



Que faire devant un épileptique traité qui se plaint de troubles cognitifs ?

Franck Semah

Service de Neurologie, Hôpital Sainte Anne, Paris
Service Hospitalier Frédéric Joliot, CEA, Orsay



Que faire devant un épileptique traité qui se plaint de troubles cognitifs ?

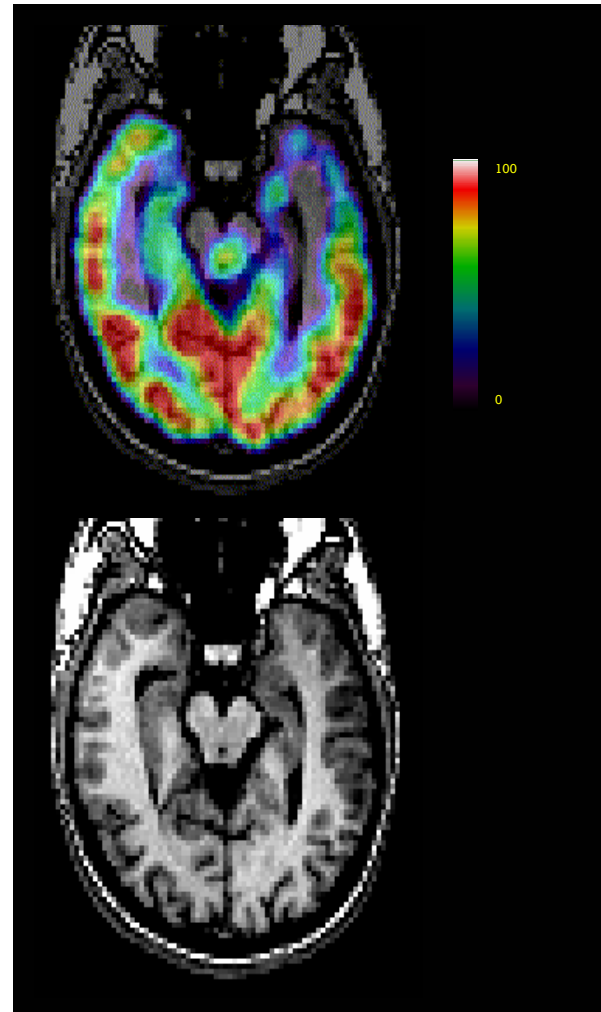
- ◆ Epilepsie
- ◆ Maladie sous-jacente
- ◆ Contexte socioprofessionnel
- ◆ Pathologies associées
- ◆ Médicaments

Epilepsies du lobe temporal (ELT)



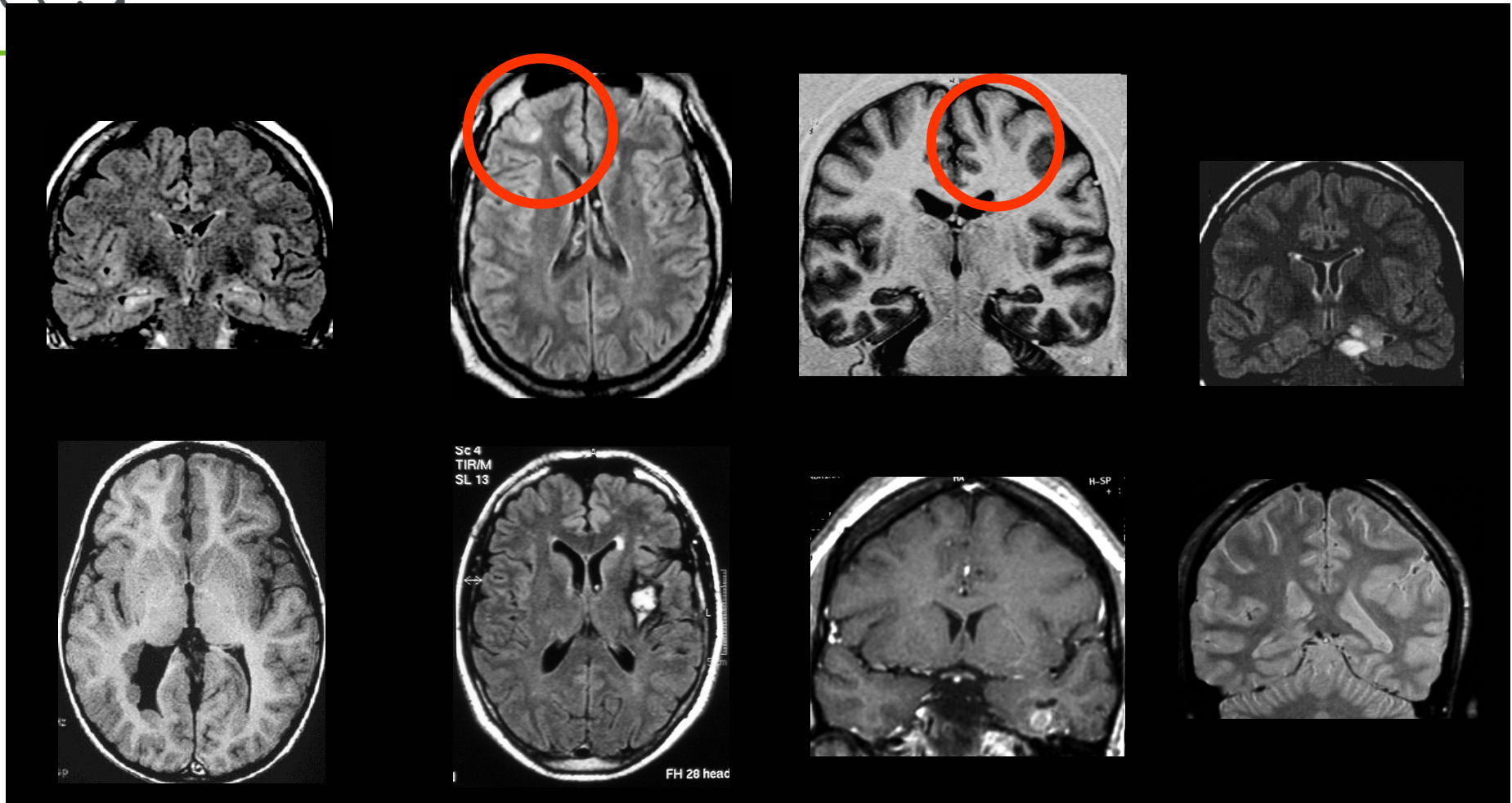
Hypométabolisme
temporal gauche

Troubles des
fonctions cognitives
mémoire verbale: ELT G
mémoire visuospatiale: ELT D

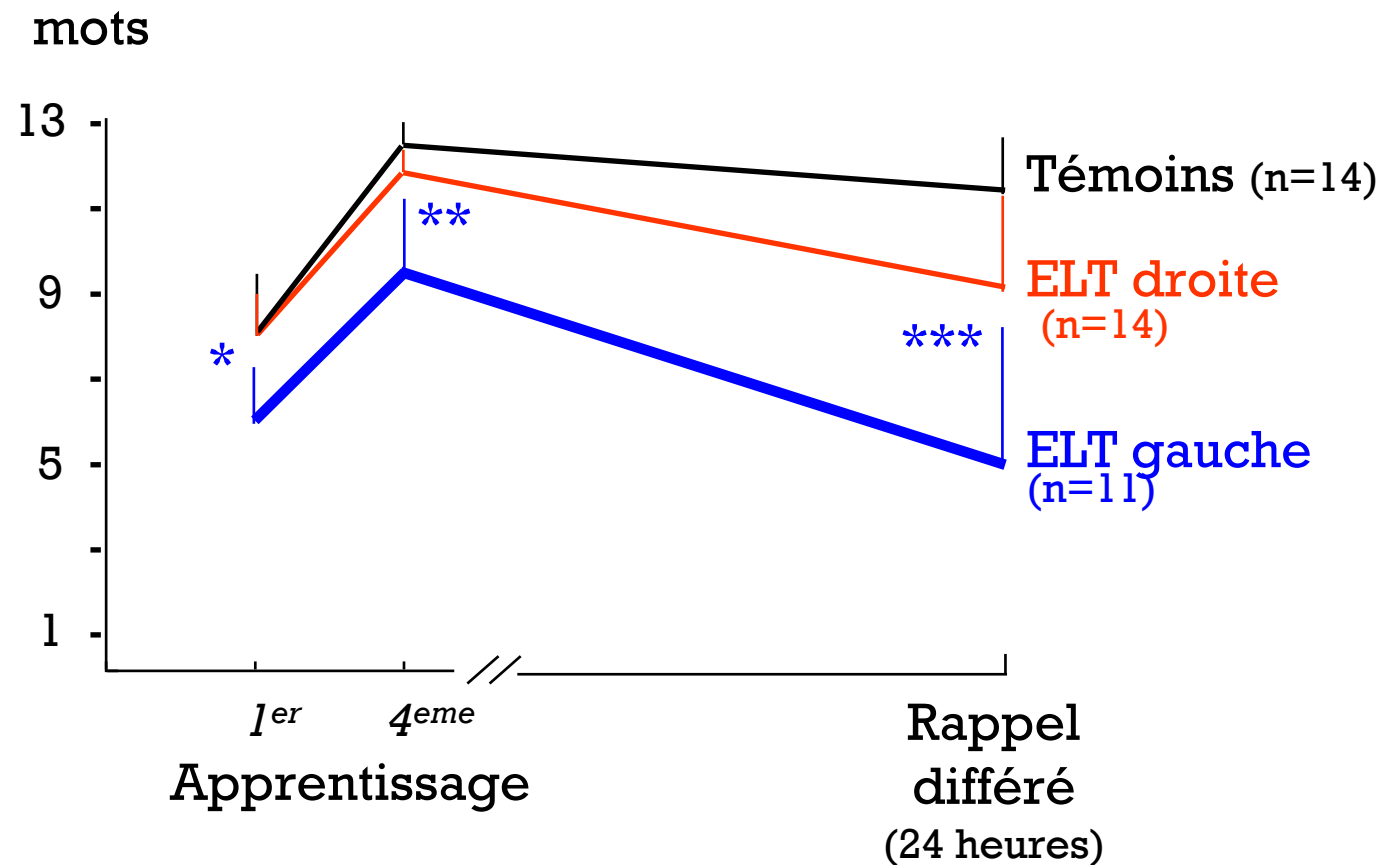


Les lésions épileptogènes

ceci



Les troubles de la mémoire verbale dans les épilepsies du lobe temporal gauche





Troubles cognitifs, psychiques et médicaments antiépileptiques

- ◆ Troubles cognitifs
 - Mémoire
 - Attention
 - Langage
 - ...
- ◆ Mais aussi troubles psychiques
 - Dépression
 - Anxiété
 - Troubles du sommeil et de l'éveil : insomnie, somnolence

Troubles cognitifs et OXC, LTG et TPM



Aldenkamp *et al*, Epilepsia 2003

- ◆ L'oxcarbazépine ne semble pas altérer les fonctions cognitives chez les volontaires sains ou les adultes avec une épilepsie nouvellement diagnostiquée
- ◆ La lamotrigine a un profil favorable chez les volontaires sains ou les patients épileptiques
- ◆ Le topiramate semble altérer les fonctions cognitives, et en particulier l'attention et le langage, bien que posologies et titrations n'aient pas été optimales dans les essais

Oxcarbazépine et fonctions cognitives



Donati *et al*, Seizure 2007

- ◆ 112 enfants et adolescents avec une épilepsie partielle nouvellement diagnostiquée
- ◆ 3 bras: oxcarbazépine, carbamazépine, valproate
- ◆ Pas de différence significative d'efficacité
 - 58% sans crise avec OXC
 - 46 % sans crise avec CBZ
 - 54 % sans crise avec VPA
- ◆ Pas de différence significative sur les fonctions cognitives

Troubles cognitifs et LTG chez les sujets sains



Aldenkamp et al, Epilepsia. 2002

- ◆ Etude sur les effets cognitifs et sur l'humeur de LTG (50 mg/j), VPA (900 mg/j) vs placebo chez des volontaires sains traités pendant 12 jours
- ◆ Résultats
 - Critères objectifs
 - Amélioration des fonctions cognitives sous LTG vs placebo
 - Critères subjectifs
 - Echelle de tolérance : mieux sous LTG que sous VPA
 - Humeur
 - Plus de fatigue et sédation sous VPA vs placebo
 - Plus « à l'aise » sous LTG vs VPA et vs placebo
 - Changement global de l'humeur
 - Activation sous LTG (5/6 items améliorés)
 - Dégradation sous VPA (4/6 items diminués)

Lamotrigine et fonctions cognitives en psychiatrie



Khan *et al*, J Clin Psychiatry. 2004

- ◆ 2 essais avec lamotrigine (en monothérapie ou en addition) chez des patients déprimés (n=966) et maniaques (n=349)
- ◆ Deux échelles d'évaluation (MOS-cog et AB-NAS)
- ◆ Amélioration des fonctions cognitives sous LTG quelque soit la polarité, l'âge, le sexe, le niveau initial,...

TPM et fonctions cognitives



- ◆ Lee *et al*, Epilepsia 2003
 - Sous TPM, diminution de la fluence verbale, attention/concentration, vitesse de réaction, troubles du langage, perception, mémoire de travail

- ◆ Mula *et al*, Neurology 2003
 - Les troubles du langage sous TPM sont indépendants du schéma de titration et apparaissent chez dans un sous-groupe de patient (7,2%)

LTG vs TPM



- ◆ Blum *et al*, Neurology 2006
- ◆ Etude contrôlée, prospective, en double aveugle, en addition, LTG vs TPM chez des patients avec une épilepsie partielle (titration max 8 semaines, puis 8 semaines de traitement)
- ◆ Fréquence des effets indésirables cognitifs et des sorties d'essais prématurées plus élevée sous TPM (6%) que sous LTG (0%)

TPM et LEV



Gomer *et al*, Epilepsy Behav 2007

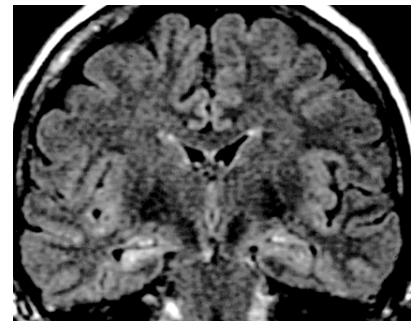
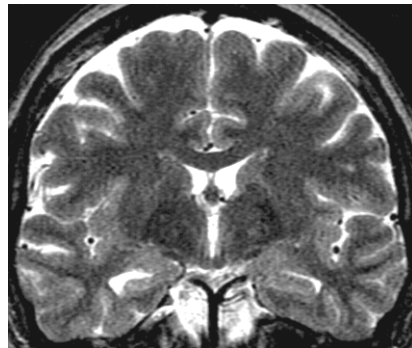
◆ Patients

- 30 patients sous LEV
- 21 sous TPM

◆ Résultats

- Pas de changement dans les fonctions cognitives sous LEV
- Diminution des performances sous TPM (mémoire et langage)

Troubles cognitifs, sclérose hippocampique et LEV



- ◆ La sclérose hippocampe : FDR de dépression sous TPM et de troubles cognitifs sous TPM
- ◆ Etude chez 156 patients avec ELT sous LEV
 - 78 avec SH
 - 78 sans SH
- ◆ Pas de différence sur la survenue de troubles cognitif et de dépression entre les deux groupes

Lyrica vs Keppra



- ◆ Ciesielski *et al*, Epilepsy Behav. 2006
- ◆ Etude prospective ouverte sur les troubles cognitifs et les troubles psychiatriques chez des patients avec une épilepsie partielle pharmacorésistante
 - Groupe sous Lyrica (n=10, 300mg/j)
 - Troubles de la mémoire verbale et visuelle
 - Pas de troubles psychiques
 - Groupe sous Keppra (n=10, 1000 mg/)
 - Amélioration de la mémoire visuelle
 - Amélioration de paramètres psychiques (dépression, anxiété)

Ne pas oublier les effets sédatifs des AEs



◆ Somnolence

- Nombreux médicaments en cause : Gardéнал, Tégrétol, Trileptal, Neurontin, Lyrica, Keppra, Dépakine, Epitomax, ...
- CAT:
 - Diminuer la dose
 - Prise vespérale
 - Rechercher association favorisante
 - Taux sanguins ?

◆ Insomnie

- Essentiellement sous Lamictal
- CAT:
 - Diminuer la dose
 - Prise matinale

Que faire devant un épileptique traité qui se plaint de troubles cognitifs ?

- ◆ Les identifier: langage, mémoire,...
- ◆ Quelle est la cause ?
 - Epilepsie
 - Maladie sous-jacente
 - Contexte socioprofessionnel
 - Pathologies associées
 - Médicaments
- ◆ CAT, le plus souvent adapter le traitement

Adapter le traitement



- ◆ En polythérapie: réduire le nombre d'Aes
- ◆ Souvent réduire les posologies
- ◆ Choix du médicament : pas de « recette »
 - Favoriser LTG
 - Puis VPA
 - LEV : encore à étudier
 - CBZ, OXC : diminuer les doses
 - GBP : peu d'effet
 - PGB : à suivre
 - Bénéfice/risque du TPM à discuter

En conclusion



- ◆ Troubles fréquents
- ◆ Souvent un critère important dans le choix du traitement médical
- ◆ Parfois, une raison pour changer de traitement

Troubles psychiatriques et LEV



- ◆ **553 patients traités par Keppra**
- ◆ Facteurs de risques étudiés: âge, sexe, fonctions cognitives, antécédents de troubles psychiatriques, syndrome épileptique, rapidité de titration, dose maximale de LEV, taux de LEV à la dose maximale
- ◆ 38 (6,9%) ont arrêté le Keppra en raison de troubles psychiques
- ◆ Les facteurs associés étaient
 - une titration rapide
 - des antécédents de troubles psychiatriques
 - Un diagnostic d'épilepsie généralisée symptomatique

♦ Epilepsy Behav. 2007 Feb;10(1):105-10. Epub 2006 Oct 31

- **Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy.**
- [Weintraub D](#), [Buchsbaum R](#), [Resor SR Jr](#), [Hirsch LJ](#).
- Department of Neurology, Columbia University Comprehensive Epilepsy Center, New York, NY, USA.
- **OBJECTIVE:** Psychiatric/behavioral side effects (PSEs) are common in patients taking antiepileptic drugs (AEDs). The objective of the study described here was to compare the PSE profiles of the newer AEDs. **METHODS:** We examined the charts of 1394 adult outpatients seen at the Columbia Comprehensive Epilepsy Center who had taken one of the newer AEDs. We compared the rate of AED-related PSEs in patients newly started on the newer AEDs both before and after controlling for non-AED predictors of PSEs. **RESULTS:** Overall, 221 of 1394 (16%) patients experienced PSEs. The average rate of AED-related PSEs for a single AED was 8.4%, with 6.1% resulting in dosage change and 4.3% resulting in AED discontinuation. Significantly fewer PSEs were attributed to gabapentin (n=160, 0.6% incidence, P<0.001) and lamotrigine (n=547, 4.8% incidence, P<0.001), and significantly more PSEs were attributed to levetiracetam (n=521, 15.7% incidence, P<0.001; 8.8% discontinued LEV because of PSEs). Vigabatrin, felbamate, and oxcarbazepine were associated with similarly low rates of PSEs in many analyses but with fewer of patients. Tiagabine was associated with high PSE rates (similar to those for levetiracetam), but was used much less commonly at our center. Intermediate rates of PSEs were attributed to topiramate and zonisamide (both nonsignificant). Psychiatric history was the most significant nondrug predictor of AED-related PSEs (PSEs occurred in 23% of patients with a psychiatric history vs 12% of patients without such a history, P<0.001). The relative rates of AED-related PSEs were similar when controlling for non-AED predictors and when analyzing only patients on monotherapy. **CONCLUSIONS:** There are significant differences between the newer AEDs in terms of their PSE profiles. Patients taking levetiracetam experience significantly more PSEs than average, and patients taking gabapentin and lamotrigine experience significantly fewer PSEs. Even with the medication with the highest rate of PSEs (levetiracetam), less than 10% of patients discontinued it because of PSEs. A past psychiatric condition is the most significant nondrug predictor of AED-related PSEs.

- ♦ Drug Saf. 2007;30(7):555-67
 - **Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy.**
 - [Mula M](#), [Sander JW](#).
- ♦ With the introduction of several new antiepileptic drugs into clinical practice, renewed attention has been focussed on treatment-emergent adverse effects, including mood disorders. There are several possible causes of psychiatric disorders in patients with epilepsy, including antiepileptic drugs, and it is often difficult to determine whether psychopathological manifestations, especially depressive symptoms, are due to drug therapy or to multiple other factors. Assessment of the negative effects of antiepileptic drugs on mood should always consider all potential factors. Case series, audits and open observational studies can identify psychopathological features, case-control studies are useful for identifying the endophenotypes of patients at risk of adverse effects on mood, and controlled clinical trials give good estimates of incidence of such effects, adjusted for the spontaneous occurrence of symptoms. The barbiturates, vigabatrin and topiramate show greater associations with the occurrence of depressive symptoms than other antiepileptic drugs, presenting in up to 10% of all patients, but even more so in susceptible patients. Data on zonisamide are scarce but it seems that mood disorders may occur in approximately 7% of patients who are receiving high dosages of this drug. In most cases, the use of monotherapy, with slow titration schedules, can significantly reduce the incidence of mood disorders. Tiagabine, levetiracetam and felbamate present an intermediate risk, with prevalence of depression of about 4% or lower. Phenytoin, ethosuximide, carbamazepine, oxcarbazepine, gabapentin, sodium valproate, pregabalin and lamotrigine are all associated with low risks for depression (<1%), and several of these antiepileptic drugs seem to have a positive effect on mood. Antiepileptic drugs can negatively affect mood and behaviour by different mechanisms: potentiation of GABA neurotransmission, folate deficiency, pharmacodynamic interactions with other antiepileptic drugs in polytherapy regimens, forced normalisation. Individuals with a personal or family history of depression should be carefully followed after initiation of therapy with a new antiepileptic drug, especially if structural brain abnormalities such as hippocampal sclerosis are present.

Effets psychiatriques : TPM et LEV



- ◆ Mula *et al*, *Epilepsia*. 2007
- ◆ Peu de différences entre TPM et LEV sur le type d'épilepsie
- ◆ Les effets psychiatriques sont plus fréquents avec le TPM
- ◆ Registre de 800 patients Purpose: To investigate the hypothesis that some patients with epilepsy are generally prone to develop psychiatric adverse events (PAEs) during antiepileptic drug (AED) therapy irrespective of the mechanism of action of the drugs. Methods: From a large case registry of patients prescribed topiramate (TPM) and levetiracetam (LEV), data of patients who had a trial with both drugs were analyzed. Demographic and clinical variables of those who developed PAEs with both drugs (group 1) were compared with those who did not (group 2). Subsequently, from the whole case registry, psychopathological features, demographic, and clinical variables of patients developing PAEs with TPM were compared with those of patients developing PAEs with LEV. Results: The case registry included over 800 patients. Among 108 patients having a trial with both drugs, we identified 9 patients in group 1 and 71 in group 2. Previous psychiatric history, family psychiatric history and history of febrile convulsions showed to be significant clinical correlates. Comparing patients who developed PAEs with LEV with those who developed PAEs with TPM, there were no differences in epilepsy related variables. Well-defined DSM-IV disorders were more frequent with TPM than with LEV. Seizure freedom was associated with psychosis. Conclusions: This study suggests that a subgroup of patients is generally prone to develop PAEs during AED therapy, despite different pharmacological properties of the AEDs. A particular clinical profile and relevant variables have been identified.