4 : toujours ou souvent

Tout est une lutte	1-----2-----3-----4
Rien de ce que je fais n'est bien	1-----2-----3-----4
Je me sens coupable	1-----2-----3-----4
Je ferais mieux d'être mort(e)	1-----2-----3-----4
Je me sens frustré(e)	1-----2-----3-----4
J'ai des difficultés à trouver du plaisir	1-----2-----3-----4

L'échelle Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI -E) 1, Version Française 2,

Est une échelle validée de dépistage des épisodes dépressifs majeurs (caractérisés) chez les patients avec une épilepsie.

Le score total s'obtient en additionnant le score obtenu à chaque item.

Un score total supérieur strictement à 15 doit faire suspecter un épisode dépressif majeur.

La NDDI-E n'est pas une échelle de diagnostic de l'épisode dépressif majeur ni une échelle de sévérité de l'épisode. Il s'agit d'une échelle de dépistage.

Si le score est > à 15, il est donc conseillé de faire confirmer le diagnostic par une évaluation clinique psychiatrique.

1 Gilliam et al., The Lancet Neurology, 2006
2 Micoulaud-Franchi et al., Epilepsy and Behavior, 2015