

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche Scientifique  
Université Mouloud Mammeri  
FACULTE DE MEDECINE  
TIZI OUZOU



وزارة التعليم العالي  
والبحث العلمي  
جامعة مولود معمري  
كلية الطب  
تيزي وزو

Département de Pharmacie  
N° D'ordre :

⋄.⊙∶∧∧.⊥ξ⋄⊥∶∩∶∧.⋄⊥∩∶⊥⊥∶⊙

## MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Présenté sous forme d'article et soutenu publiquement  
En vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Le : 26 JUILLET 2023

Thème :

Intérêt du suivi thérapeutique des antiépileptiques :  
expérience du laboratoire de Toxicologie du CHU de  
Tizi-Ouzou

Présenté par :

M<sup>elle</sup> ZAATRI Licia

M<sup>elle</sup> ZIANI Ismène

M<sup>elle</sup> ZEMOURI Manel

Encadré par :

D<sup>r</sup> LAHMEK Kahina

Co-promoteur :

P<sup>r</sup> MEKACHER Lamine Redouane

Membres du jury :

P<sup>r</sup> SI AHMED.H

MCA

Faculté de Médecine UMMTO

Président du jury

D<sup>r</sup> NAMANI.A

MAHU

Faculté de Médecine UMMTO

Examinatrice

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2022/2023

# Intérêt du suivi thérapeutique des antiépileptiques : expérience du laboratoire de Toxicologie du CHU de Tizi-Ouzou

## Interest of therapeutic drug monitoring of antiepileptics : experience from the Toxicology Laboratory of Tizi-Ouzou University Hospital

### Résumé

**Objectif** \_ Le recours au suivi thérapeutique pharmacologique des antiépileptiques dans la prise en charge de l'épilepsie est une approche cruciale pour optimiser la réponse clinique. Cette étude a été menée dans le but d'évaluer l'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique des antiépileptiques, réalisé au niveau du laboratoire de Toxicologie du CHU de Tizi-Ouzou.

**Méthode** \_ Etude transversale à visée descriptive sur une population de 58 patients épileptiques, ayant bénéficié d'un suivi thérapeutique pharmacologique au niveau du laboratoire de Toxicologie du CHU de Tizi-Ouzou pour au moins une des cinq molécules suivantes : Phénobarbital, carbamazépine, acide valproïque, lamotrigine et lévétiracétam. Et ce durant une période de six mois allant de décembre 2022 à mai 2023.

**Résultats** \_ Au total, 72 dosages ont été effectués. La répartition selon les concentrations plasmatiques a montré un surdosage chez 50% des patients sous carbamazépine et un sous-dosage chez 41% des patients sous acide valproïque. Tandis que les concentrations plasmatiques des molécules de deuxième génération ont été pour la majorité comprises dans l'intervalle thérapeutique, avec 75% pour la lamotrigine et 80% pour le lévétiracétam. L'étude de corrélation dose-concentration a montré une grande variabilité interindividuelle.

**Conclusion** \_ Cette étude vient renforcer les arguments en faveur d'une individualisation du traitement pour les molécules de première génération, plus sujettes à l'écart thérapeutique que les molécules de deuxième génération considérablement plus stable et ne nécessitant pas de suivi systématique, sauf dans certaines situations ciblées d'interactions médicamenteuses.

**Mots clés** \_ Epilepsie, suivi thérapeutique pharmacologique, phénobarbital, carbamazépine, acide valproïque, lamotrigine, lévétiracétam.

### Abstract

**Objective** \_ The use of pharmacological therapeutic monitoring of antiepileptic drugs in the management of epilepsy is a crucial approach for optimizing clinical response. This study was conducted to assess the value of pharmacological therapeutic monitoring of antiepileptic drugs, carried out at the Toxicology Laboratory of the Tizi-Ouzou University Hospital.

**Method** \_ A descriptive cross-sectional study of a population of 58 epileptic patients who had undergone pharmacological therapeutic monitoring at the Toxicology Laboratory of Tizi-Ouzou University Hospital for at least one of the following five molecules: Phenobarbital, carbamazepine, valproic acid, lamotrigine and levetiracetam. This was carried out over a six-month period from December 2022 to May 2023.

**Results** \_ A total of 72 assays were performed. The plasma concentration distribution showed overdosing in 50% of patients on carbamazepine and underdosing in 41% of patients on valproic acid. Plasma concentrations of second-generation compounds were mostly within the therapeutic range, with 75% for lamotrigine and 80% for levetiracetam. The dose-concentration correlation study showed considerable inter-individual variability.

**Conclusion** \_ This study reinforces the arguments in favor of individualizing treatment for first-generation molecules, which are more prone to therapeutic deviation than second-generation molecules, which are considerably more stable and do not require systematic monitoring, except in certain targeted drug-drug interaction situations.

**Keywords** \_ Epilepsy, pharmacological therapeutic monitoring, phenobarbital, carbamazepine, valproic acid, lamotrigine, levetiracetam.

# 1. Introduction

Touchant plus de cinquante millions de personnes dans le monde<sup>1</sup>, l'épilepsie est une pathologie cérébrale chronique qui fait encore figure de maladies complexes à cerner. Cette maladie invalidante et souvent stigmatisante, constitue l'un des champs de recherche les plus actifs en neurologie. Elle se caractérise par une prédisposition persistante à générer une excitation synchronisée et anormale d'un groupe de neurones plus au moins étendu du cortex cérébral<sup>2</sup>. Selon la zone où se produit cette hyperactivité électrique, les symptômes seront différents. L'épilepsie est dite « partielle » ou « focale » lorsque la décharge neuronale est limitée à une partie des neurones corticaux et concerne un seul hémisphère cérébral. Ces crises provoquent une altération des fonctions motrices, sensorielles, somato-sensorielles ou automatiques. L'épilepsie est dite « généralisée » lorsque la décharge touche l'ensemble des neurones corticaux (atteinte des deux hémisphères cérébraux). Ces crises sont caractérisées par une altération bilatérale des fonctions motrices. Elles regroupent plusieurs types : absences « petit mal », crises myocloniques, crises cloniques, crises tonico-cloniques « grand mal », crises atoniques<sup>3</sup>.

En fonction de l'origine étiologique, la LICE (ligue internationale contre l'épilepsie, 2017) a classé les épilepsies en trois catégories : épilepsie génétique ou présumée génétique (anciennement idiopathique), épilepsie structurelle ou métabolique (anciennement symptomatique) et l'épilepsie d'origine inconnue (anciennement cryptogénique)<sup>4</sup>. L'identification précise du type d'épilepsie et de l'étiologie en cause vont conditionner la stratégie thérapeutique. Cette dernière repose essentiellement sur les médicaments antiépileptiques qui agissent sur l'hyperexcitabilité neuronale en réduisant les activités électriques aberrantes, ce qui est à l'origine de la prévention en partie ou dans l'ensemble des crises. L'arsenal thérapeutique dont dispose le clinicien pour arriver vers ce résultat est riche et rassemble des médicaments appartenant à des classes très différentes tant par le mode d'action que par les précautions d'utilisation à respecter. Ainsi, une optimisation de la réponse médicamenteuse et clinique implique systématiquement un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) défini comme l'individualisation d'un traitement médicamenteux, basée à la fois sur la situation clinique du patient et sur les concentrations sanguines du médicament<sup>5</sup>. Il représente un moyen d'augmenter la sécurité et l'efficacité de certains traitements, quand l'adaptation des posologies est délicate (marge thérapeutique étroite, effets difficilement mesurables)<sup>5</sup>.

Historiquement, la notion de STP est apparue dans les années 1970<sup>6</sup> prouvant son utilité dans le suivi de plusieurs molécules, particulièrement les antiépileptiques de 1<sup>ère</sup> génération qui ont été les premières à bénéficier d'un STP régulier. En effet, plusieurs arguments militent en faveur de cette pratique et ne laissent planer aucun doute quant à sa nécessité. L'acide valproïque, la carbamazépine et le phénobarbital sont les molécules les plus prescrites de cette classe, connues pour leur forte induction ou inhibition enzymatique<sup>7</sup>, source de nombreuses interactions médicamenteuses, d'autant que leurs associations sont fréquentes avec bon nombre de molécules de deuxième génération, notamment la lamotrigine et le lévétiracétam qui, progressivement tendent à remplacer les plus anciennes. Ce qui a motivé le besoin de l'évaluation de leur STP, et la mise à disposition d'une information pharmacologique ciblée et validée.

L'objectif principal de ce travail, est d'évaluer l'intérêt du suivi thérapeutique effectué au sein du service de toxicologie du CHU de Tizi-Ouzou dans la prise en charge des patients épileptiques et l'analyse de la corrélation entre les doses et les concentrations plasmatiques.

## 2. Matériel et méthodes

### 2.1. Type, lieu et durée de l'étude

Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive, portant sur le suivi thérapeutique pharmacologique des antiépileptiques de première génération : Acide valproïque, phénobarbital, carbamazépine et ceux de deuxième génération : lamotrigine, lévétiracétam, réalisée au niveau du laboratoire de Toxicologie du CHU de Tizi-Ouzou. Et ce durant une période de six mois allant de Décembre 2022 à Mai 2023.

### 2.2. Population de l'étude

L'étude a porté sur une population de 58 patients épileptiques, dont deux ont présenté des crises non épileptiques psychogènes (CNEP), appartenant à différentes tranches d'âge allant de 2 à 74 ans, consultant au niveau de l'unité spécialisée de l'épileptologie du service de Neurologie du CHU de Tizi-Ouzou. Ces patients ont chacun un schéma thérapeutique adapté selon leur type d'épilepsie, pouvant aller d'une monothérapie à une quadrithérapie ralliant majoritairement première et deuxième génération.

Sont inclus dans cette étude, tout patient épileptique traité au moins par une des molécules suivantes : phénobarbital, carbamazépine, acide valproïque, lévétiracétam et lamotrigine, présentant un motif de dosage plasmatique (Toxicité, observance, effets indésirables, pharmaco-résistance).

Sont exclus de cette étude, tout patient épileptique n'ayant pas atteint le temps d'équilibre suite à une initiation récente du traitement ou à un changement posologique. L'exclusion implique également les patients n'ayant pas respecté les modalités de prélèvement (prélèvements non conformes) et n'ayant pas respecté les modalités du dosage du taux résiduel (patient ayant pris son traitement avant le prélèvement, ainsi que les patients suivant une médication d'une seule prise le soir).

### 2.3. Matériel

Le dosage s'est fait par des techniques validées et approuvées sur les automates COBAS INTEGRA Plus et SIEMENS VIVA E. Les réactifs utilisés sont ceux décrits dans le tableau I.

**Tableau I.** Les réactifs utilisés pour le dosage des antiépileptiques<sup>8</sup>

<b>COBAS INTEGRA 400 Plus</b>	
Réactifs de dosage	ONLINE TDM Carbamazépine ONLINE TDM Phénobarbital ONLINE TDM Valproateacid
Calibrateurs	Preciset TDM
Contrôle de qualité	TDM Control Set
<b>SIEMENS VIVA E</b>	
Réactifs de dosage	ARK™ Lévétiracétam Assay ARK™ Lamotrigine Assay
Calibrateurs	ARK™ Lévétiracétam calibrator ARK™ Lamotrigine calibrator
Contrôle de qualité	ARK™ Lévétiracétam control ARK™ Lamotrigine control

## 2.4. Méthodes

### 2.4.1. Phase pré-analytique

Elle comprend les étapes allant de la prescription du dosage, sous la responsabilité du neurologue, jusqu'à la mise à disposition de l'échantillon au niveau du laboratoire de Toxicologie. La sélection des candidats au STP a été établie par le clinicien lorsque le patient présente l'un des motifs de dosage cités préalablement.

#### Fiche de suivi thérapeutique

Pour les demandes de suivi, les prélèvements ont été accompagnés d'une fiche de renseignements établie en fonction des informations nécessaires à l'interprétation des résultats du dosage. Cette fiche fournit des informations collectées suite à un interrogatoire détaillé du patient ou à travers l'un de ses proches et comprend : le médecin prescripteur, le patient (nom et prénom, sexe, âge, poids, taille, numéro de téléphone, pathologies), l'épilepsie (type de l'épilepsie et l'âge lors de sa première manifestation), le traitement et la posologie (date de début ou du dernier changement posologique), les effets indésirables constatés, les associations médicamenteuses, le motif du dosage plasmatique et les modalités du prélèvement (date et heure du prélèvement) ainsi que l'heure de la dernière prise médicamenteuse.

#### Prélèvement

Les échantillons sanguins ont été collectés au niveau du laboratoire de Toxicologie, sur des tubes héparinés, chez des patients prélevés le matin à jeun, juste avant la nouvelle prise quotidienne du traitement pour accéder à la concentration résiduelle, et après atteinte de l'état d'équilibre qui correspond à environ cinq fois la demi-vie d'élimination du médicament, à compter du début du traitement ou de la modification de la posologie<sup>9</sup> (tableau II). Les prélèvements ont subi un prétraitement qui consiste en une centrifugation et séparation du plasma, et ont été analysés le jour même.

**Tableau II.** Temps d'équilibre et intervalles thérapeutiques<sup>10 11</sup>

Médicament	Temps d'équilibre	Intervalle thérapeutique
Phénobarbital	4-21 jours	15-40 µg/ml
Carbamazépine	1 semaines	Monothérapie : 6-12 µg/ml Association : 4-8 µg/ml
Valproate de sodium	3-4 jours	50-100 µg/ml
Lamotrigine	3-15 jours	3-14 µg/ml
Lévétiracétam	2 jours	12-46 µg/ml

### 2.4.2. Phase analytique

Le dosage des antiépileptiques de première génération sur l'analyseur COBAS INTEGRA Plus est réalisée par une méthode d'analyse immunochimique en phase homogène par polarisation de fluorescence (FPIA) basée sur la compétition entre la substance présente dans l'échantillon et la substance marquée par un colorant fluorescent pour liaison sur le réactif anticorps.

Le principe de dosage des antiépileptiques de deuxième génération sur l'analyseur SIEMENS VIVA E repose sur une méthode immunoenzymatique en phase homogène (EMIT), basée sur

la compétition entre la substance présente dans l'échantillon et la substance marquée par l'enzyme G6PDH pour occuper les sites de liaison des anticorps.

Les deux automates COBAS INTEGRA Plus et SIEMENS VIVA E sont fournis avec six flacons de calibration à des concentrations croissantes en  $\mu\text{g/ml}$  notés A, B, C, D, E, F. La calibration est nécessaire lorsqu'un nouveau numéro de lot de réactif est en usage, de même, dans le cas où les valeurs de contrôle qualité sont en dehors de la fourchette fournie par la fiche technique ou lorsque les protocoles standards de laboratoire l'exigent.

Après l'obtention d'une bonne courbe de calibration en régression linéaire, des contrôles qualité sont réalisés en utilisant trois solutions pour le contrôle des valeurs faibles, moyennes et élevées. Une fois les valeurs comprises dans les intervalles de normes de référence établies par le laboratoire, les échantillons sont ensuite lancés.

### **2.4.3. Phase post-analytique**

L'interprétation des résultats du dosage s'est faite selon la fourchette de référence du médicament. Il s'agit en effet de l'intervalle entre la concentration minimale efficace et la concentration maximale sans effets toxiques. Entre ces deux limites, le traitement est efficace pour la plupart des patients avec un risque minime d'effets indésirables ou d'échec thérapeutique<sup>6</sup> (tableau II). Des fiches de résultats ont été remises au clinicien qui s'est chargé de l'interprétation selon l'état clinique du patient et son schéma posologique.

### **2.5. Analyse statistique**

Les données collectées ont été codées et saisies de manière anonyme sur le logiciel SPSS version 22.0 et Excel 2019. Une analyse descriptive des cas a été réalisée, faisant appel au calcul des moyennes et des écarts types pour les variables quantitatives et le nombre d'effectifs (N) et les pourcentages pour les variables qualitatives. Des régressions linéaires ont été réalisées afin d'étudier la corrélation entre les concentrations plasmatiques de chaque patient et la dose quotidienne. Une valeur seuil de significativité ( $p < 0.05$ ) a été retenue.

## **3. Résultat**

### **3.1. Caractéristiques sociodémographiques**

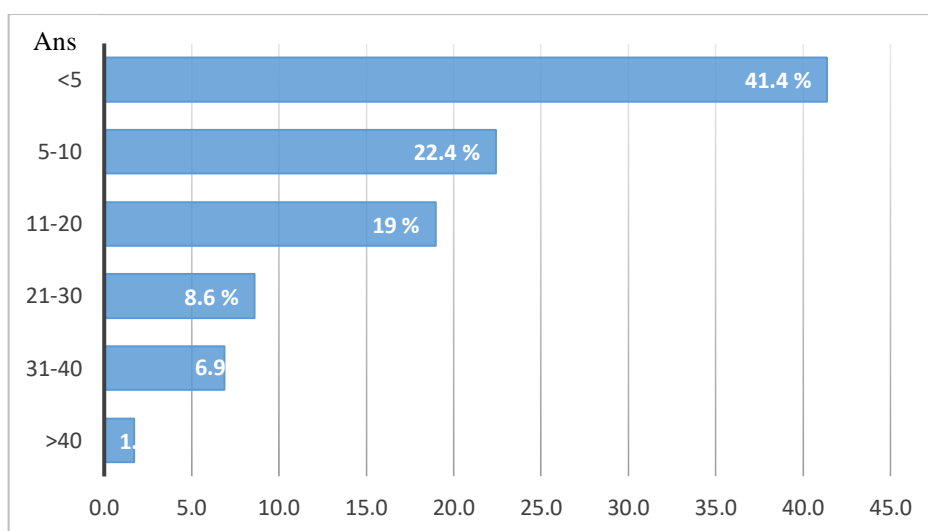
Au total, 58 patients ont été inclus dans cette étude, présentant un âge moyen de 32 ans  $\pm 17$  ans avec des extrêmes allant de 2 à 74 ans. Près d'un quart de la population 24.1% sont des enfants et des adolescents, 5.2% sont âgés de plus de 65 ans. Tandis que la majorité des patients 70.7% appartient à la catégorie adulte, entre 18 et 65 ans. Une légère prédominance féminine a été constatée avec un sexe ratio de 0.93.

### **3.2. Données cliniques**

L'âge moyen de survenue de la première crise est de 11 ans  $\pm 10$  ans, avec un pic notable de 41.4% entre 0-5 ans (Figure 1). Une nette prédominance des épilepsies partielles de 68.9% a été constatée pour cette population (Tableau III).

**Tableau III.** Caractéristiques cliniques de la population

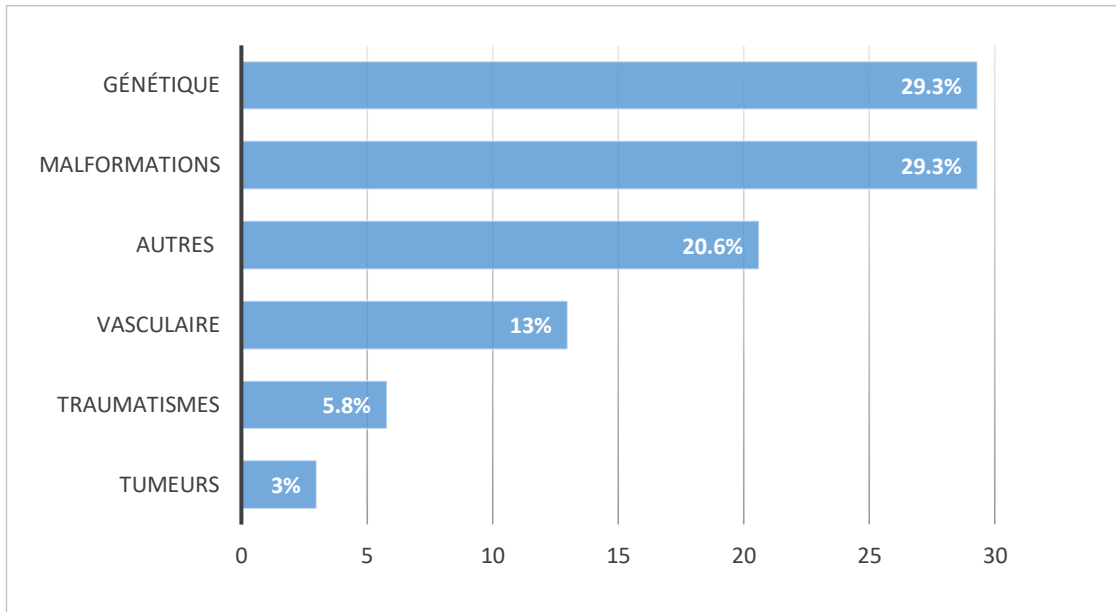
Caractéristiques cliniques	n (%)
<b>Type de crise</b>	
Généralisée	16 (27.5)
Partielle	40 (68.9)
CNEP	2 (3.4)
<b>Classification des syndromes</b>	
Syndromes focaux	
Idiopathique	6 (10.3)
Symptomatique	33 (56.9)
Cryptogénétique	1 (1.72)
Syndromes généralisés	
Idiopathique	11 (18.9)
Cryptogénique ou symptomatique	5 (8.6)
<b>Présence d'un déficit intellectuel associé</b>	
Oui	14 (24.1)
Non	44 (75.8)



**Figure 1.** Age de survenue de la première crise

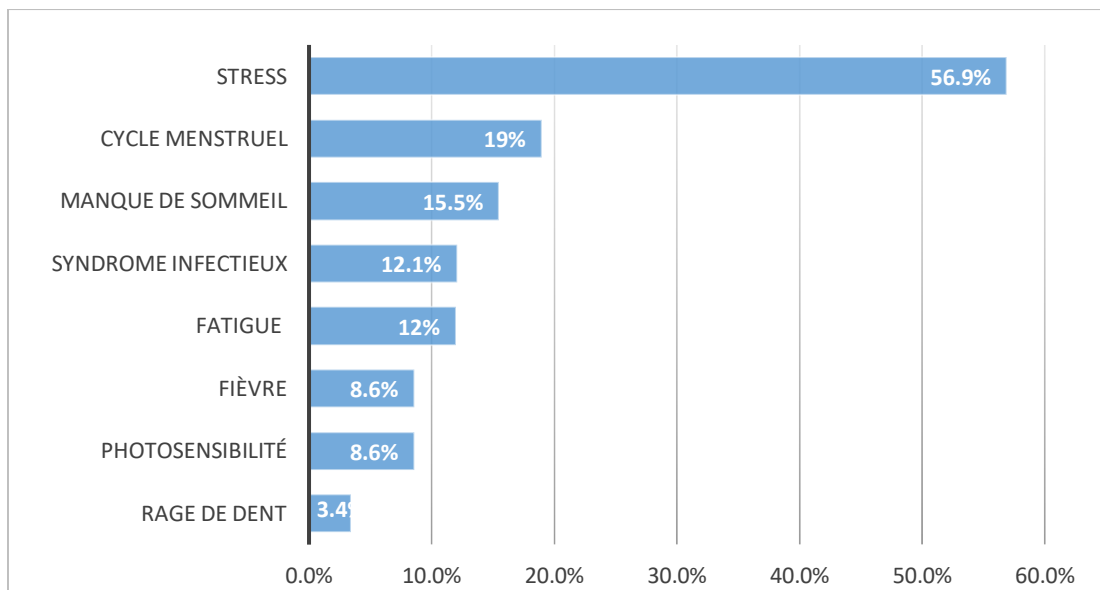
L'étude de la fréquence de survenue des crises a montré que 36.2% des patients ont rapporté des crises mensuelles et 34.5% des crises annuelles. 10.3 % des patients ont signalé une persistance hebdomadaire des crises, tandis que 18.9% ont présenté des crises quotidiennes.

Les étiologies les plus fréquentes de l'épilepsie dans cette étude sont les malformations cérébrales et les facteurs génétiques avec des pourcentages similaires de 29%. Les atteintes vasculaires sont également des étiologies courantes avec un pourcentage de 13%, suivies par les traumatismes (6%) et les tumeurs (3%). Chez 12 patients, aucune étiologie n'a pu être identifiée (Figure 2).



**Figure 2.** Principales causes d'épilepsie

Interrogés sur les facteurs favorisant la survenue des crises, plus de la moitié des patients 56.9% ont incriminé le stress, suivi par le cycle menstruel 19.0% et le manque de sommeil 15.6% (Figure 3).



**Figure 3.** Facteurs favorisant la survenue des crises

### 3.3. Données thérapeutiques

La répartition selon le type de la thérapie a montré que 19% des patients sont soumis à une monothérapie, pendant que le reste de la population est sous polythérapie, allant d'une bithérapie (41.4%) à une quadrithérapie (3.4%).

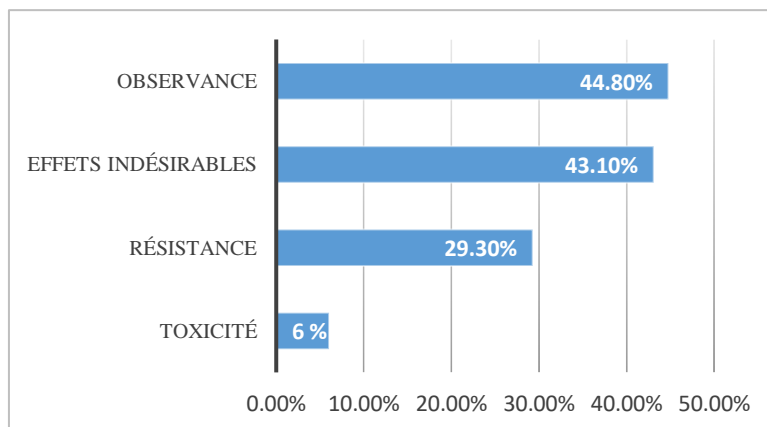
Les molécules les plus prescrites sont par ordre décroissant, le lévétiracétam (70.7%), la carbamazépine (53.4%), l'acide valproïque (44.8%), la lamotrigine (29.3%). Tandis que le phénobarbital est de moins en moins prescrit (17.2%). Les différentes posologies sont présentées dans le tableau IV.

**Tableau IV. Caractéristiques du traitement**

	n (%)
<b>Type de la thérapie</b>	
Monothérapie	11 (19.0)
Bithérapie	24 (41.4)
Triothérapie	21 (36.2)
Quadrithérapie	2 (3.4)
<b>Antiépileptiques prescrits</b>	
Carbamazépine	31 (53.4)
Valproate de sodium	26 (44.8)
Phénobarbital	10 (17.2)
Lamotrigine	17 (29.3)
Lévétiracétam	41 (70.7)
<b>Posologies en mg/j</b>	
<b>Carbamazépine</b>	
< 400	2 (6.5)
400-800	10 (32.3)
> 800	19 (61.3)
<b>Valproate de sodium</b>	
< 1000	6 (23.1)
1000-2000	18 (69.2)
> 2000	2 (7.7)
<b>Phénobarbital</b>	
< 100	1 (11.1)
100-200	7 (77.8)
> 200	1 (11.1)
<b>Lamotrigine</b>	
<100	5 (26.3)
100-200	5 (26.3)
> 200	9 (47.4)
<b>Lévétiracétam</b>	
<1000	3 (7.5)
1000-2000	35 (87.5)
>2000	2 (5.0)
<b>Présence d'une pharmaco-résistance</b>	
Oui	17 (29.3)
Non	41 (70.7)

### 3.4. Résultats du suivi thérapeutique pharmacologique

Au total, 72 dosages ont été effectués. La répartition des motifs des demandes d'analyse a montré que l'observance et les effets secondaires sont les motivations principales justifiant le dosage, avec respectivement 44.8% et 43.1%, suivis par la résistance au traitement (29.3%) et la toxicité (6%) (Figure 4).



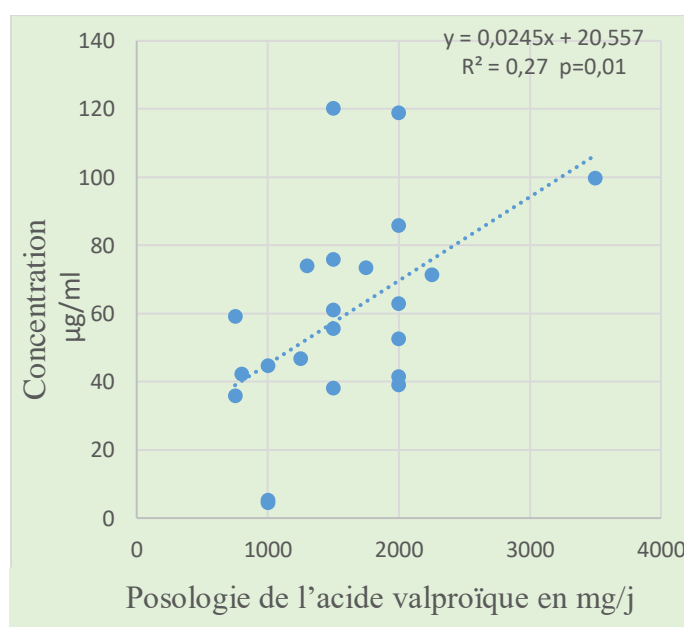
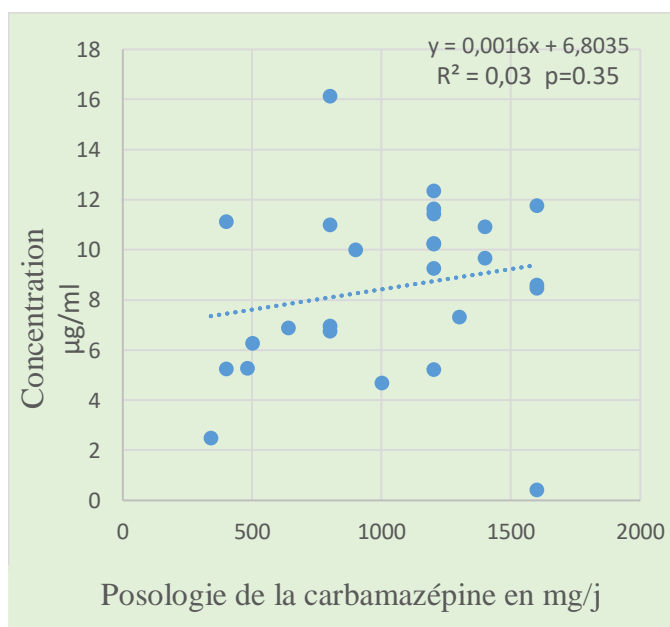
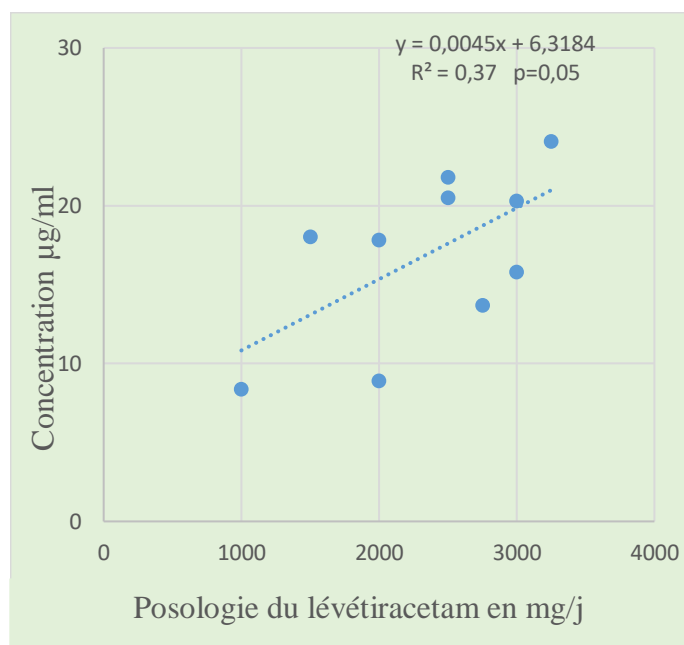
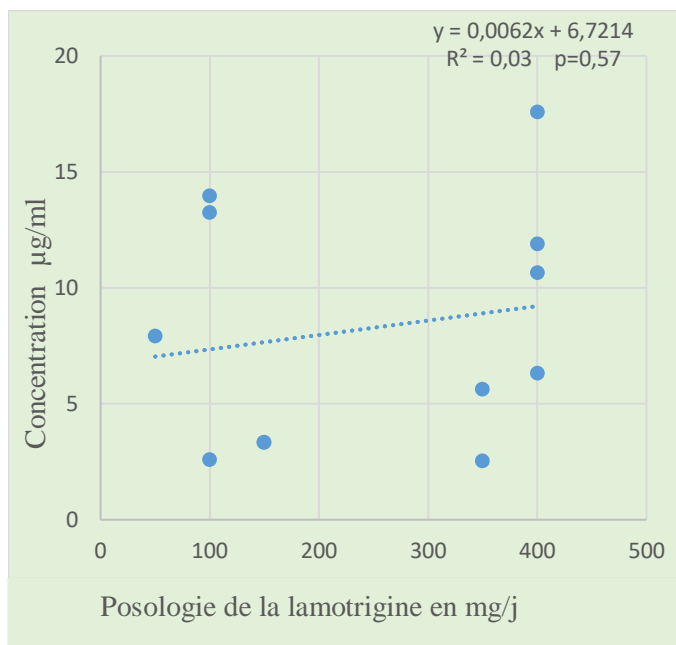
**Figure 4.** Les motifs du dosage plasmatique

La répartition selon les concentrations plasmatiques des molécules de première génération, a montré un surdosage chez 50% des patients sous carbamazépine et un sous-dosage chez 41% des patients sous acide valproïque. Pour le phénobarbital, sur dix prescriptions seuls deux prélèvements ont été conformes aux modalités du dosage. Les valeurs du dosage des molécules de deuxième génération, quant à elles, sont pour la majorité comprises dans la fourchette thérapeutique avec 75% pour la lamotrigine et 80% pour le lévétiracétam (Tableau V).

**Tableau V.** Répartition selon les concentrations plasmatiques

	Surdosé n (%)	Normodosé n (%)	Sous-dosé n (%)
<b>Carbamazépine</b>	13 (50.0)	11 (42.3)	2 (7.7)
<b>Valproate de sodium</b>	2 (9.0)	11 (50.0)	9 (41.0)
<b>Phénobarbital</b>	-	1 (50.0)	1 (50.0)
<b>Lamotrigine</b>	1 (8.3)	9 (75.0)	2 (16.7)
<b>Lévétiracétam</b>	-	8 (80.0)	2 (20.0)

L'étude de corrélation entre les posologies et les concentrations plasmatiques n'a pas établi de relation significative (à l'exception de l'acide valproïque  $p=0.01$ ), le lévétiracétam a présenté le meilleur coefficient de corrélation  $R^2=0.38$  pour une valeur  $p=0.05$  (Figure 5).



**Figure 5.** Etude de la corrélation entre les posologies et les concentrations résiduelles C0 ( $R^2$  : coefficient de corrélation)

## 4. Discussion :

### 4.1. Caractéristiques socio-démographiques et cliniques

Au total, 58 patients ont été inclus dans cette étude, comprenant ceux traités par au moins l'une des molécules suivantes : phénobarbital, carbamazépine, acide valproïque, lévétiracétam et lamotrigine.

Les résultats de cette étude montrent une légère prédominance féminine, avec un sexe ratio de 0.93. Cependant, une étude menée au niveau du même service en 2018, a montré un sexe ratio H/F de 1.7<sup>12</sup>. La plupart des études rapportent des différences selon le sexe, bien que presque aucune n'indique de différences statistiquement significatives. La majorité des études de prévalence font état d'une prédominance masculine<sup>13</sup>. En effet, les hommes sont davantage exposés à des activités physiques et à des situations à haut risque, ce qui accroît la probabilité de survenue de traumatismes crâniens, fortement associés aux épilepsies post-traumatiques. Selon une étude menée au niveau d'un service de neurologie basé en Chine, les hommes avaient un risque plus élevé de développer une épilepsie post-traumatique que les femmes avec un rapport relatif RR=1.32<sup>14</sup>.

En ce qui concerne l'âge de notre population, 70.7% étaient des adultes, confirmant ainsi la prévalence élevée des épilepsies chez cette tranche d'âge avec une prédominance notable des épilepsies focales (68.9%). Cette prédominance est attribuée à la fréquence des épilepsies partielles symptomatiques chez les adultes, dues essentiellement aux anomalies structurales telles que la sclérose de l'hippocampe et les tumeurs cérébrales<sup>12</sup>. L'épilepsie généralisée quant à elle, représente 27.5% des épilepsies de cette étude, avec une forte fréquence de formes idiopathiques.

Quant à l'âge de survenue de la première crise, un pic significatif de 41.4% entre 0 et 5 ans a été enregistré, ce résultat est en accord avec les données de la littérature scientifique où l'on estime que plus de la moitié des épilepsies commencent pendant l'enfance<sup>15</sup>, avec une incidence plus élevée au cours de la première année de vie<sup>3</sup>.

Deux patients atteints de crises non épileptiques psychogènes (CNEP), ont également été inclus dans cette étude. Il s'agit d'un trouble dissociatif généré par un événement ancien traumatisant qui se réactive secondairement à l'occasion de stress récent<sup>16</sup>. Elles se caractérisent par des événements paroxystiques dont la sémiologie ressemble à une crise d'épilepsie sur le plan moteur, sensitif, autonome, ou cognitif, sans l'activité cérébrale anormale à l'électroencéphalogramme (EEG) que l'on pourrait attendre face à une telle sémiologie<sup>17</sup>. Selon Josien (2004), Les CNEP représentent 20% des patients adressés dans un centre d'exploration pour épilepsie pharmacorésistante<sup>16</sup>.

Il est bien connu que dans certains cas, l'épilepsie peut être accompagnée d'une déficience intellectuelle en tant que comorbidité<sup>18</sup>. Selon une étude réalisée par Reilly et al. (2014) dans une zone géographique définie du Royaume-Uni, il a été constaté que 80% des enfants atteints d'épilepsie présentaient des troubles du comportement et /ou une déficience cognitive<sup>19</sup>. Dans cette étude, un retard mental a été observé chez 24.1% des patients, principalement dans le cas d'encéphalopathies épileptiques. Ces dernières constituent un ensemble de syndromes spécifiquement pédiatriques, qui associent des crises épileptiques et une détérioration des fonctions cérébrales (cognitives, sensorielles et / ou motrices)<sup>3</sup>. Il s'agit par exemple du syndrome de West et de Lennox Gastaut. D'autres formes génétiques de l'épilepsie telles que le syndrome d'Angelman, l'épilepsie myoclonique progressive et l'épilepsie sur sclérose tubéreuse sont également associées à une déficience intellectuelle, confirmés par plusieurs cas lors de cette étude.

Certains patients épileptiques réagissent de manière plus prononcée que d'autres aux facteurs environnementaux susceptibles de déclencher les crises épileptiques. Cette étude s'intéresse à certains de ces facteurs les plus documentés.

Les résultats montrent que 56% des patients ont identifié le stress comme facteur favorisant la survenue des crises, ce qui est cohérent avec les données d'une étude réalisée par Haut et al. (2003) au service d'épilepsie ambulatoire du Montefiore Medical Center à New York qui a révélé que 64% des patients interrogés trouvent que le stress augmente la fréquence de leurs crises<sup>20</sup>.

Une faible proportion de la population (8.6%) s'est plainte de crises suite à de fortes expositions lumineuses. En effet, l'épilepsie photosensible est la forme la plus répandue des épilepsies réflexes, elle se caractérise par une activité électrique anormale dans le cerveau en réponse aux stimulations visuelles telles que les lumières clignotantes et les motifs géométriques en mouvement, entraînant ainsi des crises épileptiques<sup>21</sup>. Une étude menée sur l'incident de Pocket Monsters (Pokémon) a révélé qu'un épisode de l'animé diffusé au Japon en 1997, contenait une séquence avec des effets visuels clignotants intenses, ce qui a provoqué des crises d'épilepsie chez un très grand nombre de spectateurs. Cet incident a suscité une prise de conscience et a conduit à des précautions supplémentaires dans la production de contenu médiatique en tenant compte de la sensibilité des épileptiques<sup>22</sup>.

Selon les résultats de l'étude, 44% des femmes en âge de procréer (soit 11 sur 25) ont rapporté une augmentation de la fréquence des crises en relation avec le cycle menstruel. On parle alors d'une épilepsie cataméniale. Cette forme d'épilepsie présente une corrélation temporelle avec le cycle menstruel, elle est ainsi influencée par les fluctuations des niveaux d'œstrogène et de progestérone qui affectent l'excitabilité du cerveau<sup>23</sup>. L'œstradiol possède des propriétés pro-convulsivantes en augmentant les courants ioniques à travers les récepteurs Kainates et NMDA (récepteurs du glutamate) au niveau des synapses, son pic est responsable de l'exacerbation des crises durant la phase pré-ovulatoire. En revanche, la progestérone quant à elle, est un neurostéroïde inhibiteur qui agit comme un modulateur allostérique positif des récepteurs GABA, sa diminution est impliquée dans la survenue des crises durant les phases prémenstruelles et lutéales (lors des cycles anovulatoire)<sup>24</sup>.

#### **4.2. Données thérapeutiques**

La répartition selon le type de la thérapie a montré que près d'un cinquième des patients (19%) sont soumis à une monothérapie. Cette proportion représente les patients dont la fréquence des crises est considérablement réduite. En effet, la monothérapie est la règle en première intention et la bithérapie n'est envisagée que lorsque toutes les monothérapies chacune poussée jusqu'à la dose maximale tolérée ont échoué<sup>10</sup>. La majorité de la population est sous polythérapie allant d'une bithérapie à une quadrithérapie. Le choix du type de l'association et le nombre d'antiépileptiques à utiliser dépend de plusieurs facteurs, notamment la sévérité des crises épileptiques, le type de l'épilepsie, la réponse du patient aux médicaments et les effets secondaires potentiels.

L'étude de la fréquence de prescription des antiépileptiques a révélé que la grande majorité des patients (70.7%) ont été traités par le lévétiracetam, ce qui en fait la molécule la plus prescrite. Le recours à cet antiépileptique s'explique par son efficacité dans le traitement des crises partielles et généralisées et son bon profil de tolérance<sup>25</sup>. L'usage de la carbamazépine en tant que traitement de choix dans les épilepsies partielles<sup>10</sup>, type le plus courant dans cette étude, fait que plus de la moitié des patients (53.4%) se le font prescrire. Une fréquence de prescription de 44.8% a été enregistrée pour l'acide valproïque s'expliquant en partie par son efficacité prouvée dans le traitement des épilepsies généralisées idiopathiques ainsi que son excellente

préservation des fonctions cognitives lors d'une prise chronique<sup>25</sup>. La lamotrigine quant à elle, représente près d'un tiers des prescriptions (29.3%) du fait de son efficacité dans le traitement des épilepsies partielles et généralisées<sup>26</sup>. Avec seulement 17.2%, le phénobarbital est devenu une des molécules les moins prescrites et cela a pour cause les nombreux effets indésirables accompagnés des phénomènes de dépendance qu'il génère après un traitement à long court<sup>12</sup>. Ces résultats sont comparables avec plusieurs études notamment celle de l'hôpital Ait Idir d'Alger, qui affirme la déviation de la prescription vers les molécules de deuxième génération au dépens des molécules de première génération<sup>27</sup>.

Près d'un tiers de la population (29.3%) ont présenté une résistance au traitement. Il a été établi que 20 à 30% des patients épileptiques souffrent d'une persistance des crises malgré un traitement adapté à doses suffisantes<sup>28</sup>. Selon la LICE, l'épilepsie pharmacorésistante est définie par la persistance des crises malgré l'essai au minimum de deux molécules antiépileptiques adaptées au syndrome épileptique et ayant été utilisées à posologies efficaces<sup>29</sup>. Bien qu'il existe des variations entre les syndromes, toutes les formes d'épilepsie peuvent être associées à une pharmacorésistance, on notera en particulier un risque majeur chez les patients souffrant d'une lésion malformative ou d'une sclérose de l'hippocampe<sup>29</sup>. Cette pharmacorésistance est en effet retrouvée chez 5 des 11 patients présentant une sclérose de l'hippocampe dans cette étude. Plusieurs facteurs prédictifs de la pharmacorésistance ont été identifiés par Fray et al. (2014) dans une étude cohorte sur 67 enfants épileptiques suivis pendant au moins deux ans au service de Neurologie de l'hôpital Charles-Nicolle en Tunisie. Parmi ces facteurs, on retrouve la présence d'un retard mental, une épilepsie focale sur sclérose de l'hippocampe, un âge de début de l'épilepsie inférieur à un an, ainsi que la résistance au premier traitement antiépileptique<sup>30</sup>. Les mécanismes physiopathologiques possibles de la pharmacorésistance ont obtenu une attention particulière ces dernières années. La baisse de la pénétration intracérébrale des antiépileptiques au niveau de la barrière hémato-encéphalique, en rapport avec une surexpression des protéines d'efflux membranaire, constitue un mécanisme probable de la pharmacorésistance<sup>28</sup>. En effet, des protéines telles que la P-glycoprotéine (P-gp) et la multidrug resistance associated protein (MRP) sont connues pour leur capacité à réduire les concentrations intracérébrales des antiépileptiques. Leur surexpression est associée à la résistance observée vis-à-vis de plusieurs médicaments, notamment le phénobarbital, la carbamazépine, la phénytoïne, l'acide valproïque, la gabapentine, le topiramate, la lamotrigine et le felbamate<sup>31</sup>. En outre, des modifications génétiques et des altérations de l'expression des récepteurs cibles sont également incriminés dans la résistance aux antiépileptiques<sup>32</sup>. Dans certains cas, il peut être difficile de différencier la vraie pharmacorésistance d'une pseudo-pharmacorésistance due à une mauvaise observance, une dose insuffisante ou une interaction médicamenteuse. C'est précisément là que le suivi thérapeutique prend toute sa valeur, car il permet de faire la distinction entre ces deux situations.

### **4.3. Résultat du dosage plasmatique**

Le concept du STP repose sur l'hypothèse que les effets cliniques sont mieux corrélés avec les concentrations plasmatiques des médicaments qu'avec la dose. Cette approche ne remplace pas le suivi clinique des patients mais peut le compléter par des données objectives dans plusieurs situations<sup>33</sup>. Les indications du STP se sont élargies pour inclure l'observance, la résistance, les interactions médicamenteuses, les effets indésirables et la toxicité. Dans cette étude, l'observance est l'un des facteurs principaux motivant la prescription d'une demande de dosage plasmatique chez près de la moitié de la population (44.8%). D'après les recommandations de l'OMS, le STP est le meilleur moyen de contrôler une mauvaise observance<sup>34</sup>. Une étude réalisée au service de Neurologie au CHU de Bretonneau en France a montré qu'environ un tiers des patients ne prennent pas objectivement leur traitement dans toutes les populations

étudiées (enfants, adultes et sujets âgés). Des facteurs tels que l'existence d'une comorbidité dépressive et l'importance des effets indésirables sont liés à une mauvaise observance<sup>35</sup>.

Les résultats de l'étude ont révélé que la gestion des effets indésirables et la surveillance de la toxicité constituent également des motivations des demandes de suivi, avec respectivement 43.1% et 6%. En effet, certains patients atteints d'épilepsie sévère nécessitent des doses élevées pour contrôler efficacement leurs crises, ils sont par conséquent exposés à un risque accru de toxicité. De ce fait, l'ajustement de la posologie en fonction des concentrations mesurées, permet d'atteindre un équilibre optimal entre l'efficacité et la sécurité du médicament<sup>33</sup>. Les molécules de deuxième génération sont généralement bien tolérées sauf en cas d'allergie nécessitant un changement immédiat du traitement, tandis que pour celles de première génération leur surveillance relève davantage des bilans sanguins.

Le recours au STP par un dosage sanguin nécessite de nombreuses connaissances, tant dans le domaine pré-analytique et analytique que dans l'intégration des données cliniques associées. Si les mesures des concentrations plasmatiques des médicaments doivent être utiles, il est essentiel d'obtenir l'échantillon de sang au bon moment après l'administration du médicament. Les erreurs dans le moment d'échantillonnage sont responsables du plus grand nombre d'erreur dans l'interprétation des résultats. Pour accéder au taux résiduel, il est nécessaire de prélever le sang dans la phase tardive d'élimination, juste avant la dose suivante. Ces niveaux sont moins susceptibles d'être influencés par des problèmes d'absorption et de distribution<sup>36</sup>. En général, le choix de l'heure de prélèvement dépend de la dernière prise médicamenteuse, facteur empêchant l'inclusion des patients de l'étude qui prennent leur unique dose journalière de phénobarbital le soir. La notion du taux résiduel C0 permet de s'assurer qu'au taux le plus bas, on restera toujours au-delà de la concentration où l'on a un minimum d'effet<sup>6</sup>. Il est également important d'effectuer le dosage à l'état d'équilibre. Ce dernier correspond au temps nécessaire pour atteindre des concentrations stables du médicament après administration régulière. Il représente le moment où la quantité du médicament ingérée est égale à la quantité éliminée. Le temps nécessaire pour atteindre cet état dépend de la demi-vie du médicament, il est généralement atteint au bout de 5 demi-vies après l'initiation du traitement ou le dernier changement posologique<sup>9</sup>. Dans certaines situations, l'atteinte d'un état d'équilibre demeure davantage une notion théorique qu'un objectif pratique<sup>36</sup>. Par exemple, pour les médicaments à longue demi-vie, les concentrations plasmatiques doivent être mesurées avant d'atteindre l'état d'équilibre et ce, afin de s'assurer que les personnes dont le métabolisme ou l'excrétion rénale sont altérés ne risquent pas de développer une toxicité au schéma posologique initial prescrit. De même, un dosage immédiat pourrait être indiqué en cas de suspicion d'une toxicité<sup>9</sup>.

Les résultats du dosage plasmatique ont révélé des différences dans la répartition des concentrations entre les molécules de première et de deuxième génération. Pour la carbamazépine, 50% des patients ont présenté des taux supérieurs à la marge thérapeutique et ce malgré son auto-induction<sup>34</sup> connue, ceci est dû aux variations interindividuelles et son administration concomitante avec l'acide valproïque qui exerce une inhibition sur son métabolisme. De même la carbamazépine induit le métabolisme de l'acide valproïque<sup>37</sup> pour qui 41% des patients étaient sous-dosés. Ces résultats mettent en évidence les défis auxquels les cliniciens sont confrontés lors du traitement des patients épileptiques avec les molécules de première génération. La fréquence des cas de sous-dosage ou de surdosage peuvent entraîner une inefficacité thérapeutique ou des effets indésirables, compromettant ainsi la qualité de vie des patients. Cependant, les concentrations plasmatiques des molécules de deuxième génération ont été pour la majorité comprises dans l'intervalle thérapeutique, avec respectivement 75% pour la lamotrigine et 80% pour le lévétiracétam. Les résultats de cette étude corroborent les conclusions des études antérieures qui suggèrent que ces molécules ne nécessitent pas

systématiquement de dosage plasmatique du fait de leur bonne tolérance et leur large marge thérapeutique.

#### **4.4. Etude de la corrélation entre les posologies et les concentrations plasmatiques**

L'étude de la corrélation entre les posologies et les concentrations plasmatiques des quatre molécules prises seules ou en association a révélé une variabilité des relations linéaires. Les résultats ont montré une corrélation significative faible pour l'acide valproïque ( $R^2=0.27$ ,  $p=0.01$ ) et une corrélation modérée proche de la significativité pour le lévétiracétam ( $R^2=0.37$ ,  $p=0.05$ ). Cependant, aucune corrélation significative n'a été établie pour la carbamazépine ( $R^2=0.03$ ,  $p=0.35$ ) et la lamotrigine ( $R^2=0.03$ ,  $p=0.57$ ).

Les études antérieures ont révélé une grande variabilité des résultats de l'analyse de la corrélation entre les doses administrées et les concentrations plasmatiques. Dans une étude rétrospective menée par Landmark et al. (2019) sur 80 patients atteints d'épilepsie myoclonique juvénile, des relations linéaires significatives ont été établies pour l'acide valproïque et le lévétiracétam, mais pas pour la lamotrigine<sup>38</sup>. Une autre étude réalisée au niveau du laboratoire de Toxicologie de Constantine sur une population de 20 enfants traités par la dépakine a montré une relation non significative entre la concentration de l'acide valproïque et la posologie<sup>39</sup>.

La grande variabilité des concentrations plasmatiques constatée dans cette étude est due à de multiples facteurs qui influencent la pharmacocinétique des antiépileptiques. En effet, la plupart des médicaments antiépileptiques ont un métabolisme hépatique, qui est susceptible d'être influencée par divers facteurs individuels tels que l'âge, le polymorphisme génétique des Cytochrome P450 et des uridine glucuronosyltransférases, ainsi que certaines situations pathologiques particulières telle que l'insuffisance hépatique<sup>33</sup>. De plus, une mauvaise observance et la prise concomitante de médicaments antiépileptiques présentant des propriétés d'induction ou d'inhibition enzymatique, peuvent contribuer à la variabilité des concentrations plasmatiques<sup>38</sup>.

Contrairement aux antiépileptiques de première génération qui sont connus pour avoir une cinétique très variable et la lamotrigine souvent influencée par les interactions médicamenteuses, le lévétiracétam se distingue par une relation dose-concentration linéaire et prévisible, et ce en raison de son faible métabolisme indépendant des cytochromes P450 hépatiques<sup>40</sup>. Cependant, plusieurs études suggèrent que la pharmacocinétique du lévétiracétam peut être influencée par certains facteurs tels que l'âge et la fonction rénale. Une étude rétrospective comparant la clairance du lévétiracétam entre un groupe de patients âgés de 16 à 33 ans et un groupe de patients âgés de 55 à 88 ans a mis en évidence une diminution moyenne de la clairance de 40% chez les sujets âgés<sup>41</sup>. L'élimination du lévétiracétam a été étudié par May et al. (2003) chez une population de 12 enfants âgés de 2 à 4 ans. Ils ont constaté que la demi-vie d'élimination est plus courte chez les enfants par rapport aux adultes<sup>41</sup>.

#### **4.5. Interactions médicamenteuses**

Dans le traitement de l'épilepsie, la monothérapie est privilégiée, mais comme un tiers des patients souffrent d'épilepsie réfractaire, une polymédication est souvent nécessaire. Il a été suggéré d'associer les molécules ayant des mécanismes d'action différents (concept de polythérapie rationnelle). Les traitements de cette étude ont été classés selon 4 catégories principales expliquant les schémas de co-médication performant<sup>42</sup>.

- Les molécules bloqueuses des canaux sodiques : carbamazépine, lamotrigine
- Les molécules agonistes gabaergiques : phénobarbital
- Les molécules à action sur la vésicule pré-synaptique SV2A : lévétiracétam

- Les molécules aux mécanismes d'actions multiples : acide valproïque.

Cette étude s'est davantage intéressée sur l'interaction des molécules de première et deuxième génération notamment la synergie acide valproïque-lamotrigine, et les cas de co-médication carbamazépine-lévétiracétam.

L'association acide valproïque et lamotrigine s'est révélée des synergies médicamenteuses les plus efficaces, notamment dans certaines épilepsies généralisées réfractaires, mais reste à manipuler avec précaution du fait d'un risque accru d'effets indésirables. En effet, l'acide valproïque par son pouvoir inhibiteur exerce une forte influence sur la lamotrigine, effet constaté lors de cette étude dans laquelle les concentrations plasmatiques sont davantage réparties aux alentours de l'extrémité marquante d'un surdosage. Bien que la lamotrigine ne subit pas de métabolisme par le cytochrome P-450 et se fait uniquement par glucuronidation, il est établi que l'acide valproïque affecte le métabolisme des médicaments glucuronidés<sup>43</sup>, avec un prolongement notable de la demi-vie de la lamotrigine qui atteint les 45-70 heures alors qu'elle est de 20 à 30 heures en monothérapie<sup>44</sup>. L'étude menée par Kanner et al. (2000) sur une population de 28 patients épileptiques traités par une association acide valproïque-lamotrigine a démontré une diminution moyenne de 52% de la clairance de la lamotrigine indépendamment de la posologie de l'acide valproïque<sup>45</sup>.

L'association lévétiracétam-carbamazépine est une co-médication intéressante, notamment dans les épilepsies partielles. Il s'est avéré que malgré un métabolisme indépendant du cytochrome P450 et une très faible liaison aux protéines plasmatiques, les concentrations du lévétiracétam sont diminuées de façon modérée par la carbamazépine<sup>41</sup>, résultat constaté chez les patients présentant cette association. May et al. ont montré dans une étude rétrospective menée chez des patients épileptiques que l'association du lévétiracétam avec un inducteur enzymatique diminuait de jusqu'à 30% ses concentrations plasmatiques<sup>41</sup>.

## Conclusion

Les avances significatives dans la compréhension de l'épilepsie, ont engendré un arsenal thérapeutique considérable, renforçant ainsi l'argument en faveur de l'individualisation du traitement, approche dont certains patients ont pu bénéficier lors de la mise à disposition des résultats obtenus auprès du clinicien. Cette étude a ainsi rejoint les études similaires en ce qui concerne l'entrée en vigueur du STP pour les molécules de première génération, qui montre un intérêt particulier notamment mis en évidence dans la vérification de l'observance, la surveillance des effets indésirables et les éventuelles interactions médicamenteuses. Bien que les molécules de deuxième génération rejoignent ces arguments, on peut leur accorder un moindre intérêt pour le STP, du fait de leur relation concentration-toxicité qui est mieux fondée avec une plus faible retombée dans les interactions médicamenteuses. Leur STP n'est donc pas à recommander de manière systématique sauf dans certaines situations cliniques ciblées propres au patient où elles semblent en bénéficier, tout particulièrement dans la surveillance de la grossesse et l'insuffisance rénale. Les résultats et constats de cette étude ne peuvent que nous rendre plus attentifs sur l'intérêt du STP et la nécessité d'en faire une pratique de routine au sein du laboratoire de Toxicologie du CHU de Tizi-Ouzou.

## Références

1. Principaux repères sur l'épilepsie [Homepage on the Internet]. [cited 2023 Jun 26]; Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
2. Vaughn BV, Greenwood RS. Épilepsie [Homepage on the Internet]. In: Médecine interne de Netter. Elsevier, 2011 [cited 2023 Jun 10]; p. 987–994. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294709517001286>
3. Renet S, Papon A, Faye E, Morin L, Auvin S, Storme T. Antiépileptiques et pédiatrie. *Journal de pharmacie clinique* 2013;32(1):7–16.
4. Dupont S. Chapitre 5 - Classification des épilepsies et des syndromes épileptiques [Homepage on the Internet]. In: Dupont S, editor. *Epilepsies de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte*. Paris: Elsevier Masson, 2020 [cited 2023 Jul 2]; p. 43–74. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294762789000059>
5. Labarde S. Enjeux du suivi thérapeutique pharmacologique. *Actualités Pharmaceutiques* 2015;54(549):39–41.
6. Badrane N, Zalagh F, Ait Daoud N, Bencheikh R, Bouazzi O el. Suivi thérapeutique pharmacologique Concepts, intérêt et modalités pratiques. 2018;(77):15–18.
7. Faure S. Médicaments antiépileptiques (2/2). *Actualités Pharmaceutiques* 2015;54(542):51–54.
8. ROCHE - eLabDoc [Homepage on the Internet]. [cited 2023 Jul 12]; Available from: [https://elabdoc-prod.roche.com/eLD/web/gb/en/documents?searchType=Keyword&sourceSearchType=Keyword&searchTerm=05888549190&ffDocumentTypes=endt\\_method\\_sheet&keywordFilterCatalogNumbers=05888549190&fbclid=IwAR0fipvgm0hZf7SLefcDso6HGNQ79AgSTkhA-4aP291YlgMINMYnqt4Rpe0](https://elabdoc-prod.roche.com/eLD/web/gb/en/documents?searchType=Keyword&sourceSearchType=Keyword&searchTerm=05888549190&ffDocumentTypes=endt_method_sheet&keywordFilterCatalogNumbers=05888549190&fbclid=IwAR0fipvgm0hZf7SLefcDso6HGNQ79AgSTkhA-4aP291YlgMINMYnqt4Rpe0)
9. Kang J-S, Lee M-H. Overview of Therapeutic Drug Monitoring. *Korean J Intern Med* 2009;24(1):1–10.
10. Bonhomme-Faivre L. Chapitre 33 - Traitement des épilepsies [Homepage on the Internet]. In: *Pharmacie Clinique et Thérapeutique (Cinquième Édition)*. Paris: Elsevier Masson, 2018 [cited 2023 Jul 2]; p. 587-610.e1. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294750779000335>
11. Wood KE, Palmer KL, Krasowski MD. Correlation of elevated lamotrigine and levetiracetam serum/plasma levels with toxicity: A long-term retrospective review at an academic medical center. *Toxicology Reports* 2021;8:1592–1598.
12. Moussaoui Z, Tahraoui S. SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE DES ANTIÉPILEPTIQUES : ACIDE VALPROÏQUE, CARBAMAZÉPINE ET PHÉNOBARBITAL AU SERVICE DE NEUROLOGIE, CHU TIZI-OUZOU. 2018 [cited 2023 Jul 11]; Available from: <https://www.ummt0.dz/dspace/handle/ummt0/7891>
13. Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy—a review. *Epilepsy Res* 2009;85(1):31–45.

14. Xu T, Yu X, Ou S, et al. Risk factors for posttraumatic epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav* 2017;67:1–6.
15. Epilepsie - symptômes, causes, traitements et prévention [Homepage on the Internet]. VIDAL. [cited 2023 Jun 29]; Available from: <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/epilepsie.html>
16. Josien E. Crises non épileptiques. *EMC - Neurologie* 2005;2(1):81–92.
17. LaFrance WC, Baker GA, Duncan R, Goldstein LH, Reuber M. Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: A staged approach: A report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force. *Epilepsia* 2013;54(11):273–280.
18. Marcelli D. Retard Mental, Infirmité Motrice Cérébrale et Épilepsie [Homepage on the Internet]. In: *Enfance et psychopathologie*. Elsevier, 2009 [cited 2023 Jul 2]; p. 273–309. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294707032500139>
19. Reilly C, Atkinson P, Das KB, et al. Neurobehavioral comorbidities in children with active epilepsy: a population-based study. *Pediatrics* 2014;133(6):e1586-1593.
20. Haut SR, Vouyiouklis M, Shinnar S. Stress and epilepsy: a patient perception survey. *Epilepsy Behav* 2003;4(5):511–514.
21. Padmanaban V, Inati S, Ksendzovsky A, Zaghoul K. Clinical advances in photosensitive epilepsy. *Brain Res* 2019;1703:18–25.
22. Takahashi T, Tsukahara Y. Pocket Monster incident and low luminance visual stimuli: special reference to deep red flicker stimulation. *Acta Paediatr Jpn* 1998;40(6):631–637.
23. André G. Épilepsie [Homepage on the Internet]. In: *La Ménopause en Pratique*. Elsevier, 2019 [cited 2023 Jun 13]; p. 183–186. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978229474372600028X>
24. Burakgazi Dalkilic E. Effects of antiepileptic drugs on hormones. *Neuroscience Letters* 2021;754:135800.
25. Thomas P. Traitement médical des épilepsies. *EMC - Neurologie* 2004;1(4):390–414.
26. Lévy-Chavagnat D. Antiépileptiques de nouvelle génération, l'impératif tolérance. *Actualités Pharmaceutiques* 2008;47(475):17–21.
27. Mansouri E, Agui S, Boumeddane K, et al. Suivi thérapeutique des antiépileptiques : expérience récente de l'hôpital Ait Idir d'Alger. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien* 2014;49(2):e39.
28. Mann MW, Pons G. La pharmacorésistance des épilepsies partielles : épidémiologie, mécanismes, pharmacogénétique, perspectives thérapeutiques. *Neurochirurgie* 2008;54(3):259–264.
29. Loizon M, Rheims S. Prise en charge d'une épilepsie pharmacorésistante. *La Presse Médicale* 2018;47(3):234–242.

30. Fray S, Ben Ali N, Kchaou M, Chebbi S, Belal S. Les critères prédictifs d'une épilepsie pharmacorésistante chez l'enfant. *Revue Neurologique* 2015;171(10):730–735.
31. Löscher W, Potschka H. Role of multidrug transporters in pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;301(1):7–14.
32. Sheng J, Liu S, Qin H, Li B, Zhang X. Drug-Resistant Epilepsy and Surgery. *Curr Neuropharmacol* 2018;16(1):17–28.
33. Landmark CJ, Johannessen SI, Tomson T. Dosing strategies for antiepileptic drugs: from a standard dose for all to individualised treatment by implementation of therapeutic drug monitoring. *Epileptic Disord* 2016;18(4):367–383.
34. Johannessen Landmark C, Johannessen S, Patsalos P. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs: current status and future prospects. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 2020;16:1–12.
35. Toffol B de. L'observance du traitement antiépileptique. *Revue Neurologique* 2013;169:A192.
36. Jacob S, Nair AB. An Updated Overview on Therapeutic Drug Monitoring of Recent Antiepileptic Drugs. *Drugs R D* 2016;16(4):303–316.
37. Díaz RAS, Sancho J, Serratos J. Antiepileptic drug interactions. *Neurologist* 2008;14(6 Suppl 1):S55–65.
38. Johannessen Landmark C, Fløgstad I, Baftiu A, et al. Long-term follow-up with therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Research* 2019;155:106148.
39. Rebai I, Derdour A f, Daoudi A, et al. Intérêt du suivi thérapeutique de l'acide valproïque chez l'enfant épileptique. *JAM* 2018;26(3):25–30.
40. Jarvie D, Mahmoud SH. Therapeutic Drug Monitoring of Levetiracetam in Select Populations. *J Pharm Pharm Sci* 2018;21(1s):149s–176s.
41. Dailly E, Bouquié R, Bentué-Ferrer D. Suivi thérapeutique pharmacologique du lévétiracétam. *Thérapies* 2010;65(1):67–70.
42. Toffol B de, Benatru I, Sibon I, et al. American Academy of Neurology, San Diego, 16–23 mars 2013. *Revue Neurologique* 2013;169(5):442–456.
43. Ethell BT, Anderson GD, Burchell B. The effect of valproic acid on drug and steroid glucuronidation by expressed human UDP-glucuronosyltransferases. *Biochem Pharmacol* 2003;65(9):1441–1449.
44. Gélisse P, Crespel A, Genton P. Les médicaments de l'épilepsie. *Thérapie* 2008;63(6):425–451.
45. Kanner AM, Frey M. Adding valproate to lamotrigine: a study of their pharmacokinetic interaction. *Neurology* 2000;55(4):588–591.