

CRITIQUE ET PRATIQUE FAIT ÉCOLE. DES RÉSIDENTS DE PREMIÈRE ANNÉE EN SPÉCIALITÉ DE L'UNIVERSITÉ LAVAL ONT RÉDIGÉ UN RÉSUMÉ CRITIQUE D'UN ARTICLE RÉCENT D'INTÉRÊT DANS LEUR DOMAINE. LE RESPONSABLE DU COURS D'APPRENTISSAGE DE LA LECTURE CRITIQUE, LE DR MICHEL CAUCHON, A INVITÉ DES CLINIENS ENSEIGNANTS EN SPÉCIALITÉ ET EN MÉDECINE FAMILIALE À COLLABORER À LA RÉVISION DE CE TRAVAIL DE SYNTHÈSE. QUELQUES-UNS DE CES TRAVAUX SERONT PUBLIÉS AU COURS DES PROCHAINES SEMAINES.

Épilepsie : lévétiracétam ou carbamazépine à libération contrôlée ?



robert.laforce-jr.1@ulaval.ca
marie-france.jutras.1@ulaval.ca



Neurologie

Article de référence

Brodie MJ, et coll. *Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. Neurology, février 2007; 68:402-8.*

Références

1. Ben-Menachem E, Falter U, for the European Levetiracetam Group. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. *Epilepsia*, octobre 2000; 41(10):1276-83.
2. Glauser TA, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et coll. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, juillet 2006; 47(7):1094-120.
3. Kwan P, Brodie MJ. Clinical trials of antiepileptic medications in newly diagnosed patients with epilepsy. *Neurology*, 10 juin 2003; 60(11 Suppl 4):S2-12.

RÉSUMÉ

Objectif

Démontrer la non-infériorité du lévétiracétam (LEV) par rapport à la carbamazépine à libération contrôlée (CBZ-LC) comme monothérapie de première intention pour traiter l'épilepsie nouvellement diagnostiquée.

Conception

Essai clinique randomisé à double insu avec groupe témoin actif.

Contexte

Étude multicentrique, soit 85 centres situés dans plus de 12 pays européens et en Afrique du Sud.

Participants

Patients âgés de 16 ans et plus ayant de l'épilepsie nouvellement diagnostiquée, c'est-à-dire au moins deux crises convulsives non provoquées au cours de la dernière année, dont une crise survenue dans les trois derniers mois. **Les crises convulsives devaient être partielles, partielles secondairement généralisées ou tonicocloniques généralisées sans origine focale claire.**

Ont été exclus : les patients présentant des pseudo-convulsions ou un électroencéphalogramme suggérant une épilepsie d'emblée généralisée idiopathique.

Interventions

Il y a eu 288 patients assignés au hasard au LEV alors que 291 ont reçu du CBZ-LC. Les médicaments à l'étude ont été ajustés sur une période de deux semaines afin d'atteindre une dose d'attaque de 500 mg deux fois par jour de LEV et de 200 mg deux fois par jour de CBZ-LC (niveau 1). Toutefois, les patients ayant expérimenté des convulsions pendant la période d'observation ont pu bénéficier d'une majoration graduelle de leur traitement, soit à des doses de 1000 mg deux fois par jour de LEV et de 400 mg deux fois par jour de CBZ-LC (niveau 2), ou encore de 1500 mg deux fois par jour de LEV et de 600 mg deux fois par jour de CBZ-LC si nécessaire (niveau 3).

Principales mesures de résultats

La principale mesure consistait à déterminer la proportion de patients qui demeuraient asymptomatiques à six mois sous traitement avec le LEV versus la CBZ-LC. Les mesures secondaires étaient : la proportion de patients asymptomatiques à un an, la proportion de patients asymptomatiques à six mois et à un an en fonction de la dose thérapeutique ainsi que la tolérance au médicament.

Résultats

Les résultats de l'analyse per protocole (PP) révèlent que 73,0 % (173/237) des patients du groupe LEV et 72,8 % (171/235) du groupe CBZ-LC n'ont pas fait de crises pendant au moins six mois à leur dernière dose évaluée. Cette différence correspond à 0,2 % (IC 95 % -7,7 % à 8,2 %), d'où une valeur supérieure à la limite de non-infériorité de -15 % établie dans le protocole de départ. **Des proportions similaires de patients dans les deux groupes n'ont pas eu de récidives de convulsions à six mois lorsqu'on considère l'analyse ITT (LEV 66,7 % [190/285] et CBZ-LC 66,7 % [194/291]).**

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes quant à l'absence de crises à un an pour la population tant PP (LEV 56,6 % et CBZ-LC 58,5 %) qu'ITT (LEV 49,8 % et CBZ-LC 53,3 %). Parmi tous les sujets ayant atteint une rémission à six mois, 80,1 % du groupe LEV et 85,4 % du groupe CBZ-LC l'ont obtenue grâce à la dose la plus faible (niveau 1). **Le taux d'abandons de l'étude en raison d'effets secondaires a été de 14,4 % pour le LEV et de 19,2 % pour la CBZ-LC, d'où une différence non statistiquement significative.**

Conclusion

Le lévétiracétam est démontré comme étant non inférieur à la carbamazépine à libération contrôlée comme monothérapie d'attaque de l'épilepsie nouvellement diagnostiquée.

COMMENTAIRE

Pertinence de l'étude

Le choix d'un anticonvulsivant en monothérapie d'attaque chez les patients avec un diagnostic récent d'épilepsie demeure un défi, d'autant plus que 30 % sont réfractaires aux traitements offerts. La pertinence de l'étude tient dans le fait qu'elle compare l'efficacité et la tolérabilité du LEV, une molécule agissant sur des mécanismes uniques, à ajustement rapide et à faible potentiel d'interactions médicamenteuses, avec le traitement habituel, soit la CBZ-LC.

Importance des résultats

Les résultats démontrent chez plus de 500 patients avec un diagnostic récent d'épilepsie (partielle ou généralisée avec foyer, ou tonicoclonique généralisée sans foyer) que le LEV n'est pas inférieur à la CBZ-LC en monothérapie d'attaque. Plus spécifiquement, 73,0 % des patients du groupe LEV versus 72,8 % du groupe CBZ-LC demeurent sans crises pendant au moins six mois, et l'on remarque des pourcentages également acceptables à un an, ce qui est cliniquement très intéressant. Autre point positif : la majorité des patients demeurent sans crises avec les doses les plus faibles. Cependant, plus de patients du groupe LEV ont nécessité des doses élevées (45 vs 24). Parmi ceux prenant des doses élevées, le LEV fut inefficace pour 31 vs 13 patients pour la CBZ-LC. Tel qu'attendu, la proportion de patients réfractaires à ces molécules s'avère identique (27 %) et est représentative de la population épileptique. Bien que le taux d'abandons lié aux effets secondaires soit plus faible pour le LEV que pour la CBZ-LC, cette différence n'est pas statistiquement significative, quoique le LEV occasionne significativement plus de dépression et d'insomnie. En somme, ces deux molécules sont fort intéressantes sur le plan clinique, et il faut savoir que leur profil d'effets secondaires diffère quelque peu.

Critique de la méthodologie

Cet essai clinique randomisé multicentrique en double aveugle avec groupes parallèles se conforme aux recommandations européennes en ce qui concerne les nouveaux anticonvulsivants qui souhaitent des études de non-infériorité, avec le désavantage inhérent de ne pouvoir déterminer quelle molécule pourrait être supérieure ou encore quel sous-groupe pourrait en bénéficier davantage. Les groupes comparés ont des caractéristiques semblables tant pour l'âge (moyenne de 39 ans), le genre, le groupe ethnique (> 92 % caucasiens), le nombre de crises dans la dernière année (4) et au cours des derniers trois mois (2), la durée de l'épilepsie (0,7 an), l'âge au diagnostic et le nombre de jours depuis la dernière crise (9), et, surtout, le type de crises. Le dosage d'attaque est adéquat, et le protocole en dose graduée reflète bien la réalité clinique et assure un traitement optimal pour chaque patient. L'absence de crises à six mois et à un an représente des mesures cliniquement pertinentes. La proportion de sujets qui ont fait l'objet d'une analyse est de 66,7 %, ce qui est un point faible de l'étude. L'observance du traitement a été mesurée à l'aide de dosages sanguins, et peu de sujets ont dévié du protocole. L'analyse des résultats selon l'intention de traitement procure des résultats identiques à celle des patients dans le protocole.

Mise en perspective selon l'état des connaissances

Selon les recommandations de traitement de l'épilepsie nouvellement diagnostiquée, la CBZ-LC demeure le premier choix en monothérapie d'attaque. Les résultats appuient les recherches antérieures qui montrent que la plupart des patients souffrant d'épilepsie réagissent à leur premier anticonvulsivant à dose faible. Pour ce qui est de l'utilisation du LEV en première ligne, cette étude ne permet pas de renverser ces recommandations puisqu'il s'agit d'un protocole de non-infériorité. Les résultats ne permettent pas de conclure que la molécule est supérieure au traitement habituel ou encore qu'un sous-groupe particulier pourrait en bénéficier davantage. Cependant, le LEV garde sa place en tant qu'adjuvant pour l'épilepsie partielle et secondairement généralisée.



Décision



Points forts



Points faibles

Tous les textes de Critique et pratique sur Internet

<http://machaon.fmed.ulaval.ca/medecine/ctep>



CONTRIBUTION À LA PRISE DE DÉCISION CLINIQUE

Les résultats indiquent que le LEV est aussi efficace (non inférieur) que la CBZ-LC en monothérapie d'attaque de l'épilepsie nouvellement diagnostiquée. Toutefois le LEV occasionne plus de dépression et d'insomnie, et a un coût plus élevé que la CBZ-LC, qui demeure l'agent de choix dans ce contexte.