La potentialisation des traitements des patients épileptiques ayant une comorbidité psychiatrique



**Introduction :**

Les troubles psychiatriques, notamment l'anxiété et la dépression, sont fréquemment observés chez les patients épileptiques, avec des taux de prévalence pouvant atteindre 50 % ou plus, surtout chez les patients atteints d'épilepsie réfractaire ou du lobe temporal. Une association entre épilepsie et troubles psychiatriques existe aussi chez les enfants. Les facteurs psychosociaux et les mécanismes pathogénétiques partagés entre ces deux conditions peuvent expliquer cette fréquence. La gestion thérapeutique nécessite une connaissance approfondie des médicaments, des interactions médicamenteuses et de l'adhérence au traitement, qui constitue souvent un problème majeur dans ces pathologies.

**Épidémiologie des troubles psychiatriques chez les patients atteints d'épilepsie**

Les troubles psychiatriques sont plus fréquents chez les patients épileptiques (PE) que dans la population générale, avec un risque multiplié par 2 à 5. Environ un tiers des PE présente un trouble psychiatrique au cours de sa vie, avec des prévalences élevées chez ceux atteints d'épilepsie réfractaire ou du lobe temporal. Les troubles dépressifs et anxieux sont les plus courants, et les femmes sont plus souvent touchées par la dépression. Ces troubles affectent négativement les fonctions cognitives et sociales des PWE, réduisant leur qualité de vie et entraînant une mauvaise réponse aux traitements. Les comorbidités psychiatriques sont également associées à une mortalité accrue, avec un risque de décès soudain dans environ 25 % des cas.

**Effets psychotropiques des médicaments antiepileptiques (MAE)**
Les MAE peuvent avoir des effets psychotropes bénéfiques ou indésirables sur l'humeur, le comportement ou la cognition, et il est essentiel de connaître ces propriétés pour optimiser le traitement des patients épileptiques avec comorbidités psychiatriques.
3.1. Effets positifs
Certains MAE, comme la carbamazépine, l’acide valproïque et la lamotrigine, ont des propriétés stabilisatrices de l’humeur et sont utilisés pour traiter les troubles bipolaires. La lamotrigine est particulièrement efficace pour prévenir les épisodes dépressifs récurrents. D'autres MAE, comme le gabapentin et la prégabaline, ont des effets anxiolytiques.
3.2. Effets négatifs
Les MAE peuvent entraîner des effets secondaires psychiatriques tels que la dépression, la psychose, des changements comportementaux et des troubles cognitifs. Ces effets sont plus fréquents chez les patients épileptiques que chez ceux traités pour d’autres affections.
3.2.1. Dépression et risque de suicide
Certains MAE, comme le phénobarbital, le primidone, et le topiramate, sont associés à des symptômes dépressifs. La FDA a averti d'un risque accru de comportements suicidaires sous certains MAE, bien que les études sur cette association donnent des résultats contradictoires.
3.2.2. Psychose et comportements agressifs
Des MAE de première génération, tels que le phénobarbital, sont associés à l’hyperactivité et à l’irritabilité, surtout chez les enfants. Certains MAE de deuxième génération, comme la lamotrigine et le topiramate, peuvent induire des psychoses et des comportements agressifs.
3.2.3. Cognition
Tous les MAE peuvent affecter négativement les performances cognitives, avec des impacts sur l’attention, la mémoire, et le langage. Lamotrigine, levetiracetam et lacosamide semblent causer moins de troubles cognitifs que d’autres MAE comme le topiramate ou le phénobarbital.

**Effets des psychotropes sur l'activation des crises**
Le risque de survenue de crises induites par les médicaments psychotropes a été reconnu au milieu du 20e siècle avec l'introduction des antidépresseurs et des antipsychotiques.
Certains antidépresseurs, tels que la maprotiline, la clomipramine et l’amitriptyline, sont associés à un risque de crises dépendant de la dose, surtout à des doses élevées. Le bupropion immédiat présente également un risque dose-dépendant.
Parmi les antipsychotiques, la clozapine a le plus grand risque de crises, avec des taux qui augmentent avec les doses supérieures à 300 mg/jour. D'autres antipsychotiques comme l'olanzapine et la quétiapine ont un risque plus faible mais restent associés à des crises.
Des études ont confirmé une incidence accrue de crises pour certains médicaments psychotropes, dont la clozapine, l’olanzapine, la quétiapine, et le bupropion. Cependant, les résultats des recherches varient, avec des études montrant peu ou pas d’effet sur la fréquence des crises pour les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et des antipsychotiques de première et deuxième génération.
Une étude prospective sur des adolescents a révélé que des antidépresseurs, notamment le bupropion, citalopram et des antidépresseurs tricycliques, étaient les médicaments les plus courants responsables de crises induites par des overdoses.
Dans les modèles expérimentaux, des médicaments comme la fluoxétine et la duloxétine ont montré des effets variés sur les crises, avec la fluoxétine augmentant les absences et la duloxétine réduisant les crises spontanées.
Les mécanismes expliquant l’effet facilitateur des crises par les médicaments psychotropes incluent leur influence sur l'équilibre GABAergique-glutamatergique et d'autres neurotransmetteurs.
En conclusion, bien que certains médicaments psychotropes comme la clozapine et le bupropion soient associés à un risque accru de crises, la majorité des médicaments à faibles doses thérapeutiques ne modifient pas le seuil de déclenchement des crises.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**Les interactions médicamenteuses (IM) entre les médicaments antiépileptiques (MAE) et les psychotropes sont un aspect clinique important dans le traitement des patients épileptiques avec des troubles psychiatriques comorbides. Ces IM se divisent en pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD). Les interactions PK les plus significatives surviennent principalement au niveau du métabolisme, impliquant les enzymes du cytochrome P450 (CYP) et, dans une moindre mesure, le système UGT. Par exemple, certains MAE anciens comme la carbamazépine et le phénytoïne induisent des enzymes et peuvent réduire l'efficacité de certains antidépresseurs et antipsychotiques. Les MAE plus récents, comme l'oxcarbazépine, ont un potentiel inducteur limité. En revanche, l’acide valproïque inhibe plusieurs enzymes et peut interagir avec certains psychotropes.
Les interactions PD sont moins étudiées et se produisent au niveau des récepteurs ou par modification d’autres mécanismes physiologiques. Ces interactions peuvent être additifs, synergétiques ou antagonistes, entraînant des effets bénéfiques ou nuisibles. Certaines combinaisons, comme les MAE et les antidépresseurs, peuvent réduire l’efficacité de ces derniers ou augmenter le risque d’effets secondaires, tels que la sédation, la prise de poids ou des troubles métaboliques. Par ailleurs, des interactions graves peuvent se produire, par exemple entre la carbamazépine et la clozapine, augmentant le risque d'agranulocytose. La surveillance thérapeutique des médicaments peut aider à prévenir ces interactions.

**LE PROBLÈME COMPLEXE DE LA NON-ADHÉRENCE AU TRAITEMENT**

La non-adherence au traitement est une cause bien connue de l'inefficacité thérapeutique, en particulier dans les maladies chroniques. Chez les patients épileptiques (PWE), les taux de non-adhérence varient de 30 à 60 %, entraînant un mauvais contrôle des crises et une diminution de la qualité de vie. Ce problème est également fréquent chez les patients souffrant de troubles psychiatriques, avec des taux de non-compliance dépassant 50 % pour des maladies comme la dépression majeure et la schizophrénie. Les raisons incluent la peur des effets secondaires, les difficultés du régime, ou des relations médecin-patient inadéquates. Des stratégies multifactorielles, telles que l'éducation du patient et l'utilisation de formulations à action prolongée, peuvent améliorer l'adhérence au traitement.

**CONCLUSION**
Les troubles psychiatriques coexistent chez environ 30-50 % des patients épileptiques (PWE), avec un risque accru de 2 à 5 fois par rapport à la population générale. Le traitement des comorbidités psychiatriques et de l’épilepsie est complexe, nécessitant une connaissance approfondie des profils pharmacologiques des médicaments. Certains ASMs peuvent stabiliser l’humeur ou être anxiolytiques, mais d'autres peuvent provoquer des troubles psychiatriques. L'adhérence au traitement et les interactions médicamenteuses doivent également être prises en compte pour optimiser les résultats cliniques.

**Dr Salehddine Zineb**

**CHU Souss-Massa Agadir**

**Janvier 2025**