

Direction des bibliothèques

AVIS

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

**Évaluation de l'efficacité et établissement du dosage
thérapeutique de l'anticonvulsivant Lévétiracétam
dans une population pédiatrique épileptique**

Par
Patricia Giroux

Centre de recherche, Hôpital Sainte-Justine
Département de physiologie
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des Études Supérieures
En vue de l'obtention du grade de maîtrise
En Sciences Neurologiques

Novembre, 2007

©, Patricia Giroux, 2007
Université de Montréal
Faculté des études supérieures



Ce mémoire intitulé :

**Évaluation de l'efficacité et établissement du dosage thérapeutique de
l'anticonvulsivant Lévétiracétam dans une population pédiatrique épileptique.**

Présenté par :
Patricia Giroux

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

John-Francis Kalaska
Président-rapporteur

Dr Lionel Carmant
Directeur de recherche

Dr Yves Théorêt
Membre du jury

Résumé:

Le lévétiracétam (LEV) est un anticonvulsivant approuvé au Canada depuis 2003 dans le traitement des épilepsies partielles réfractaires. Le présent projet a pour but de déterminer les concentrations plasmatiques de LEV et d'évaluer l'efficacité de celui-ci dans le traitement des différentes formes d'épilepsies rencontrées au sein d'une population pédiatrique, ainsi que d'en répertorier les effets secondaires. Nous avons également voulu déterminer l'existence d'une corrélation entre le taux plasmatique du LEV et son efficacité. Nous avons recruté 69 enfants âgés de 2.75 à 20 ans sous prescription de LEV (actuellement ou antérieurement), et atteints d'épilepsie partielle ou généralisée. Cinquante et un patients (74%) ont répondu favorablement au LEV avec une réduction des crises de 50% ou plus. Parmi ces patients, 16 ont connu une disparition complète des crises. Seulement 18 sujets (26%) ont montré une réduction des crises inférieure à 50%. Des effets indésirables ont été rencontrés chez 19 enfants, les plus fréquents étant la somnolence (n = 8), les troubles comportementaux (n = 5), l'augmentation des crises (n = 3), ainsi que les maux de tête (n = 2). Sept patients ont dû arrêter le traitement à cause de ces effets non-souhaités. Un échantillon sanguin a été prélevé chez 37 patients. La moyenne des concentrations plasmatiques (CP) du LEV était de 27.44 ± 3 µg/ml. Aucune association n'a été trouvée entre la CP et le type d'épilepsie, ni de différence significative entre les moyennes des CP des 4 groupes d'efficacité (0-24, 25-49, 50-74, 75-100%). Ces résultats démontrent que le LEV est un anticonvulsivant à large spectre, efficace et tolérable, dans la population pédiatrique.

Mots clés: *épilepsie réfractaire, enfants, lévétiracétam, efficacité, effets secondaires, concentration plasmatique, dosage thérapeutique.*

Abstract:

Levetiracetam (LEV) is a novel anticonvulsant drug approved in Canada since 2003 for the treatment of partial refractory epilepsy in children over 4 years. The objective of our study was to determine the LEV plasma concentration and evaluate its efficacy and tolerability in children with refractory – partial or generalized – epilepsies. We also decided to determine the existence of a correlation between LEV plasma rate and its efficacy. We used a drug monitoring method to correlate plasma LEV concentrations with its efficacy. We recruited 69 children (30 females and 39 males aged 2.75 to 20 years old) treated with LEV (previously or currently). Fifty one patients (74%) responded to LEV with a reduction of seizure frequency of at least 50%. Sixteen of them (23% of the global population) became seizure free. Only 18 patients (26%) showed a seizure reduction of less than 50%. Nineteen children experienced adverse events; the more common being drowsiness in 8, worsened behaviour in 5, headaches in 2 and increased seizures in 3. Seven patients stopped medication due to these adverse events. The LEV plasma concentration was measured in 37 patients. The mean LEV plasma concentration (PC) was 27.44 ± 3 $\mu\text{g/ml}$. No association was found between PC and epilepsy type and there was no significant difference in the mean LEV PC of each efficacy group (0-24, 25-49, 50-74, 75-100%). Taken together, the results show that LEV is an effective and tolerable anticonvulsant drug with a large spectrum of action, in the treatment of partial and generalized epilepsies in the pediatric population.

Key words: *refractory epilepsy, childhood, levetiracetam, efficacy, adverse events, therapeutic drug monitoring, plasma concentration.*

Table des matières

Identification du jury	ii
Résumé	iii
Abstract	iv
Table des matières	v
Liste des tableaux	viii
Liste des figures	ix
Liste des abréviations	x
Remerciements	xi

Chapitre 1 : Introduction : L'épilepsie

1.1 Définitions	1
1.2 Impact psycho-social	3
1.3 Impact économique	3
1.4 Traitements	4
1.5 But de l'étude	5

Chapitre 2 : Recension de littérature : Lévétiracétam

2.1 Caractéristiques du LEV	7
2.2 Physiopathologie	8
2.3 Génétique des épilepsies	10
2.4 Études précliniques et modèles animaux	
2.4.1 Pénétration du LEV dans le cerveau	12
2.4.2 Propriétés du LEV selon les modèles	
2.4.2.1 Description du statut épileptique et du kindling	13
2.4.2.2 SE et kindling	14
2.4.3 Tolérance au LEV	15
2.4.4 Implication des neuropeptides	15
2.5 Pharmacologie du LEV	
2.5.1 Mode d'action	16
2.5.2 Profil pharmacocinétique clinique	17
2.5.3 Interactions médicamenteuses	18
2.5.4 Relation pharmacocinétique et pharmacodynamique	19
2.6 Efficacité	
2.6.1 En monothérapie	20
2.6.2 Comme traitement adjuvant	21
2.6.3 Cas particulier: retard mental et efficacité	22
2.7 Effets indésirables	23

Chapitre 3 : Objectifs de l'étude	25
--	-----------

Chapitre 4 : Méthodologie	26
4.1 Volet clinique	
4.1.1 Sélection des patients	26
4.1.2 Collecte des données	26
4.2 Volet pharmacologique	
4.2.1 Sélection des patients	27
4.2.2 Recrutement des patients	27
4.2.3 HPLC-UV	
4.2.3.1 Système HPLC-UV	27
4.2.3.2 Échantillons de calibration	28
4.2.3.3 Contrôle de qualité	28
4.2.3.4 Préparation d'échantillons	29
4.2.3.5 Conditions chromatographiques	29
4.3 Analyses statistiques	30
 Chapitre 5 : Article	
5.1 Introduction	33
5.2 Materials and methods	
5.2.1 Clinical section	35
5.2.2 Pharmacological section	
5.2.2.1 Recruitment	35
5.2.2.2 Instrumentation	35
5.2.2.3 Calibration sample	36
5.2.2.4 Quality control samples	36
5.2.2.5 Sample preparation	36
5.2.2.6 Chromatographic conditions	37
5.2.3 Statistical analysis	38
5.3 Results	
5.3.1 Clinical section	
5.3.1.1 Study population	39
5.3.1.2 LEV efficacy	39
5.3.1.3 Safety	40
5.3.2 Pharmacology	
5.3.2.1 Pharmacological population	40
5.3.2.2 LEV absorption	41
5.3.2.3 LEV efficacy	42
5.3.2.4 Categories of LEV efficacy in relation with dose and plasma concentration	42
5.3.2.5 Relation between LEV PC and LEV intake	42
5.4 Discussion	
5.4.1 Studied sample	44

5.4.2 LEV efficacy	
5.4.2.1 Rate of response	44
5.4.2.2 Non-responders rate	46
5.4.2.3 Influence of different parameters on LEV efficacy	46
5.4.3 Safety	47
5.4.4 Therapeutic monitoring of LEV	49
5.4.4.1 Parameters influencing LEV plasma concentrations	50
5.4.5 Limitations of the study	51
5.4.6 Conclusions	51
5.5 Figures and tables	52
5.6 References	63
Chapitre 6 : Discussion générale	67
Chapitre 7 : Références	75
Annexe : Formulaire d'informations et de consentement	

Liste des tableaux

Tableau 1a: Exemple de médicaments antiépileptiques et leur niveau thérapeutique.....	5
Tableau I: Épilepsies idiopathiques et symptomatiques à hérédité mendélienne (Chromosomes, gène, mutations, références)	12
Table 1: Characteristics of patients studied	52
Table 2: Characteristics of patients dosed	53
Table 3: LEV plasma concentrations in different groups ($\mu\text{g/ml}$).....	54

Liste des figures

Figure 1a: Structure (gauche à droite) du cycle pyrrolidone, GABA, Lévéti racétam, métabolite inactif et Piracétam	7
Figure 2a: Facteurs cellulaires et moléculaires impliqués dans les mécanismes des décharges interictales et des crises épileptiques	10
Figure 3a: Structure membranaire et vésiculaire de la protéine SV2A.....	17
Figure 4a: Chromatogramme de plasma humain (naïf ou enrichi de lévéti racétam) et d'un patient sous lévéti racétam (65.2 mg/kg/jour). Les astérisques indiquent les pics de lévéti racétam.....	30
Figure 1: Impact of levetiracetam on seizure frequency	55
Figure 2: Impact of levetiracetam on seizure frequency according to epilepsy types	56
Figure 3: LEV - induced adverse events	57
Figure 4: Correlation between LEV plasma concentration and (A) the prescribed dose and (B) time. (n = 37)	58
Figure 5: Plasma concentration in patients suffering from partial and Generalized epilepsy	59
Figure 6: LEV efficacy for 37 epileptic children	60
Figure 7: LEV efficacy compared to the plasma concentration	61
Figure 8: Relationship between LEV plasma concentration and LEV dose, according to the time between the last LEV intake and patient's blood sampling	62

Liste des abréviations

AED, MAE : Antiepileptic drug, médicament antiépileptique

BDNF : Facteur neurotrophique dérivé du cerveau, brain-derived neurotrophic factor

CP, PC : Concentration plasmatique, plasma concentration

C_{\max} : Concentration maximale

CSWS : Pointes et ondes continues pendant le sommeil léger, continuous spikes and waves during slow sleep

EEG: Électroencéphalogramme

GABA : Acide gamma-aminobutyrique

HPLC-UV: Chromatographie liquide à haute performance avec détection par ultraviolets, high performance liquid chromatography with ultraviolet detection

hPTZ: Test de pentylentetrazol à fortes doses, high dose pentylentetrazol

LEV : Lévétiracétam

LICL : Ligue Internationale Contre L'épilepsie

MES: Électrochocs à intensité maximale, maximal electroshocks

MRP : Protéines résistantes aux médicaments, multidrug resistance protein

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

NPY : Neuropeptide Y

Pgp : P-glycoprotéine

SE: Statut épileptique

SER: Rat spontanément épileptique, spontaneously epileptic rat

SNC: Système nerveux central

SNV : Stimulation du nerf vague

T_{\max} : Temps auquel la concentration d'une substance atteint sa valeur maximale

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à exprimer ma reconnaissance envers mon directeur de maîtrise, Dr Lionel Carmant, neurologue à l'Hôpital Sainte-Justine et professeur agrégé en pédiatrie à Faculté de Médecine de l'Université de Montréal, pour son accueil et son appui tout au long de ma maîtrise. Elle est également redevable pour le Dr Yves Théorêt, chercheur adjoint au Département de Pharmacologie de la Faculté de Médecine, pour sa patience et temps consacré à ma formation ainsi que l'encouragement qu'il m'a transmis.

Je tiens à remercier l'apport des neurologues du Service de Neurologie de l'Hôpital Sainte-Justine à Montréal pour la sélection des patients inclus dans l'étude. Un merci particulier aux techniciens du laboratoire de pharmacologie pour m'avoir guidée dans l'apprentissage de la méthode de HPLC-UV. Je voudrais par ailleurs remercier tous les enfants et leurs parents pour leur collaboration et l'intérêt particulier qu'ils ont manifesté pour l'étude. De plus, je tiens à remercier Dr Milagros Salas-Prato, Coordinatrice des projets cliniques à l'Hôpital Sainte-Justine de Montréal, pour avoir répondu à toutes mes questions concernant l'établissement du protocole et la méthodologie clinique tout au long du projet. Je tiens aussi à remercier sincèrement mon copain, Baptiste Lacoste, pour son aide précieuse et son support quotidien.

Pour terminer, j'aimerais remercier tous les membres du laboratoire sur les Maladies du Cerveau du Centre de Recherche de l'Hôpital Sainte-Justine de Montréal, pour leur soutien, de loin ou de près, à la réalisation de ce projet.

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION : L'ÉPILEPSIE

1.1 Définitions

L'épilepsie, syndrome neurologique ayant pour origine une dysfonction de l'excitabilité neuronale dans le système nerveux central (SNC), se manifeste sous forme de crises dont les caractéristiques et la fréquence varient d'un individu à l'autre. L'ensemble des syndromes épileptiques touche environ 1% de la population canadienne, avec une incidence de 15 500 nouveaux cas par année sur une population totale d'environ 32 millions d'habitants.

L'épilepsie peut survenir à n'importe quel moment de la vie. Cependant, 30% des nouveaux cas surviennent au cours de la petite enfance et de l'adolescence. Les personnes âgées de plus de 65 ans font partie d'un autre groupe particulièrement touché par l'épilepsie (Statistiques Épilepsie Canada, 2005).

Trois grands types de syndromes épileptiques sont groupés selon leur cause: **idiopathiques** (aucune cause suspectée sauf celle d'une prédisposition héréditaire), **symptomatiques** (conséquence d'une maladie/lésion connue ou suspectée), et **cryptogéniques** (syndrome épileptique présumé symptomatique mais dont la cause demeure cachée); ce dernier type semble se retirer peu à peu de la classification moderne, car avec les moyens diagnostiques actuels, il est possible d'identifier la cause probable de pratiquement toutes les crises. Il existe d'autres facteurs pouvant déclencher des crises épileptiques isolées, tels qu'une forte fièvre (convulsions fébriles), un traumatisme crânien, ou un manque d'oxygène. Cependant, ces crises ne sont pas nécessairement signe absolu d'un trouble épileptique.

La classification des épilepsies peut aussi être faite selon les manifestations. On distingue ainsi: (1) l'épilepsie **partielle**, caractérisée par des crises provoquées par des décharges électriques dans une partie restreinte du cerveau, et (2) l'épilepsie **généralisée**, caractérisée par des crises touchant l'ensemble du cerveau. Les crises partielles se présentent sous forme simple ou complexe et sont composées de manifestations sensorielles ou motrices, de crises gélastiques, hémicloniques ou secondairement généralisées. Les crises généralisées se présentent sous forme d'absences, de crises tonico-cloniques, myocloniques, atoniques et de spasmes. Il existe aussi plusieurs types de crises dites prolongées; ces crises sont partielles ou généralisées, et sont qualifiées par le terme de « statut épileptique » qui correspond à une série de crises répétées entre lesquelles la personne ne reprend pas connaissance (définitions établies par la Ligue Internationale Contre L'épilepsie, LICE).

Selon la LICE, il existe une multitude d'autres syndromes épileptiques, classés selon la localisation cérébrale du foyer, les manifestations et leurs conséquences; les plus communs d'entre eux sont les épilepsies rolandiques bénignes (crises caractérisées par une paresthésie, sensation spontanée anormale, mais non douloureuse, et une activité tonique ou clonique de la partie inférieure du visage), les spasmes infantiles, les convulsions fébriles (convulsions déclenchées par la fièvre chez un nourrisson ou un enfant), les épilepsies réflexes, juvéniles, temporales ou frontales, ainsi que les syndromes de Lennox-Gastaut et de Landau-Kleffner.

1.2 Impact psycho-social

Au cours de leur vie, les jeunes adultes atteints d'épilepsie font face à certaines barrières sociales: se faire des amis, obtenir un travail, détenir ou obtenir un permis de conduire, gérer l'estime de soi, l'anxiété, ainsi que faire face aux effets secondaires de leur médication (Lee et coll., 2005).

Une étude récente effectuée en Ontario a montré que, comparativement aux sujets sains, les jeunes épileptiques de 13 à 25 ans sont davantage susceptibles de développer un trouble de l'humeur comme l'anxiété ou la dépression (Shafer, 2002). Certains jeunes rapportent aussi que l'aspect le plus difficile est la stigmatisation de leur maladie par les autres. L'étude révèle ainsi que la qualité de vie des sujets épileptiques est plus directement affectée par leur fonctionnement psycho-social que par l'aspect physique de la maladie. Le Docteur Alan Lowe, du département de psychiatrie de l'Hôpital de Toronto, révèle que la dépression est le trouble psychiatrique le plus répandu chez les personnes épileptiques, avec un taux de prévalence estimé à 42% (Lowe, 2003). En plus de gêner la vie quotidienne, la dépression provoque de sérieuses conséquences, telles qu'une augmentation de la fréquence et une diminution de la maîtrise des crises suite au manque de sommeil, au stress émotionnel ou à la négligence du régime médicamenteux.

1.3 Impact économique

Les maladies neurologiques sont souvent difficiles voire impossible à guérir; la plupart s'aggravent avec le temps, et les patients souffrent souvent de perte de fonctions très invalidantes. Ceci représente un fardeau pour le patient et sa famille, mais aussi un poids économique majeur pour la société. L'épilepsie fait partie des 11

maladies neurologiques les plus fréquentes qui coûtent environ 9 milliards de \$ par année au Canada (Brazeau, 2007). Les coûts directs (soins hospitaliers, salaires des médecins, prix des médicaments) et indirects (pertes dues aux invalidités à long terme ou la mortalité prématurée) engendrés par l'épilepsie chaque année représentent respectivement 99 560 000\$ (4% des coûts directs totaux) et 698 090 000\$ (10.7% des coûts indirects totaux).

1.4 Traitements

Les médicaments privilégiés dans le traitement de l'épilepsie sont dits **anticonvulsivants**: qui préviennent l'occurrence des crises. Cependant la recherche actuelle dans ce domaine vise à développer des molécules dites **antiépileptogènes**, qui empêcheraient ou retarderaient le développement des crises suite à une première insulte (ex: trauma, statut épileptique, AVC). Ce type de médicaments préviendrait l'épileptogénèse, processus par lequel l'activité cérébrale est altérée (prédisposant un cerveau normal à la survenue de crises récurrentes spontanées). Le médicament idéal serait donc une substance « antiépileptique » qui préviendrait totalement l'épilepsie. Bien que le terme soit continuellement utilisé, aucun médicament à ce jour n'est connu pour prévenir l'épilepsie (Hai-Dun et coll., 2005). Cela dit au Canada, les traitements médicamenteux échouent chez le tiers des patients qui souffrent d'épilepsie dite réfractaire. Parmi ces patients non-répondants, certains peuvent subir une chirurgie avec stimulation du nerf vague (SNV). Dans le but de mieux contrôler les crises, un générateur, similaire au stimulateur cardiaque, implanté dans la paroi thoracique et relié au nerf vague gauche, envoie des décharges électriques dans le nerf vague qui diminuent la fréquence et l'intensité des crises. Ce procédé, associé au

traitement médicamenteux, est utilisé dans le monde entier pour tous les types d'épilepsie et de crises, et ce à tous les âges. Une étude récente indique d'ailleurs que la SNV est une thérapie alternative efficace et sécuritaire pour les épilepsies pédiatriques réfractaires (You et coll., 2007).

1.5 But de l'étude

Pour optimiser la réponse médicamenteuse et clinique d'un patient épileptique, il est nécessaire d'effectuer régulièrement un dosage sanguin de certains anticonvulsivants (Lancelin, 2007). La concentration plasmatique du médicament doit alors se situer dans les limites d'une **concentration thérapeutique** prédéterminée qui a pour but d'optimiser l'utilisation du médicament, en favorisant ses propriétés bénéfiques tout en réduisant ses effets indésirables. Bien que les niveaux thérapeutiques d'anciens anticonvulsivants soient déjà déterminés, dans le but d'éviter des intoxications ou une faible compliance, ceux de la nouvelle génération d'anticonvulsivants, comme le Lévétiracétam (LEV) étudié ici, ne sont pas tous établis.

Tableau Ia : Exemples de médicaments antiépileptiques et leur niveau thérapeutique

Médicament antiépileptique	Niveaux thérapeutiques
Carbamazépine	4 -10 µg/ml (Levy et Kerr, 1988)
Phénobarbital	15 – 40 µg/ml (Bismuth et alii, 1987)
Clonazepam	0.01 – 0.08 µg/ml (Louter et coll., 1997)
Clobazam	0.01 – 0.6 µg/ml (Louter et coll., 1997)

Le présent ouvrage a pour objectif d'évaluer l'efficacité du LEV dans différents types d'épilepsies chez l'enfant, ainsi que de répertorier les effets indésirables rencontrés suite à la prise du médicament. La détermination des concentrations plasmatiques de ce médicament, ainsi que l'analyse de la corrélation entre celles-ci et l'efficacité, nous permettront d'optimiser son utilisation auprès des enfants épileptiques afin de mieux contrôler leurs crises.

CHAPITRE 2 : RECENSION DE LA LITTÉRATURE : LÉVÉTIRACÉTAM

2.1 Caractéristiques du LEV

Le LEV est un agent anticonvulsivant commercialisé sous le nom KEPPRA[®] et approuvé depuis mars 2003 au Canada. C'est un énantiomère dont la structure est similaire à celle du piracétam, connu depuis 1970 et commercialisé sous le nom de NOOTROPYL[®]. Ce type de structures comporte un cycle pyrrolidone, équivalent à du GABA cyclisé (Fig. 1a).

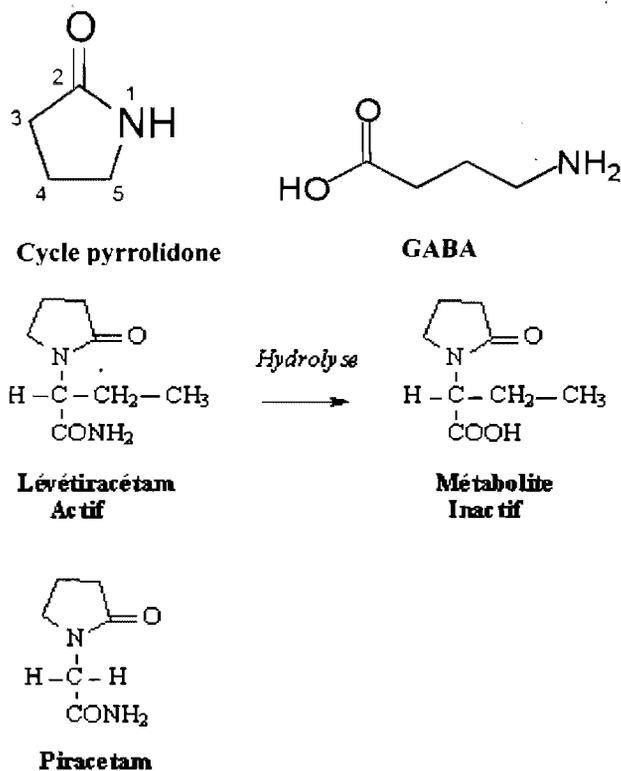


Figure 1a : Structure (gauche à droite) du cycle pyrrolidone, GABA, Lévétiracétam actif, métabolite inactif (ucb L057) et Piracétam.

Le LEV est connu comme traitement adjuvant (traitement administré en plus du traitement principal) pour traiter les épilepsies partielles réfractaires chez les enfants âgés de plus de 4 ans. Cependant, certaines études récentes suggèrent

également son efficacité dans les épilepsies généralisées (tiré de la monographie UCB Pharma).

2.2 Physiopathologie

Il existe plusieurs mécanismes responsables de l'épileptogénèse qui modifient l'équilibre cérébral à plusieurs niveaux (revue de Baldy-Moulinier et Crespel, 2001). Au niveau cellulaire, le potentiel de membrane est altéré par un dysfonctionnement des canaux ioniques voltage-dépendants (VD), modifiant ainsi la décharge du neurone. Au niveau des circuits de neurones, on observe un déséquilibre entre les systèmes inhibiteurs GABAergiques et les systèmes excitateurs glutamatergiques, ainsi qu'une possible altération des systèmes modulateurs. Au niveau du tissu cérébral, il existe aussi une atteinte de l'environnement périneural (Fig. 2a).

L'implication des canaux ioniques VD a été mise en évidence par des études mutationnelles visant certains gènes codant pour des sous-unités protéiques de canaux potassiques, sodiques ou nicotiques (Yan et coll., 2007). Plusieurs mutations y ont été découvertes et associées à différents types de syndromes épileptiques.

L'altération du système GABAergique peut être fonctionnelle et affecter une ou plusieurs étapes de la neurotransmission GABAergique comme la synthèse, la libération ou la recapture du GABA (Fujiwara-Tsukamoto et coll., 2007). L'altération de ce système peut aussi être structurelle, correspondant par exemple à la perte d'interneurones GABAergiques.

L'atteinte du système glutamatergique est souvent liée à une hyperstimulation, aussi d'origine fonctionnelle ou structurelle (Alexander et Godwin, 2006). En effet, lorsque la transmission de glutamate devient excessive, elle engendre des décharges

épileptiformes (ex: sous forme de pointes ou de pointes-ondes sur l'EEG) et favorise l'hypersynchronisation de celles-ci, aboutissant à une crise d'épilepsie. Il a été démontré que cet excès de transmission glutamatergique pourrait être dû à l'augmentation anormale de la synthèse et de la libération de glutamate, ainsi qu'à l'augmentation pathologique du nombre de récepteurs du glutamate (AMPA, kaïnate, NMDA et métabotropiques) et/ou à une modification structurelle de ceux-ci.

Plusieurs neuromodulateurs (ex : BDNF et le neuropeptide Y) peuvent agir de façon directe ou indirecte sur l'équilibre des systèmes inhibiteurs et excitateurs pour modifier l'excitabilité et la synchronisation des décharges électriques des réseaux neuronaux (Husum et coll., 2004; Cardile et coll., 2003).

Enfin, l'environnement périneural, qui est sous l'influence du système vasculaire, de la glie et du liquide céphalo-rachidien (LCR) peut aussi subir l'altération d'un ou plusieurs de ces éléments et contribuer au déclenchement, à la maintenance ou à l'arrêt des crises épileptiques (Bjørnsen et coll., 2007).

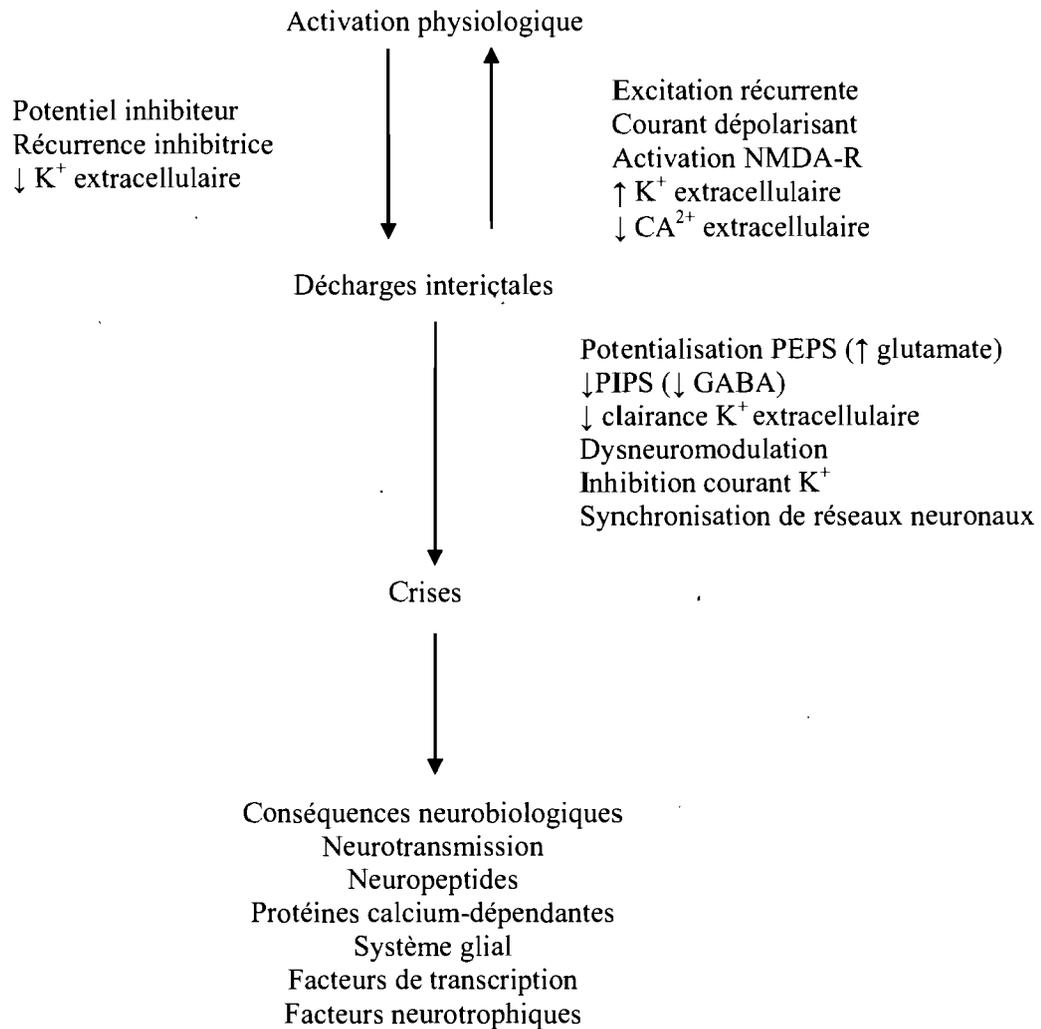


Figure 2a: Facteurs cellulaires et moléculaires impliqués dans les mécanismes des décharges interictales et des crises épileptiques. *Tirée et modifiée de Baldy-Moulinier et Crespel, 2001.*

2.3 Génétique des épilepsies

Plusieurs laboratoires se consacrent à l'étude des gènes impliqués dans différents syndromes épileptique et accumulent des données indispensables à une meilleure compréhension des causes de la maladie. Cela pourrait permettre de poser un diagnostic plus précoce et, dans un but ultime, de prévenir l'apparition de la

maladie auprès des personnes génétiquement prédisposées (Malafosse et Moulard, 2002).

Dans les épilepsies symptomatiques, les produits des gènes identifiés sont multiples et ont un rôle connu dans le développement cérébral et la survie neuronale. Les épilepsies idiopathiques appartiennent au groupe des channelopathies, ensemble des maladies liées au dysfonctionnement des canaux ioniques membranaires. Il existe les épilepsies à hérédité mendélienne, causées par une mutation dans un seul gène. Seule l'analyse familiale de la maladie peut permettre d'envisager une telle hérédité et ainsi en préciser le mode de transmission (dominante ou récessive; autosomique ou liée au chromosome X). Parmi les épilepsies idiopathiques à hérédité mendélienne, il existe une hétérogénéité génétique et clinique. Au sein de l'hétérogénéité génétique, on peut distinguer une hétérogénéité allélique, avec des mutations différentes sur un même gène, et une hétérogénéité non-allélique, avec des mutations de gènes différents. L'hétérogénéité clinique illustre le fait que tous les patients porteurs d'une mutation sur un même gène ne présentent pas tous les mêmes signes cliniques.

Il existe aussi les épilepsies à hérédité dite complexe où l'on suppose la combinaison de plusieurs gènes, ou la combinaison de facteurs génétiques et non-génétiques. Bien qu'il existe plusieurs patients atteints de ce type d'épilepsie, aucune avancée significative n'est à signaler dans ce domaine. L'hypothèse d'hérédité « complexe » décrit un groupe d'épilepsie constitué de plusieurs sous-types génétiques, correspondant chacun à un mode de transmission mendélien particulier.

Bien que de nombreux gènes et mutations responsables de syndromes épileptiques spécifiques aient été découverts au cours des dernières années,

l'implication précise de ceux-ci et leur influence sur les différents syndromes épileptiques restent à découvrir (exemples tableau I).

Tableau I Épilepsies idiopathiques et symptomatiques à hérédité mendélienne (Chromosomes, gène, mutations, références)

Syndrome épileptique	Chromosome	Gène	Mutations	Référence
Épilepsie généralisée avec convulsions fébriles	2q24	SCN1A	Thr875Met Arg1648His	Escayg et al., 2000
Épilepsie partielle à foyer variable	22q11-q12	inconnu	inconnue	Xiong et al., 1999
Épilepsie partielle autosomale dominante avec symptomatologie auditive	10q24	inconnu	inconnue	Michelucci et al., 2000 Winawer et al., 2000
Épilepsie généralisée avec retard mental	X	ARTX	C324T	Guerrini et al., 2000

tiré et modifié de Malafosse et Moulard, 2001.

2.4 Études précliniques et modèles animaux

2.4.1 Pénétration du LEV dans le cerveau

Comparativement aux autres médicaments antiépileptiques (MAEs), le LEV possède un profil pharmacologique unique le dotant d'une efficacité thérapeutique favorable (Leppik, 2002). Son efficacité supérieure dans le traitement des épilepsies réfractaires pourrait provenir de sa grande capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE), pénétration qui n'est pas affectée par des transporteurs multidrogues comme la P-glycoprotéine (Pgp) ou certains membres de la famille des protéines de résistance aux drogues (MRPs) (Silverman, 1999). Ces transporteurs ATP-dépendants, situés dans la membrane des cellules endothéliales formant les capillaires cérébraux, servent de mécanisme défensif limitant l'accumulation de

toxines, de xénobiotiques, et de drogues dans le cerveau. Contrairement au LEV, plusieurs MAEs semblent être des substrats des MRPs. En effet, la surexpression ou l'inhibition des MRPs influencerait le passage de ces MAEs à travers la BHE, et par le fait même, leur efficacité (Sisodiya, 2003). Une autre étude effectuée en 2004 montre que la concentration de LEV dans le fluide extracellulaire et le cortex cérébral n'est pas modifiée par l'inhibition de la Pgp ou des MRPs, contrairement à la concentration d'autres MAEs témoins (Potschka et coll., 2004). Aussi, il a été montré que, chez le rat traité au LEV, le médicament était retrouvé dans l'hippocampe et le cortex frontal, suggérant une large distribution du LEV dans le cerveau (Tong et Patsalos, 2001).

2.4.2 Propriétés du LEV selon les modèles

2.4.2.1 Description du statut épileptique et du 'kindling'

L'induction du statut épileptique (SE) et du 'kindling' représentent deux paradigmes utilisés chez le rongeur dans l'évaluation pré-clinique de médicaments antiépileptiques.

Le terme SE définit une crise de longue durée, de plus de 30 minutes (DeLorenzo et coll., 1999). Expérimentalement, le SE peut être induit par des expositions systémiques aiguës à certains agents épileptogènes, tels que les drogues bloquant l'inhibition GABAergique ou facilitant la transmission excitatrice glutamatergique et cholinergique. Le SE peut être utilisé pour tester les propriétés de médicaments antiépileptiques en examinant leurs effets sur la pathologie neuronale induite, et sur l'expression des crises spontanées.

Le modèle du 'kindling' – ou *embrasement limbique* – consiste à exposer l'animal à des stimuli répétés sub-convulsivants, qui éventuellement induiront des crises (Löscher et coll., 1999). Tout d'abord, les stimuli électriques provoquent des décharges de courte durée produites par des bouffées neuronales synchronisées au site de la stimulation (système limbique : amygdale, hippocampe). Chaque stimulation additionnelle induira des décharges de plus en plus longues, et ceci en incorporant des régions cérébrales plus larges (avec implication plus rapide du système limbique). Les crises comportementales subséquentes deviennent plus complexes et plus longues relativement à la fréquence des stimuli. Lorsque l'animal est complètement 'kindled', c'est-à-dire lorsque le phénomène convulsivant est permanent, les médicaments potentiellement antiépileptiques peuvent alors être administrés et les effets sur le comportement et les crises mesurés. Ce modèle a permis de démontrer que certains médicaments antiépileptiques pourraient agir en bloquant l'étendue des décharges neuronales synchronisées ou en prévenant la formation de foyers secondaires (Löscher et coll., 1998).

2.4.2.2 SE et 'kindling'

Après une induction du SE par la pilocarpine, il a été démontré que le LEV atténue la mort cellulaire et l'accroissement de l'excitabilité dans l'hippocampe (Zhou et coll., 2007). Suite à ces observations, le LEV a été considéré comme une drogue antiépileptogène (pouvant prévenir le développement de crises subséquentes à un premier SE) avec un effet neuroprotecteur probable (Löscher and Honack, 1993; Gower et coll., 1998; Klitgaard et coll., 1998; Zhou et coll., 2007).

Le LEV a aussi plusieurs effets sur le 'kindling', dont (1) l'augmentation du seuil de déclenchement des décharges induites et des crises secondairement généralisées, (2) la diminution de la sévérité des crises, (3) la diminution de l'étendue de celles-ci, et (4) la suppression du développement du 'kindling' même après la fin du traitement (Klitgaard et Pitkänen, 2003).

2.4.3 Tolérance au LEV

La tolérance correspond à la diminution progressive de la sensibilité d'un individu aux effets d'une drogue, après une administration continue. Elle ne doit pas être confondue avec la « résistance aux médicaments », ainsi que de la « dose maximale tolérée ».

En s'intéressant à l'épilepsie temporale des 'kindled rats', Löscher et Honack (2000) ont remarqué une diminution de la sévérité et la durée des crises après le début du traitement au LEV et une perte considérable de l'efficacité du LEV suite à un traitement chronique. Cette perte d'efficacité n'était pas due à une altération du catabolisme du LEV, mais plutôt au développement d'une tolérance *fonctionnelle* (en référence aux mécanismes biologiques d'installation de cette tolérance).

2.4.4 Implication des neuropeptides

Le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) et le neuropeptide Y (NPY) sont des modulateurs centraux impliqués dans l'activité épileptique, et sont soumis à une certaine plasticité durant l'épileptogénèse (modèle du 'kindling'; Poulsen et coll., 2002). Une étude parue en 2004 a investigué la régulation de ces facteurs, ainsi que des récepteurs Y1, Y2 et Y5 dans l'hippocampe de rats témoins ou

'kindled', tous prétraités au LEV (Husum et coll., 2004). Les résultats démontrent que les effets du prétraitement au LEV dans le processus du 'kindling' sont associés à une augmentation de l'ARNm du BDNF et du NPY, ainsi qu'à une diminution de l'expression des récepteurs Y1 et Y5. S'intéressant ensuite à l'atteinte du système NPY dans la dépression, cette étude montre aussi qu'une forte dose de LEV (40 mg/kg i.p.) réduit significativement le temps d'immobilité des rats dans le test de nage forcée, apportant ainsi la première preuve expérimentale du profil antidépresseur du LEV – bien qu'un cas clinique fût publié en 2002, où le LEV réduisait les symptômes chez un patient souffrant de manies aiguës (Golberg et Burdick, 2002).

2.5 Pharmacologie du LEV

2.5.1 Mode d'action

Jusqu'à récemment, le mode d'action du LEV était encore méconnu. On sait aujourd'hui qu'il ne possède pas d'affinité pour les récepteurs des benzodiazépines, de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), de la glycine, ni pour les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) du glutamate (tiré de la monographie UCB Pharma). Il n'agit pas non plus directement au niveau des sites de recapture de neurotransmetteurs ni au niveau de systèmes à seconds messagers (ex: Klitgaard et coll., 1998; Margineanu et Klitgaard, 2003). En outre, un site de liaison du LEV a récemment été découvert sur les protéines vésiculaires de type SV2A (une isoforme des glycoprotéines membranaires SV2, figure 3a) (Lynch et coll., 2004).

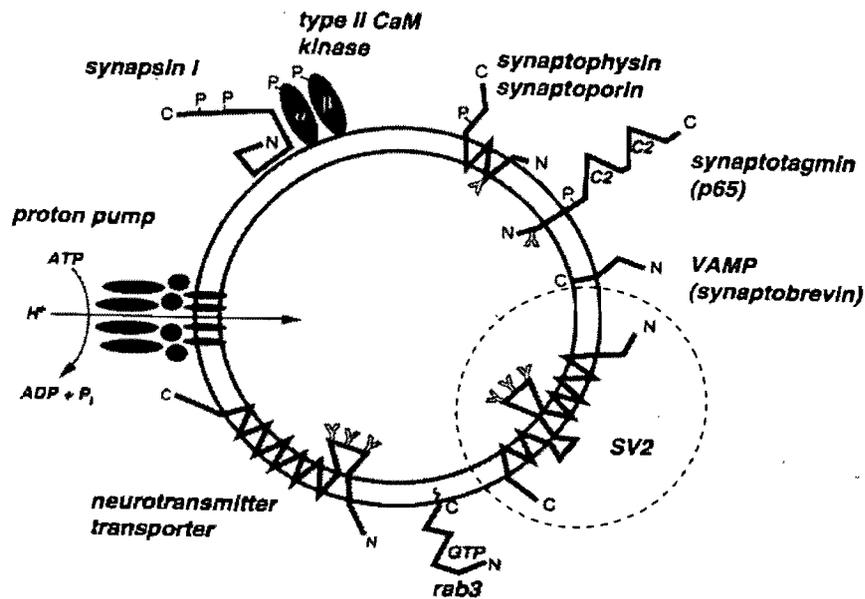


Figure 3a : Structure membranaire et vésiculaire de la protéine SV2A.

Par le biais de cette liaison, le LEV diminuerait l'excitabilité glutamatergique et préviendrait sélectivement l'hypersynchronisation des décharges épileptiformes (Landmark, 2007). Toutefois, tous les sites d'actions énumérés ci-dessus pourraient être influencés de façon indirecte par la liaison du LEV aux protéines SV2A (Grunewald, 2005).

2.5.2 Profil pharmacocinétique clinique

Le LEV est complètement et rapidement absorbé après son administration par voie orale. Sa pharmacocinétique est linéaire et indépendante du temps. Le pic de concentration plasmatique survient environ une heure après l'administration.

La biodisponibilité de 100% du LEV n'est pas affectée par la prise de nourriture, bien que celle-ci diminue la C_{max} de 20% et retarde le T_{max} d'environ une

1h30. De plus, aucune liaison aux protéines plasmatiques n'a été démontrée (Patsalos, 2000 & 2004).

Les études portées sur le rat indiquent que le LEV traverse rapidement la barrière hémato-encéphalique pour envahir le compartiment extracellulaire et le liquide céphalorachidien (Tong & Patsalos, 1997; Doheny et coll., 1999).

La demi-vie se situe entre 6 et 8 heures chez les adultes, entre 5 et 7 heures chez les enfants, et entre 10 et 11 heures chez les personnes âgées (Patsalos, 2000; 2004). Soixante-six pourcent de la dose est éliminée par excrétion rénale. La voie métabolique majeure (24% de la dose) survient par hydrolyse enzymatique du groupe acétamide, voie indépendante du cytochrome P450. Les métabolites excrétés par le rein n'ont pas d'activité pharmacologique.

2.5.3 Interactions médicamenteuses

Récemment, certaines études ont démontré chez l'adulte que la co-médication (associée avec des MAEs ou autres classes de médicaments) a une influence négligeable sur la concentration plasmatique du LEV (Franzoni et coll., 2007; Otoul et coll., 2007). Par le fait même, comme le LEV ne se lie pas aux protéines plasmatiques et n'affecte pas d'enzyme hépatique, les interactions médicamenteuses semblent improbables (Radtke, 2001; Glauser et coll., 2002).

Par contre, lorsque la co-médication (MAEs) induit le métabolisme du cytochrome P450, la concentration plasmatique de LEV est très légèrement diminuée; mais sachant que les différences observées ne sont pas significatives, toutes les études viennent à la conclusion que l'ajustement de la dose de LEV n'est pas

nécessaire par rapport à la co-médication prescrite (May et coll., 2003; Perucca et coll., 2003; Contin et coll., 2004).

2.5.4 Relation pharmacocinétique et pharmacodynamique

Une variation de la concentration plasmatique de LEV de 35 à 120 $\mu\text{mol/L}$ (8-26 $\mu\text{g/ml}$) a été rapportée chez des patients ayant reçu des doses thérapeutiques allant de 1000 à 3000 mg/jour (Johannessen et coll., 2003; Johannessen et Tomson, 2005). N'ayant aucune autre information disponible sur les patients, telle l'âge, le sexe, le type d'épilepsie et de crises, la co-médication, ainsi que les effets secondaires, il est difficile d'évaluer l'impact clinique de ces valeurs. Cependant, une étude récente effectuée auprès de 69 patients âgés de 13 à 78 ans – traités avec un ou plusieurs MAEs et souffrant d'épilepsie partielle réfractaire – a mis en évidence un seuil de concentration plasmatique de LEV (11 $\mu\text{g/ml}$) auquel les patients montraient une réponse thérapeutique optimale (Lancelin et coll., 2007), avec une concentration plasmatique moyenne de 11.7 $\mu\text{g/ml}$ et un écart de 1.1-33.5 $\mu\text{g/ml}$ (n = 69).

Sachant que la relation entre les concentrations plasmatiques et la réponse clinique du LEV n'a jamais été évaluée dans la population pédiatrique épileptique, celle-ci se doit d'être éventuellement déterminée.

2.6 Efficacité

L'efficacité d'un anticonvulsivant correspond à la diminution de la fréquence des crises suite à la prise de celui-ci. L'efficacité varie beaucoup en fonction du type de crises et d'épilepsie. Les enfants épileptiques forment en effet un groupe hétérogène, en fonction des caractéristiques du trouble neurologique et de ses

conséquences; il devient alors difficile d'établir des critères fixes d'efficacité thérapeutique.

En général, les patients ayant arrêté le traitement suite à un manque d'efficacité thérapeutique représentent une faible proportion (< 25%) comparativement aux cas pour lesquels le LEV est efficace (Herranz et coll., 2003; Coppola et coll., 2004; Koukkari et Guarino, 2004; Lambrechts et coll., 2006).

Cette efficacité du LEV varie selon le mode de traitement, soit en monothérapie ou comme traitement adjuvant :

2.6.1 En monothérapie

Une étude récente réalisée sur 21 enfants (5 à 12 ans, 15 garçons, 6 filles) atteints de crises rolandiques bénignes et traités en monothérapie par du LEV (1000-2500 mg/jour), montre qu'après un suivi de 12 mois, 100% des patients ont connu une réduction de crises de plus de 50%, ou une disparition complète des crises. Des effets indésirables, tels que la somnolence et l'irritabilité, sont survenus dans 9.5% des cas (Verrotti et coll., 2007). Une étude similaire, mais concernant des enfants nouvellement diagnostiqués (5 à 13 ans, 11 garçons, 10 filles), montre que 19 patients traités avec du LEV en monothérapie ont connu une disparition complète des crises, soit le taux le plus élevé observé dans la littérature (90%); des effets secondaires tels que la perte d'appétit et des maux de tête sont survenus dans 14% des cas (Coppola et coll., 2006).

Lagae L. et son équipe ont démontré que le LEV était aussi efficace pour les crises partielles que pour les crises généralisées, avec des doses de 12 à 62 mg/kg/jour (Lagae et coll., 2005). De plus, une médiane de réduction des crises de

60% a été observée dans 81% des cas. Les effets indésirables les plus souvent rencontrés dans cette étude étaient la somnolence (7.5%) et l'agressivité (5%), et semblaient être dépendants de la dose. Les auteurs soulèvent le fait que les effets secondaires sont moins fréquents lorsque le LEV est pris en monothérapie.

L'ensemble de ces études sur l'efficacité du LEV semble démontrer que celui-ci est un anticonvulsivant efficace et à large spectre, possédant un profil favorable de tolérance.

2.6.2 Comme traitement adjuvant

Le LEV est un anticonvulsivant recommandé comme traitement adjuvant pour traiter les épilepsies partielles réfractaires. Plusieurs études ont aussi démontré son efficacité dans les épilepsies réfractaires généralisées, avec une réduction des crises supérieure à 50% (Lagae et coll., 2003; Coppola et coll., 2004; Koukkari et Guarino, 2004; Grosso et coll., 2005; Grunewald, 2005; Lagae et coll., 2005; Herranz et coll., 2006; Neuwirth et coll., 2006). De plus, des patients atteints d'autres syndromes épileptiques, tels que le syndrome Lennox-Gastaut ou le syndrome Landau-Kleffner, ont participé à des études d'évaluation sur l'efficacité du LEV qui apportent des résultats positifs en faveur de cet anticonvulsivant (De Los Reyes et coll., 2004; Kossoff et coll., 2003).

Les travaux de recherche clinique soulèvent souvent l'efficacité du LEV dans les épilepsies partielles et généralisées. Cependant, certaines études décrivent la variabilité de l'efficacité du LEV selon le type de crise et l'hétérogénéité de l'échantillon. Chez les enfants, il est mentionné que le LEV possède un large spectre d'efficacité pour les crises partielles, atoniques, tonico-cloniques, les absences

typiques, et les crises myocloniques (Lagae et coll., 2003; De Los Reyes et coll., 2004; Grunewald, 2005). Toutefois, une étude a démontré que le LEV semblait moins efficace pour diminuer les crises myocloniques (Tan et Appleton, 2004).

2.6.3 Cas particulier: retard mental et efficacité

Les crises d'épilepsie survenant en bas âge provoquent souvent des effets irréversibles sur le développement cérébral, avec parfois comme conséquence un retard mental. Certaines études effectuées en Hongrie et en Allemagne révèlent que le retard mental est associé à une faible réponse au LEV, ainsi qu'à une augmentation des effets secondaires qu'il induit (Opp et coll., 2005; Neuwirth et coll., 2006). Cependant, une étude réalisée sur des enfants épileptiques présentant une détérioration cognitivo-comportementale, ainsi que des décharges de pointes-ondes pendant le sommeil lent (CSWS), suggère une efficacité du LEV chez certains patients à la fois sur l'EEG, le comportement et la fonction cognitive (Aeby et coll., 2005). Une autre étude effectuée chez 14 patients épileptiques avec retard mental montre que l'appétit, la vigilance, le comportement et la fréquence des crises sont améliorés par la prise de LEV, et stipule que le LEV améliore le contrôle des crises dans la majorité des patients avec un retard mental et pourrait même améliorer leur qualité de vie (Kelly et coll., 2004). Il serait donc nécessaire d'approfondir l'étude d'une possible corrélation entre le retard mental et l'efficacité du LEV dans les populations pédiatriques épileptiques, et ce afin d'améliorer la prise en charge des patients concernés.

2.7 Effets indésirables

Lorsqu'on parle de l'efficacité d'un anticonvulsivant, on doit aussi aborder les effets non souhaités qu'il provoque. Lorsqu'un médicament est bien toléré, il provoque des effets secondaires tolérables ou négligeables face à son efficacité (indice thérapeutique élevé). Que le LEV soit pris en monothérapie ou comme traitement adjuvant, les effets secondaires sont habituellement les mêmes, d'intensité faible à modérée, bien que moins fréquents en monothérapie (Lagae et coll., 2005). Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont la somnolence, les changements d'humeur (irritabilité et agressivité), et les maux de tête (Coppola et coll., 2004; Koukkari et Guarino, 2004; Abou-Khalil, 2005; Lagae et coll., 2005; Opp et coll., 2005; Bauer et coll., 2006; Coppola et coll., 2006; Lambrechts et coll., 2006; Neuwirth et coll., 2006; Verrotti et coll., 2007). Les effets indésirables tels que l'agressivité et l'irritabilité surviennent souvent chez les sujets ayant un historique de problèmes comportementaux, comme les enfants hyperactifs ou présentant des problèmes psychiatriques (Ben-Menachem et Gilland, 2003; Briggs et Fench, 2004; Abou-Khalil, 2005; Vigevano, 2005).

Chez certains patients, le LEV peut provoquer une augmentation des crises qui peut être enrayerée par l'ajustement de la dose. Lorsque cet ajustement ne provoque aucune amélioration, le médecin arrête le traitement (Nakken et coll., 2003; Vigevano et coll., 2005).

De manière générale, les études démontrent que les effets non-souhaités les plus communs sont dépendants de la dose, et qu'un ajustement de celle-ci peut les enrayer (Koukkari, 2004; Lagae, 2005). Ces effets dus à la prise de LEV sont donc

qualifiés de tolérables, et peuvent être résolus soit dans le temps en continuant la même dose, soit en diminuant la dose ou en arrêtant le traitement lorsque les effets sont trop sévères.

CHAPITRE 3 : OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Ce projet s'articule autour de deux parties complémentaires, soit un volet rétrospectif clinique et un volet prospectif pharmacologique. L'objectif général de l'étude consiste à déterminer l'efficacité et établir le dosage thérapeutique de l'anticonvulsivant lévétiracétam au sein d'une population pédiatrique souffrant d'épilepsie partielle et généralisée.

Le volet rétrospectif a pour objectif d'évaluer l'efficacité du LEV 1) en déterminant le pourcentage de réduction des crises suite à la prise de LEV pour chaque patient, 2) en évaluant l'influence de certains facteurs démographiques et médicaux et 3) en répertoriant les effets secondaires induits par la prise du médicament.

Le volet prospectif a pour but de corréler la concentration plasmatique du LEV avec son efficacité. Cette information rendra possible la détermination d'un dosage thérapeutique permettant d'optimiser le contrôle des crises épileptiques par l'usage du LEV.

CHAPITRE 4 : MÉTHODOLOGIE

4.1 Volet clinique

4.1.1 Sélection des patients

La sélection des patients a été effectuée par les neurologues du service de neurologie de l'Hôpital Sainte-Justine, selon les critères suivants: patients âgés de 20 ans et moins, ayant reçu un diagnostic d'épilepsie après une deuxième crise et sous prescription de LEV depuis au moins 6 mois ou l'ayant déjà été pendant au moins 6 mois.

4.1.2 Collecte de données

Les indicateurs démographiques et médicaux suivants ont été collectés dans les dossiers médicaux des patients inclus dans l'étude:

- âge, sexe, et date du diagnostique;
- type d'épilepsie, type de crises;
- fréquence des crises avant et après la prise de LEV;
- pourcentage de réduction des crises (efficacité);
- médicaments antiépileptiques antérieurs et actuels avec leur dose;
- autre type de médicaments prescrits et leur dose;
- antécédents médicaux (prénataux, périnataux et post-nataux);
- antécédents familiaux d'épilepsie;
- occurrence de convulsions fébriles;
- effets indésirables suite à la prise de LEV;
- trouvaillles encéphalographiques et radiologiques;

4.2 Volet pharmacologique

4.2.1 Sélection des patients

Les critères de sélection sont les mêmes que pour le volet clinique. Cependant, les patients devaient être sous prescription de LEV depuis au moins 6 mois lors du prélèvement sanguin.

4.2.2 Recrutement des patients

Le recrutement des patients, suite à leur sélection par les neurologues, a été effectué par approche directe des patients et des parents. Le protocole de l'étude leur a été expliqué et un formulaire de consentement leur a été donné. Suite à leur accord, un prélèvement sanguin, de 2 à 3 ml prélevés dans des tubes EDTA, a été effectué auprès des enfants par les technologues médicaux du Centre de prélèvement du CHU Ste-Justine. Les échantillons plasmatiques ont ensuite été décantés, centrifugés et conservés à -80 °C pour par la suite être analysés en laboratoire par chromatographie liquide à haute performance avec détection par ultraviolets (HPLC-UV).

4.2.3 HPLC-UV

4.2.3.1 Système HPLC

La méthode est inspirée de celle décrite en détails par Martens-Lobenhoffer et Bode-Böger (2005). En bref, une technique HPLC-UV est utilisée pour déterminer la concentration plasmatique du LEV à partir de prélèvements sanguins. Le système chromatographique de la compagnie Agilent Technologie (série 1050) comprend un injecteur automatique, un détecteur à longueurs d'ondes variables, une pompe quaternaire, un compartiment contrôlant la température de la colonne, et un dégazeur

(série 1100). La séparation chromatographique des échantillons est effectuée sur une colonne analytique Thermo Hypercarb (compagnie Thermo Electron Corporation) 150 mm X 4.6 mm (grosseur des particules: 5 μm) protégée par un pré-filtre. Les tracés chromatographiques sont analysés par le logiciel ChemStation Agilent Version 9.01.

4.2.3.2 Échantillons de calibration

La solution de travail a été préparée en dissolvant 10 mg de lévétiracétam (200 mg obtenus par UCB: Bruxelles, Belgique) dans 50 ml d'eau. En enrichissant du plasma humain exempt de médicament avec la solution de travail, et en effectuant une dilution sériée, nous avons obtenu des échantillons de calibration allant de 100 à 0.781 $\mu\text{g/ml}$; cette étendue couvre les concentrations de LEV attendues dans les échantillons des patients. Une régression linéaire a été effectuée à partir des données chromatographiques, permettant ainsi l'extrapolation de la concentration de LEV contenue dans chaque échantillon de patients.

4.2.3.3 Contrôles de qualité

Des contrôles de qualité ont été effectués en préparant des solutions contenant du plasma naïf (exempt de LEV) et de la solution de travail à des concentrations de 0.781, 6.25 et 50 $\mu\text{g/ml}$ (éventail de concentrations représentatif des valeurs de la courbe de calibration). Ces solutions contrôles serviront de référence pour s'assurer de l'exactitude des concentrations des échantillons de calibration.

4.2.3.4 Préparation d'échantillons

À partir des échantillons plasmatiques de patients et de calibration, 200 μ l ont été mélangés à 20 μ l de HClO_4 1.65M (Fisher Scientific, ON, Canada) et agités au vortex pendant 10 sec. Un ajout de 10 μ l de HClO_4 à 70% au mélange est effectué afin de précipiter les protéines avant une autre agitation de 10 sec au vortex. Un ajout de 200 μ l de cyclohexane (Fisher Scientific, ON, Canada) à tous les échantillons est effectué afin d'extraire les composés susceptibles d'interférer avec l'analyse. Tous les échantillons sont par la suite agités au vortex et centrifugés à 15 850 x g pendant 30 sec. Le cyclohexane est ensuite aspiré, la phase aqueuse d'environ 100 μ l est retirée, transférée dans fioles de 200 μ l (C4010-630P, National Scientific company, TN, USA) et 50 μ l de cette phase sont injectés dans le système HPLC.

4.2.3.5 Conditions chromatographiques

La séparation du LEV est accomplie par gradient de phase mobile, composée d'un solvant A: acétonitrile (Fisher scientific, ON, Canada) et d'un solvant B: 0,423% de H_3PO_4 (2.5 ml H_3PO_4 à 85% dans 500 ml d'eau) (Fisher Scientific, ON, Canada). Le ratio du solvant A débute à 5%, augmente en 5 min à 30%, puis 1 min plus tard le ratio est augmenté à 100% pendant 6 min pour éluer fortement les substances retenues sur la colonne. Le débit de la phase mobile est de 1 ml/min et la température de la colonne est ajustée à 35° C. Après chaque séquence, une période de 4 min de ré-équilibration est nécessaire pour ramener le gradient à son niveau de départ. La détection du LEV s'effectue à 205 nm avec un temps de rétention du LEV de $4.45 \pm 10\%$ min. Le pourcentage de récupération du LEV était de $93.39\% \pm 1.86$ (n = 15): pourcentage obtenu en comparant la hauteur du pic représentant un

échantillon de plasma humain enrichi avec du LEV avec la hauteur du pic représentant un échantillon d'eau et de LEV, supposant que ce dernier représente une extraction théorique de 100%.

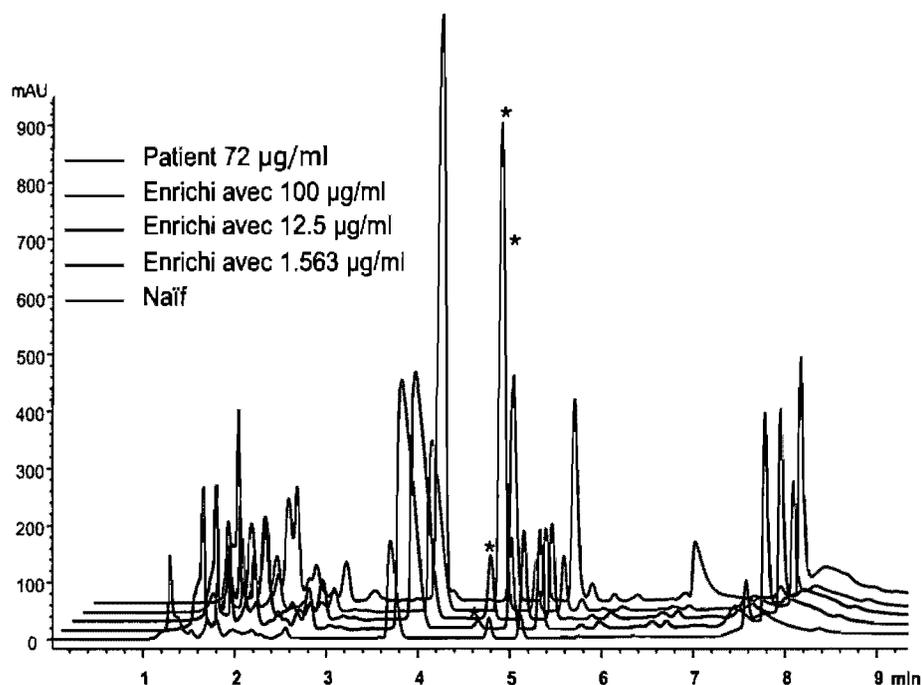


Figure 4a: Chromatogramme de plasma humain (naïf ou enrichi de lévétiracétam) et d'un patient sous lévétiracétam (65.2 mg/kg/jour). Les astérisques indiquent les pics de lévétiracétam

4.3 Analyses statistiques

Les données ont été analysées avec les logiciels de statistiques SPSS Version 14.0 et Graph Pad Prism 4 Version 4.03. Les valeurs moyennes sont exprimées avec leur erreur standard (\pm SEM). Toutes les comparaisons statistiques ont été effectuées par le test exact de Fisher, le test du χ^2 , ou le test t de Student. Des régressions

linéaires ont été réalisées afin de corréler la concentration plasmatique de LEV de chaque patient avec la dose quotidienne, avec le temps entre le prélèvement sanguin et la dernière dose de LEV, avec le poids, le genre et l'âge. Une ANOVA à une variable a été effectuée pour comparer la moyenne de concentration plasmatique de LEV (variable indépendante) dans chaque groupe d'efficacité (variable dépendante). Finalement, une comparaison des courbes de temps (entre le prélèvement sanguin et la dernière dose de LEV) en fonction de la concentration plasmatique et la dose de LEV a été effectuée par le test de l'égalité des pentes. $p < 0.05$ a été choisi comme seuil de significativité.

CHAPITRE 5: ARTICLE

**THERAPEUTIC DRUG MONITORING OF LEVETIRACETAM:
CORRELATION BETWEEN PLASMA CONCENTRATION AND
EFFICACY IN CHILDREN WITH REFRACTORY GENERALIZED OR
PARTIAL EPILEPSY**

Patricia GIROUX, Milagros SALAS-PRATO, Yves THEORET
AND Lionel CARMANT

Service de neurologie et département de Pharmacologie du Centre de recherche, CHU
Sainte-Justine et Département de physiologie, Sciences neurologiques, Faculté de
Médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada, H3C 3J7

LEV efficacy in epileptic children

(19 text pages, 11 figures and tables)

(Words in manuscript: 4233 and in introduction: 501)

Correspondence: Lionel Carmant MD.
CHU Sainte-Justine
3175 Côte-Ste-Catherine
Montréal, Québec
H3T 1C5, Canada

Tel: [information retirée /
information withdrawn]
Fax: [information retirée /
information withdrawn]
E mail: [information retirée / information withdrawn]

Key words: refractory epilepsy, childhood, levetiracetam, efficacy, adverse events,
therapeutic drug monitoring, plasma concentration

5.1 INTRODUCTION

In 2003, six Canadians out of 1000 (0.6%) were suffering from active epilepsy, and 15,500 new cases were diagnosed in a population of about 32,000,000 people. Thirty percent (30%) of those new cases were children or adolescents. A third suffered from refractory epilepsy, meaning that their seizures were not controlled because of a resistance to traditional antiepileptic drugs (e.g. valproic acid, carbamazepine, clonazepam) (Epilepsy Canada).

Levetiracetam (LEV, Keppra[®], UCB, Belgium, [S]- α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide), one of the latest antiepileptic drugs (AED) approved in Canada (March 2003), is increasingly used as an add-on therapy in the treatment of partial seizures in children over 4 years old that are refractory to traditional AEDs. It is an enantiopure molecule, the R isomer being inactive. Its structure which includes a pyrrolidone cycle resembles that of piracetam. Its efficacy in generalized epilepsy has already been evaluated (Lagae et al., 2003; Coppola et al., 2004; Koukkari and Guarino EJ., 2004; Grosso et al., 2005; Grunewald, 2005; Lagae et al., 2005; Herranz et al., 2006; Neuwirth et al., 2006).

Many therapies coexist today in the field of epilepsy including a variety of molecules with different targets. But epilepsy itself is characterized by a great diversity (types and symptoms), and a good proportion of the therapies available today have some very inconvenient side effects such as visual field impairment, depression, medullar aplasia, and hepatitis (e.g. Perucca, 2006).

LEV pharmacokinetic and clinical profiles comprise characteristics of an ideal AED: (1) a high biodisponibility, (2) a rapid achievement of steady-state

concentrations, (3) linear and time-invariant kinetics, (4) very weak binding to proteins, (5) minimal metabolism, and (6) tolerable side effects adjustable with dose (Patsalos, 2000). LEV's specific mechanism of action has not yet been clearly described, though it has been recognized to be different from traditional AEDs. For example, a recent study showed that synaptic vesicular proteins (SV2A) have binding sites for LEV (Lynch et al., 2004; Gillard et al., 2006). Moreover, several other published works demonstrate that LEV does not have an affinity for benzodiazepine-associated receptors, GABA, glycin, reuptake sites, nor for second messenger systems (e.g Klitgaard et al., 1998; Margineanu and Klitgaard, 2003).

Despite the growing amount of clinical data concerning LEV, the pharmacoresistant pediatric population has been less studied, as in several fields, than the adult one. Moreover, LEV is a very recently approved molecule in Canada and in Europe (Bauer, 2006). It is thus necessary to develop our knowledge about LEV therapy in the pediatric population. It would be important to study its efficacy, possible side effects, optimal therapeutic dose and in a more general context, to add this molecule to the commonly prescribed AEDs in Canada, in order to better control childhood seizures.

With this perspective in mind, we assessed the therapeutic efficiency of this novel AED in a population of 69 epileptic children. We calculated the percentage in seizure reduction, listed the side effects and studied the correlation between LEV plasma concentration and efficacy in the treatment of various types of childhood epilepsies.

5.2 MATERIALS AND METHODS

5.2.1 Clinical section

All patients were followed by neurologists at our epilepsy clinic were aged from 2.75 to 20 years old and treated with LEV for at least 6 months. Their medical charts were analyzed and demographical as well as clinical data were collected such as: age, age at diagnosis, gender, epilepsy and seizure types, seizure frequency before and after LEV intake, AEDs currently and previously taken, methylphenidate intake (Ritalin®), adverse events caused by LEV intake, occurrence of febrile seizure, past epilepsy history and encephalographic (EEG) as well as radiological results.

5.2.2 Pharmacological section

5.2.2.1 Recruitment

Patients were recruited by direct approach after their inclusion. The study protocol was explained to their parents and a consent form was signed. When parents gave their agreement, a blood sample of 2 to 3 ml in EDTA tubes was taken from the patients by medical technologists in CHU Ste-Justine. The plasma samples were then settled centrifugated and preserved at -80 °C to after be analysed in laboratory using high performance liquid chromatography by ultraviolet detection (HPLC-UV).

5.2.2.2 Instrumentation

This method has already been described by Martens-Lobenhoffer and Bode-Böger (2005). In brief, the HPLC system consists of an Agilent 1050 (Agilent Technologie company) which includes an automatic sampler, a variable wavelength

detector, a quaternary pump, a thermostatted column compartment, and a degasser (series 1100). The chromatographic separation of the analyte is done on a Thermo Hypercarb (Thermo Electron Company) 150 mm x 4.6 mm analytical column (5 μ m particle size) protected by a pre-filter. Data were collected and analyzed using an Agilent ChemStation software package, version 9.01.

5.2.2.3 Calibration samples

A LEV stock solution was prepared by dissolving 10 mg of LEV (200 mg provided by UCB: Brussels, Belgium) in 50 ml of water. By spiking drug free human plasma with working solution, calibration samples from 100 to 0.781 μ g/ml were obtained. This calibration range covered the therapeutic concentration of LEV in patient samples. A linear regression was done from chromatographic data, allowed us to extrapolate LEV concentration in each patient sample.

5.2.2.4 Quality control samples

Quality control samples were prepared using a mixture of LEV stock solution and drug free human plasma in three concentrations levels with target values of 0.781, 6.25 and 50 μ g/ml.

5.2.2.5 Sample preparation

From a plasma sample (patient, calibration, blank or quality control), 200 μ l were mixed with 20 μ l of 1.65 M HClO₄ (Fisher Scientific, ON, Canada), 10 μ l of 70% HClO₄ (both for maximal protein precipitation) and 200 μ l of cyclohexane

(Fisher Scientific, ON, Canada) to extract interferences. The samples were vortexed 10 sec between each addition. When the mixture was completed, the precipitated proteins were separated by centrifugation at 15 850 x g for 30 sec. Cyclohexane was aspirated and 100 µl from the clear aqueous phase were transferred into autosampler vials containing microliter inserts (C4010-630P, National Scientific company, TN, USA), and forwarded to the HPLC system.

5.2.2.6 Chromatographic conditions

After injection of 50 µl of the prepared sample into the HPLC system, the separation of LEV was accomplished by gradient elution. Solvent A consisted of 0.423% H₃PO₄ (5 ml H₃PO₄ 85% in 1L water) (Fisher Scientific, ON, Canada) and solvent B of acetonitrile (Fisher Scientific, ON, Canada). The gradient ratio of solvent B started at 5%, raised in 5 min to 30% and finally to 100% for 6 min in order to elute strongly retained substances on the column. After each run, a re-equilibration phase of 4 min was necessary to obtain the starting gradient elution. The flow rate was 1 ml/min and the column temperature was 35° C. The wavelength LEV detection was done at 205 nm with a retention time of 4.45 ± 0.10 min under the described conditions. The extraction recovery of LEV was found to be 93.39% ± 1.86 (n = 15, LEV peak height from spiked human plasma extracts compared with water containing LEV concentration, supposing that this sample represents 100% theoretical extraction yield)

5.2.3 Statistical analysis

Data processing and analysis were performed with SPSS Version 14.0 and Graph Pad Prism 4 Version 4.03. All statistical comparisons used exact Fisher tests, χ^2 analysis or Student *t* tests for independent samples. Mean values were expressed with their standard error (\pm SEM). Simple linear regressions were done to correlate LEV plasma concentration with dosage, time, weigh, gender and age. A one-way ANOVA was done to compare the mean LEV plasma concentration for each efficacy group. Curves comparison were performed to evaluate the equality of slopes. $p < 0.05$ was considered significant.

5.3 RESULTS

5.3.1 Clinical section

5.3.1.1 Study population

This study included 69 patients treated with LEV (Table 1). The mean age was 12 ± 0.5 years (39 male, 30 female). Our sample was comprised of 21 patients (30%) with generalized epilepsy and 48 (70%) with partial epilepsy. Eleven patients received LEV as a monotherapy, 26 took 1 other AED, 21 took 2 other AEDs, 7 took 3 other AEDs, and 4 took 4 other AEDs. Fifty seven patients (81.4%) were affected by mental retardation or developmental delay.

5.3.1.2 LEV efficacy

After an exposure to LEV for at least 6 months (Fig.1), 51 patients (74%) responded to LEV with a reduction of 50% or more in seizure frequency. Out of the 51 patients, 16 were seizure free (23% of the total sample). Only 25% of children showed an improvement in seizure frequency of less than 50%. Patients with generalized epilepsy slightly differed from patients with partial epilepsy regarding the number of responders in each category (86% and 68%, respectively) but this difference was not significant ($p = 0.117$).

We also found that some clinical and demographical parameters as gender, weight, age, age at diagnosis, epilepsy type, presence of encephalopathy, methylphenidate intake (Ritalin ®), complications during pregnancy, mental retardation and developmental delay, family history of epilepsy, occurrence of febrile

seizure, number of AEDs adjuvant to LEV and number of AEDs take prior to LEV, had no significant impact on LEV efficacy ($p > 0.05$ in each case).

5.3.1.3 Safety

Most children tolerated LEV. More precisely, 51 children (74%) showed no adverse event. Most frequently observed adverse events were drowsiness ($n = 8$), behavioural problems ($n = 5$) (usually irritability or aggressiveness, in patients with a prior history of behavioural problems), seizure increase ($n = 3$) and headaches ($n = 2$). Some patients also developed tremor, constipation, increase in body weight, or dizziness (one case in each category). Figure 3 shows the reported adverse events met over the 69 epileptic children of our study. Most of these adverse events occurred within the first month of treatment. Most of the patients required only a reduction in dose to limit these side effects. Overall, only 7 patients had to stop treatment because of the severity of these adverse events. For those who did not stop the treatment, side effects were determined to be tolerable or resolved over time by continuing or reducing dose. An additional 5 children stopped treatment because of a lack in efficacy.

5.3.2 Pharmacology

5.3.2.1 Pharmacological population

To perform a therapeutic drug monitoring, we obtained one blood sample from each of the 37 patients included in this part of the study. The characteristics of the pharmacological population are shown in Table 2. Sixty percent (60%) of patients

in this group suffered from partial epilepsy, and 40% from generalized epilepsy. No adverse events were seen in 32 of the 37 patients (84%). Seven patients (19%) experienced one or more adverse events. We found that the mean LEV plasma concentration (PC) was 27.44 ± 3.0 $\mu\text{g/ml}$.

5.3.2.2 LEV absorption

We monitored the LEV PC of the 37 patients, according to dose and over time (Fig.4). The PC correlated linearly ($r^2 = 0.65$) with the daily dose (Fig.4A), decreased over time in a poorly correlated manner ($r^2 = 0.25$), and reached non-detectable levels around 15 hours after intake (Fig.4B).

We also wanted to be certain that the type of epilepsy did not influence the PC. Figure 5 demonstrates (1) that there is no link between the PC/dose correlation and the epilepsy type (Fig.5A) and (2) that there is no significant difference between the mean PC in each efficacy group ($p = 0.575$) (Fig.5B). The PC range in the partial epilepsy group ($n = 22$) was 1.89 - 74.44 $\mu\text{g/ml}$ and 8.48 - 72.00 $\mu\text{g/ml}$ in the generalized epilepsy group ($n = 15$) (Fig.5A; see also table 3).

Furthermore, we found that there was no correlation between the LEV PC and the age ($r^2 = 0.002$), nor between LEV PC and weight as well as time between blood test and last LEV intake ($< 5\text{h}$, $r^2 = 0.01$, $> 5\text{h}$, $r^2 = 0.007$). The mean LEV PC was also non significant regarding the gender of the patients ($p = 0.45$).

5.3.2.3 LEV efficacy

In this subgroup of patients, 30 of the 37 patients evaluated (81%) showed a reduction in seizure frequency of 50% and more, with 11 (30%) becoming seizure free after at least 6 months of LEV treatment. Only 8 patients (22%) showed a reduction in seizure frequency under 50% (Fig.6).

5.3.2.4 Categories of LEV efficacy in relation with dose and plasma concentration

The majority (60.5%) of the responders received a LEV dose ranging from 10 to 50 mg/kg/day and had a PC between 5 and 40 $\mu\text{g/ml}$ (Fig.7A). However, there was no clear relation between PC and efficacy ($p > 0.05$) (Fig.7B). For instance, the PC range of the 11 patients who became seizure free after the LEV treatment was 6.85 - 40 $\mu\text{g/ml}$, while the PC of the 6 patients for whom the efficacy was under 50% ranged from 1.89 to 46.66 $\mu\text{g/ml}$ (Fig.7A; also see table 3).

5.3.2.5 Relation between LEV PC and LEV intake

Figure 8 shows the relationship between the LEV PC, dose and the time separating the last LEV intake and the patient's blood sampling. As the half-life of LEV is about 5 hours in children, we illustrated two curves representing patients dosed within 5 hours ($n = 18$) and more than 5 hours after the LEV intake ($n = 14$). Only 32 patients were included in this part of the study because of the lack of information for the remaining 5 children. The mean LEV PC for the patients sampled within 5 hours was $32.31 \pm 4.2 \mu\text{g/ml}$ (range 8.03 - 72.00 $\mu\text{g/ml}$), with a 55% correlation between PC and dose. For the group sampled later than 5 hours after LEV

intake, the mean LEV PC was 21.27 ± 3.6 $\mu\text{g/ml}$ (range 1.89 - 41.04 $\mu\text{g/ml}$) with a correlation of 73% between the PC and the dose. The two curves did not differ significantly ($p > 0.25$).

5.4 DISCUSSION

Our study presents a specific report of epilepsy treatment in a pediatric population. We assessed the efficacy, tolerability, and therapeutic monitoring of the new anticonvulsant levetiracetam according to various epilepsy types.

5.4.1 Studied sample

Adult populations are usually the ones that are studied in greater detail (Garofalo, 2007). No study has yet reported a therapeutic monitoring of LEV in a pediatric population possibly because studies including children are generally performed only after demonstration of drug safety and efficacy in adults. Nevertheless, it remains crucial to study epilepsy treatment in childhood, because such a disease may trigger late and severe consequences on the growing brain. Our study provides new and important results since the association between LEV therapeutic monitoring and clinical response has not yet been studied in children.

5.4.2 LEV efficacy

5.4.2.1 Rate of response

We showed a high response rate to LEV treatment. These results are very encouraging. Previous reports showed a mean response rate of about 50% (20-60%) in pediatric populations (Coppola et al., 2006; Grosso et al., 2007; von Stuelpnagel et al., 2007; Verrotti et al., 2007). Variability between published studies can be justified by the inclusion criteria, epilepsy and seizure types or by the prescription of other AEDs. Our results indicate that LEV might be one of the most potent drugs in the

treatment of refractory epilepsy in children, being more effective than traditional AEDs. This great efficacy could be due to its mechanism of action which appears to differ from traditional pathways (Leppik, 2002). The high response rate observed might also be biased since it might have been easier for the neurologists to identify patients presently on LEV than those who had already taken LEV and had stopped treatment because of lack of efficacy or side effects.

Seizure frequency prior to treatment might also influence seizure control by AEDs. Their efficacy might vary depending on seizure type as well as seizure frequency. In our case, it was hard to evaluate these variables because of the great variability in seizure types found in our sample. If we had separated each group depending on seizure type we would have ended up with very small groups of patients and therefore we would not have the statistical power to establish an influence of these variables on LEV efficacy. It would be of great interest to further examine these factors since no study has estimated their influence on LEV efficacy.

The response rate did not differ significantly between patients with partial or generalized epilepsies although it was a bit higher in the generalized epilepsy group (68% versus 86%, respectively). Children with generalized epilepsy have already shown a better response to LEV treatment than children with partial epilepsy (Lagae et al., 2005; Mandelbaum et al., 2005; von Stuelpnagel et al., 2007). The high response rate observed in the treatment of generalized epilepsies could be due to a higher activity of the targeted drug transporter (SV2A) for this type of epilepsy as suggested by Newton et al. for metastatic brain tumors (Newton et al., 2004).

However, some studies showed that LEV seems to be more effective in the treatment of partial rather than generalized epilepsies (Opp et al., 2005; Labate et al., 2006).

The proportion of seizure free patients in our sample (23%) is higher than the rates reported by previous studies in children (average of 16%) (Herranz et al., 2006; Lambrechts et al., 2006; Bootsma et al., 2007; Khurana et al., 2007; von Stuelpnagel et al., 2007). This is probably due to differences in sample size and different refractory seizure types present in each group. The criterion we used to assess remission (absence of seizures) was if the patient had not experienced any seizures for at least 2 months at the time of data collection. But we did not look at how long the patients remained seizure free.

5.4.2.2 Non-responders rate

Only about a quarter of the patients were considered to be non-responders and 17% had stopped treatment. The number of non-responsive patients or patients who had stopped treatment due to adverse events or a lack of LEV efficacy is very variable in literature (9%-73%; 6%-27% respectively) (e.g. Grosso et al., 2007; Khurana et al., 2007; von Stuelpnagel et al., 2007). This can be due to the inter-individual heterogeneity or to the development of tolerance towards LEV.

5.4.2.3 Influence of different parameters on LEV efficacy

We studied the influence of medical and demographical parameters on LEV efficacy such as: age, gender, epilepsy type, number of other AEDs taken, etc (see results). No variables were positively correlated to LEV efficacy. A recent study

revealed a correlation between age and LEV response with patients older than 18 years old responding in a better way than younger patients (von Stuelpnagel et al., 2007). Another study showed that there was no apparent correlation between the number of AEDs used before LEV and LEV efficacy as well as between epilepsy type and LEV efficacy (Ben-Menachem and Gilland, 2003). We were not able to establish a multiple regression model due to the small number of patients in each group. It would have been interesting to be able to see if certain variables could predict LEV response when combined in an algorithm. But our results demonstrate that LEV can be efficient in a large spectrum of conditions.

We noted the presence of mental retardation or developmental delay in the majority of the patients (81%). We therefore decided to evaluate the impact of this co-morbidity factor on LEV efficacy. Our statistical analysis did not reveal any significant relationship between retardation or developmental delay and LEV efficacy ($p = 0.175$; but see Kelly et al., 2004). Since we had a majority of patients experiencing retardation, it would be interesting to further categorize this parameter (e.g. normal, mild and severe) in order to know if the level of retardation could really influence LEV efficacy. This might explain the greater response rate in our study than in literature.

5.4.3 Safety

This study revealed that LEV is an AED with a high tolerability in children, both for partial and generalized epilepsy.

The side effects caused by LEV were weak to moderate, as well as often temporary and reversible (63%). The side effects we met in this study were the same

as observed in most previous studies (Coppola et al., 2006; Khurana et al., 2007; Verrotti et al., 2007). However, other known adverse events like sleep disturbances, asthenia or gastrointestinal disorders were not seen in our study (Opp et al., 2005; Lambrechts et al., 2006; Neuwirth et al., 2006; Sirsi et al., 2007;).

Adverse events were seen in 19 patients (27%). This rate seems to be very variable in the literature (9.5%-40%) (Coppola et al., 2006; Neuwirth et al., 2006; Grosso et al., 2007; Verrotti et al., 2007; von Stuelpnagel et al., 2007). This might be caused by the number of subjects in our sample and wide inter-individual characteristics such as the epilepsy type and number and type of other AEDs currently or previously taken. The number of patients who stopped treatment due to adverse events corresponds to previous studies (Herranz et al., 2006; Lambrechts et al., 2006). Some patients ceased treatment before LEV plasma level stabilization. If they had waited for LEV plasma stabilization, some adverse events could have been decreased or stopped with a reduction of dose and thus, allowed to maintain LEV treatment (Lagae et al., 2005; Vigevano, 2005; Neuwirth et al., 2006).

Adverse events occurred more frequently in patients with partial (n = 15) than generalized (n = 4) epilepsy. There was no significant difference in the percentage of adverse events in each group since we had more than twice the number of patients in the partial than generalised group (48 versus 21 respectively).

As opposed to recent studies (Lagae et al., 2005; Bauer et al., 2006), we found a very low number of patients who experienced an increase in seizure frequency following LEV treatment onset (n = 3; 4%). Out of these three patients, two had to cease treatment and a dose adjustment allowed the third to continue with LEV

therapy. This LEV-induced increase in seizure frequency seems to arise in children suffering from partial epilepsy that have a very irregular seizure frequency prior to LEV treatment. We had few patients with this profile, which might explain the lower rate of patients with an increase in seizure frequency.

5.4.4 Therapeutic monitoring of LEV

The lack of relation found between plasma drug monitoring values and efficacy confirms that LEV is a broad spectrum anticonvulsant drug. Therapeutic monitoring of LEV has not yet been done in a pediatric population therefore all our data are compared to adults. For instance, monitoring studies in adults did not always evaluate the correlation between the LEV PC with the clinical response (Glauser et al., 2002; May et al., 2003; Mecarelli et al., 2007). We show here that there is no significant difference in LEV PC among our efficacy groups, suggesting that LEV is efficient at various plasma concentrations.

However, plasma concentrations in patients who improved and in those who had a poor or no clinical improvement were overlapping. This was probably due to the small number of patients studied and to severity and seizure types, as well as the heterogeneity of the sample. However, we found that 60% of the responders had a LEV PC situated between 5-40 $\mu\text{g/ml}$ for daily dose ranging from 10-50 mg/kg.

We show that the mean LEV PC in responsive, non-responsive and in all patients is superior to those found in recent literature on adults (Lancelin et al., 2007). Other studies also showed a LEV PC range with maximum concentrations that were lower than in ours (e.g. 33.5 and 48.2 $\mu\text{g/ml}$) (May et al., 2003; Lancelin, 2007). This may

be due to the longer interval between blood sampling and the last LEV intake. Secondly, this may also be caused by the difference in age or ethnic background of the studied population. Finally, this might be a result of the different methods used to measure LEV plasma concentrations.

5.4.4.1 Parameters influencing LEV plasma concentrations

The effects of various clinical and demographical parameters have never been studied previously. We found no significant correlation between LEV PC and age, gender, epilepsy type and finally, the interval between the time of the last LEV intake and the blood sampling. These observations can be explained by the fact that LEV assimilation is not affected even if there is considerable variability between studied patients regarding these parameters.

We can also say that the correlation between dose and PC is not time-dependant since no difference was observed for both groups (see results). However, it can be said that time between blood sampling and last LEV intake can probably affect the variability of LEV plasma concentrations between patients. Furthermore, this time interval can certainly influence the length of the therapeutic ranges (< 5h: 8.03-72.00 µg/ml, > 5h: 1.89-41.04 µg/ml).

5.4.5 Limitations

This study was done retrospectively by analysing medical charts. Some information could be missing. Furthermore, the percentage in seizure frequency reduction was our only efficacy indicator. It is therefore difficult to give an objective percentage in seizure reduction when the patient goes from having '*frequent*' to '*occasional*' seizures, as noted by neurologists.

5.4.6 Concluding remarks

Although LEV is not approved to treat generalized epilepsy, our findings suggest it is effective in children for this type of epilepsy. Its great safety profile, its lack of drug interaction and its efficacy in heterogeneous populations should give more credit to the utilisation of this drug in the treatment of refractory epilepsy. Furthermore, this first assessment of LEV therapeutic monitoring in children should help clinicians to better control epilepsy in children. It would now be interesting to assess the impact of concomitant diseases and seizure frequency on LEV efficacy.

5.5 FIGURES AND TABLES

Table 1 Characteristics of patients studied

Population	Total population	Proportion (%)
Number of patients	69	100
Mean age (year)	12 ± 0.5	
Age range (year)	2.75-20	
Male	39	56.5
Female	30	43.5
Mental retardation and/or developmental delay	57	81.4
Number of patients currently on LEV	57	81.4
Number of patient previously on LEV	12	18.6
Predominant epilepsy type*		
Generalized	21	30.4
Partial	48	69.6

*Epilepsy type based on seizure type (not shown)

Table 2 Characteristics of patients dosed

Characteristics	Total population	Proportion (%)
Number of patients	37	100
Male	20	54
Female	17	46
Mean age (year)	11.45 ± 0.8	
Age range	2.75 – 18	
LEV PC range (µg/ml)	1.89 – 74.44	
Mean LEV PC (µg/ml)	27.44 ± 3.0	
Mean dose (mg/kg/day)	36.3 ± 3.4	
Mental retardation and/or developmental delay	29	78.4
Epilepsy type		
Partial	22	60
Generalized	15	40
No adverse event	32	84
Drowsiness	4	
Behavioral problems	1	
Headaches	1	
Seizure increase	0	
Others	2	

Table 3 LEV plasma concentrations in different groups ($\mu\text{g/ml}$)

Epilepsy type	Partial	Generalized
Mean LEV PC (\pm SEM)	30.0 ± 3.4	28.8 ± 3.0
Range LEV PC	1.89 - 74.4	8.48 - 72.0

Clinical response	Non-responders	Responders	Seizure free
Mean LEV PC (\pm SEM)	28.27 ± 6.3	28.80 ± 3.42	21.08 ± 3.6
Range LEV PC	1.9 - 48.6	7.6-74.4	6.9 - 40

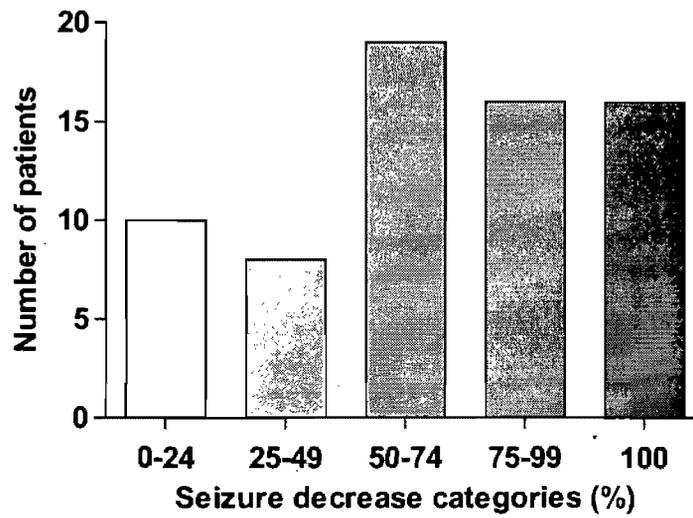


Figure 1: Impact of levetiracetam on seizure frequency. 18 patients had a reduction in seizure frequency of less than 50% and 51 patients had more than 50% reduction in seizure frequency-including 16 (23%) who were seizure free (black).

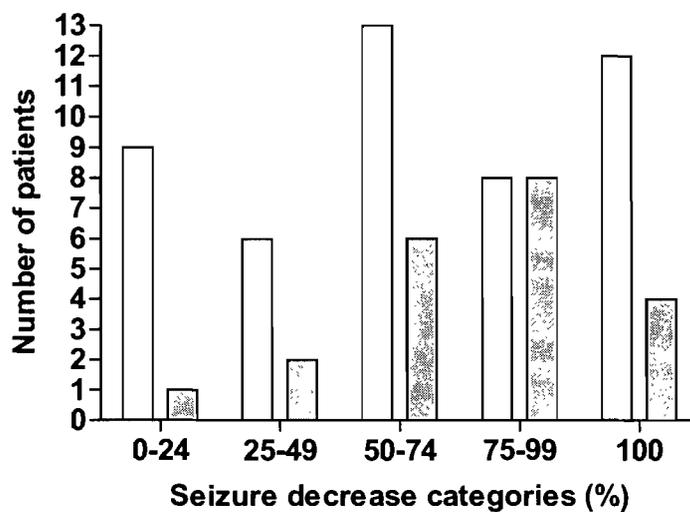


Figure 2: Impact of levetiracetam on seizure frequency according to epilepsy types. White bars represent partial epilepsy: 15 patients had a reduction in seizure frequency of less than 50% and 33 patients had more than 50% reduction in seizure frequency- including 12 who were seizure free. Grey bars represent generalized epilepsy: 3 patients had a reduction in seizure frequency of less than 50% and 18 patients had more than 50% reduction in seizure frequency- including 4 who were seizure free.

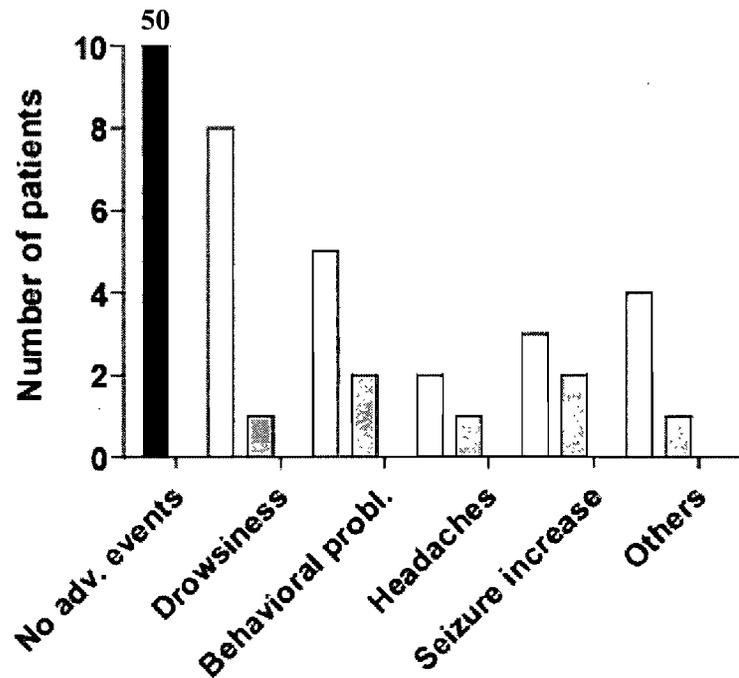


Figure 3: LEV-induced adverse events. White bars: Patients who suffering from the considered side effect. Black bar: Patients who did not have any adverse event (n = 50). Grey bars: Patients who have stopped treatment because of the considered event severity. The total sample includes 69 epileptic children. Some patients had more than a single adverse event.

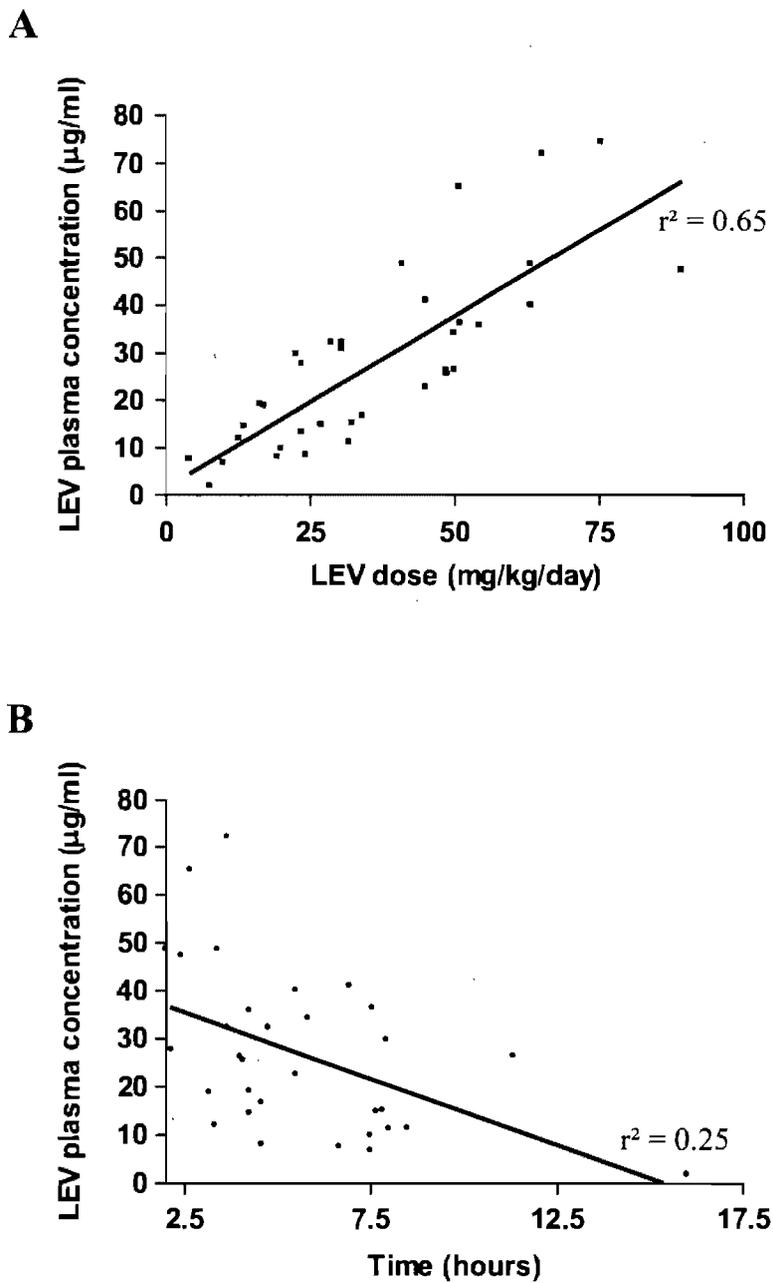


Figure 4: Correlation between LEV plasma concentration and (A) the prescribed dose and (B) time (n = 37; r^2 = correlation factor).

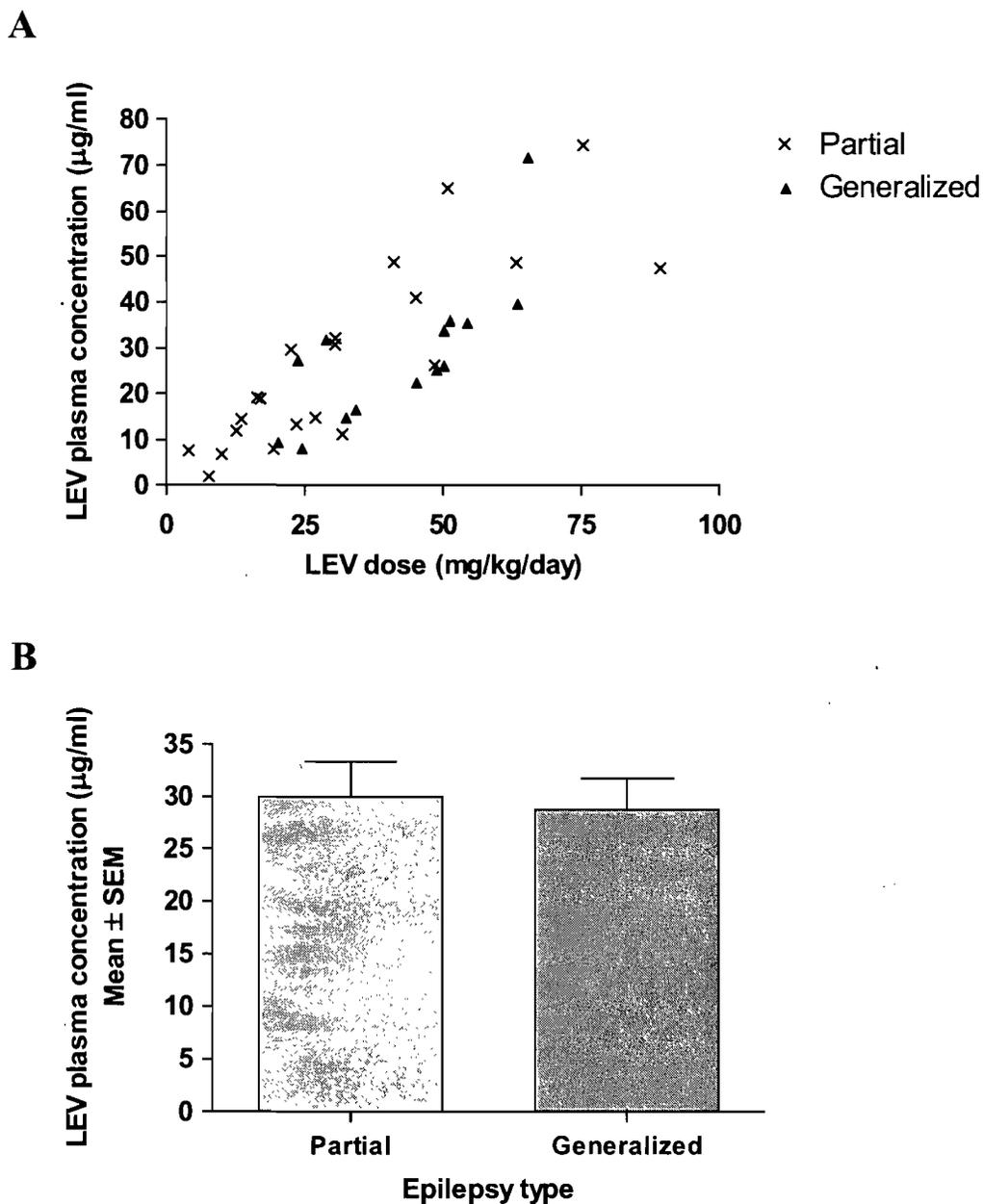


Figure 5: Plasma concentration in patients suffering from partial and generalized epilepsy. **A:** Plasma concentration compared to LEV dose for each epilepsy type. Crosses represent the plasma concentration of patients suffering from partial epilepsy. Triangles represent the plasma concentration of patients suffering from generalized epilepsy. **B:** Plasma concentrations in each epilepsy type (Mean \pm SEM; $n = 22$ (partial), $n = 15$ (generalized)); $p > 0.05$).

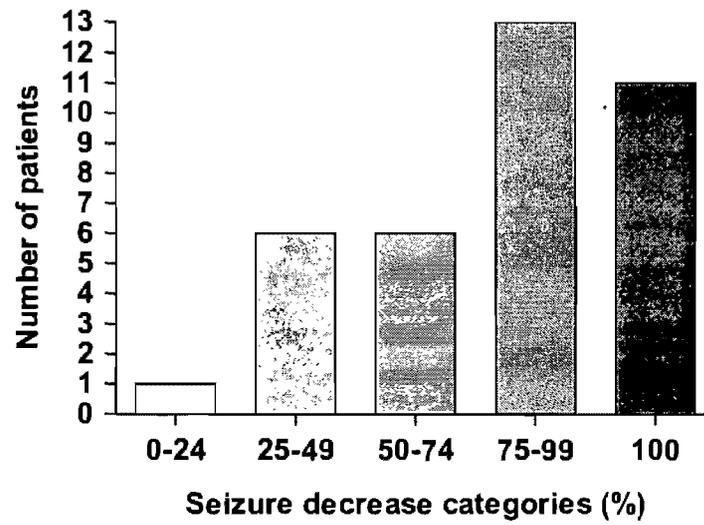


Figure 6: LEV efficacy for 37 epileptic children. 81% had a seizure reduction over 50 with 30% that were seizure free after the LEV treatment.

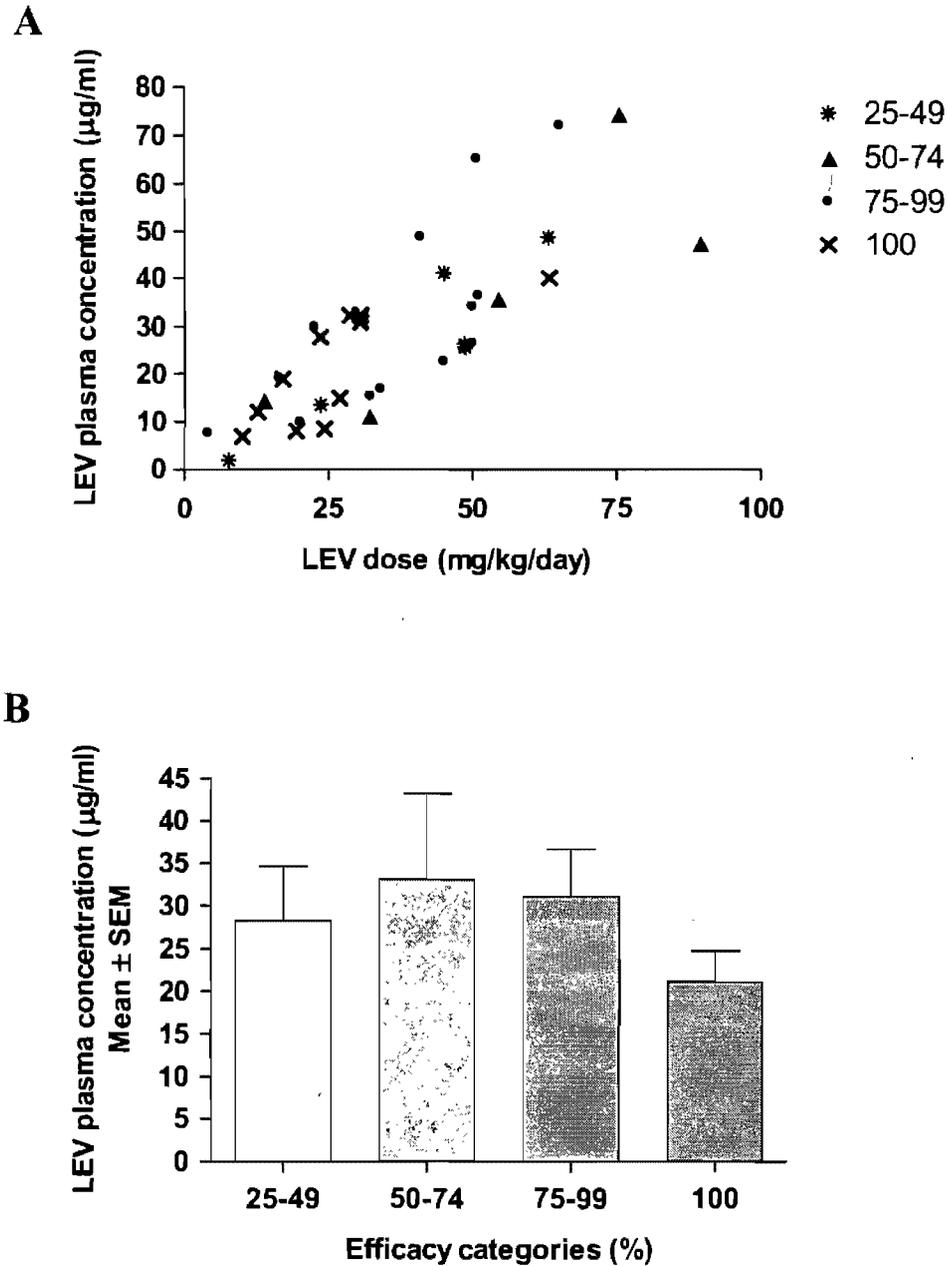


Figure 7: LEV efficacy compared to the plasma concentration. **A:** (crosses) patients who were seizure free after taking LEV, seizure frequency reduction of 100%; (circles) patient showing a seizure frequency reduction ranging from 75-99%; (triangles) patients showing a seizure frequency reduction ranging from 50-74%; (stars) patients showing a reduction of seizure frequency ranging from 25-49%. **B:** Plasma concentrations in each efficacy group, 25-49%: $n = 7$, 50-74%: $n = 6$, 75-99%: $n = 13$, 100%: $n = 11$ (Mean \pm SEM; $n_{\text{total}} = 37$; $p > 0.05$).

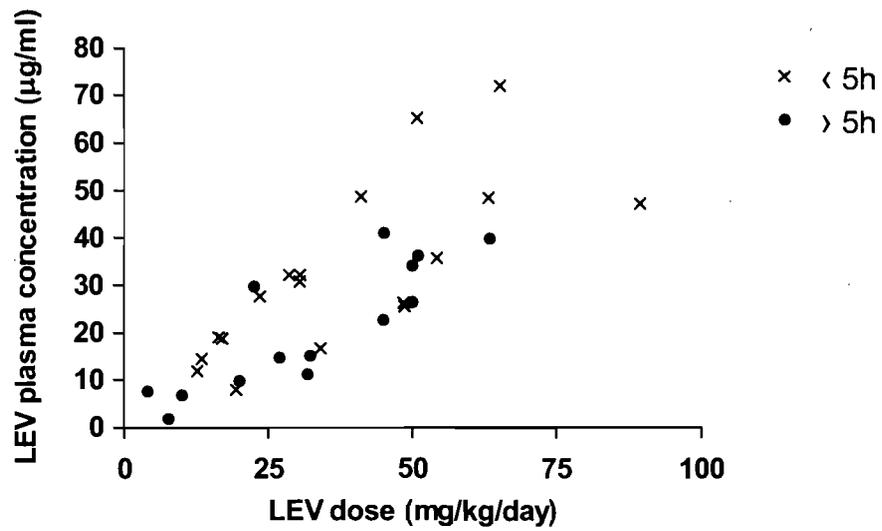


Figure 8: Relationship between LEV plasma concentration and LEV dose, according to the time between the last LEV intake and patient's blood sampling. Crosses represent patients dosed within 5 hours after the last LEV intake ($r^2 = 0.55$). Circles represent patients dosed more than 5 hours after the last LEV intake ($r^2 = 0.73$). (n = 32)

5.6 REFERENCES

- Barrueto F Jr, Williams K, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. (2002) A case of levetiracetam (Keppra) poisoning with clinical and toxicokinetic data. *J Toxicol Clin Toxicol.* 40 (7): 881-4.
- Bauer J, Ben-Menachem E, Krämer G, Fryze W, Da Silva S, Kasteleijn-Nolst Trenité DG. (2006) Levetiracetam: a long-term follow-up study of efficacy and safety. *Acta Neurol Scand.* 114 (3): 169-76
- Ben-Menachem E, Gilland E. (2003) Efficacy and tolerability of levetiracetam during 1-year follow-up in patients with refractory epilepsy. *Seizure* 12 (3): 131-5
- Bootsma HP, Ricker L, Diepman L, Gehring J, Hulsman J, Lambrechts D, Leenen L, Majoie M, Schellekens A, de Krom M, Aldenkamp AP. (2007) Levetiracetam in clinical practice: long-term experience in patients with refractory epilepsy referred to a tertiary epilepsy center. *Epilepsy Behav.* 10 (2): 296-303.
- Coppola G, Mangano S, Tortorella G, Pelliccia A, Fels A, Romano A, Nardello R, Habetswallner F, Licciardi F, Operto FF, Pascotto A. (2004) Levetiracetam during 1-year follow-up in children, adolescents, and young adults with refractory epilepsy. *Epilepsy Res.* 59 (1): 35-42
- Coppola G, Franzoni E, Verrotti A, Garone C, Sarajlija J, Operto FF, Pascotto A. (2006) Levetiracetam or oxcarbazepine as monotherapy in newly diagnosed benign epilepsy of childhood with centrottemporal spikes (BECTS): an open-label, parallel group trial. *Brain Dev* [Epub ahead of print]
- Garofalo E. (2007) Clinical development of antiepileptic drugs for children. *Neurotherapeutics.* 4 (1): 70-4
- Glauser TA, Pellock JM, Bebin EM, Fountain NB, Ritter FJ, Jensen CM, Shields WD. (2002) Efficacy and safety of levetiracetam in children with partial seizures: an open-label trial. *Epilepsia* 43 (5): 518-24.
- Gillard M, Chatelain P, Fuks B. (2006) Binding characteristics of levetiracetam to synaptic vesicle protein 2A (SV2A) in human brain and in CHO cells expressing the human recombinant protein. *Eur J Pharmacol.* 536 (1-2): 102-8
- Grosso S, Franzoni E, Coppola G, Iannetti P, Verrotti A, Cordelli DM, Marchiani V, Pascotto A, Spalice A, Acampora B, Morgese G, Balestri P. (2005) Efficacy and safety of levetiracetam: an add-on trial in children with refractory epilepsy. *Seizure* 14 (4): 248-53

Grosso S, Cordelli DM, Franzoni E, Coppola G, Capovilla G, Zamponi N, Verrotti A, Morgese G, Balestri P. (2007) Efficacy and safety of levetiracetam in infants and young children with refractory epilepsy. *Seizure* 16: 345-350

Grunewald R. (2005) Levetiracetam in the treatment of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 46 Supp 9:154-60

Herranz JL, Prats-Viñas JM, Campistol J, Campos-Castelló J, Rufo-Campos M, Casas-Fernández C, Arteaga R, García-Ribes A, Conill JJ, Domingo-Jiménez R. (2006) Effectiveness and safety of levetiracetam in 133 children with medication resistant epileptic seizures. *Rev Neurol.* 43 (7): 393-7

Johannessen SI, Battino D, Berry DJ, Bialer M, Krämer G, Tomson T, Patsalos PN. (2003) Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit.* 25(3): 347-63

Kelly K, Stephen LJ, Brodie MJ. (2004) Levetiracetam for people with mental retardation and refractory epilepsy. *Epilepsy Behav.* 5(6): 878-83

Klitgaard H, Matagne A, Gobert J, Wülfert E. (1998) Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy. *Eur J Pharmacol.* 353: 191-206

Khurana DS, Kothare SV, Valencia I, Melvin JJ, Legido A. (2007) Levetiracetam monotherapy in children with epilepsy. *Pediatr Neurol.* 36: 227-230

Koukkari MW and Guarino EJ. (2004) Retrospective study of the use of levetiracetam in childhood seizure disorders. *J Child Neurol.* 19(12): 944-7

Labate A, Colosimo E, Gambardella A, Leggio U, Ambrosio R, Quattrone A. (2006) Levetiracetam in patients with generalised epilepsy and myoclonic seizures: an open label study. *Seizure* 15 (3): 214-8.

Lagae L, Buyse G, Deconinck A, Ceulemans B. (2003) Effect of levetiracetam in refractory childhood epilepsy syndromes. *Eur J Paediatr Neurol* 7 (3): 123-8

Lagae L, Buyse G, Ceulemans B. (2005) Clinical experience with levetiracetam in childhood epilepsy: an add-on and mono-therapy trial. *Seizure* 14 (1): 66-71

Lambrechts DA, Sadzot B, van Paesschen W, van Leusden JA, Carpay J, Bourgeois P, Urbain E, Boon PA. (2006) Efficacy and safety of levetiracetam in clinical practice: results of the SKATE trial from Belgium and The Netherlands. *Seizure* 15 (6): 434-42

Lancelin F, Franchon E, Kraoul L, Garciau I, Brovedani S, Tabaouti K, Landré E, Chassoux F, Paubel P, Piketty ML. (2007) Therapeutic Drug Monitoring of

Levetiracetam by High-Performance Liquid Chromatography With Photodiode Array Ultraviolet Detection: Preliminary Observations on Correlation Between Plasma Concentration and Clinical Response in Patients With Refractory Epilepsy. *Ther Drug Monit.* 29(5): 576-583

Leppik IE. (2002) Three new drugs for epilepsy: levetiracetam, oxcarbazepine, and zonisamide. *J Child Neurol.* 17 Suppl 1: S53-7.

Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A, Fuks B. (2004) The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Sci USA* 101 (26):9861-6

Mandelbaum DE, Bunch M, Kugler SL, Venkatasubramanian A, Wollack JB. (2005) Efficacy of levetiracetam at 12 months in children classified by seizure type, cognitive status, and previous anticonvulsant drug use. *J Child Neurol.* 20 (7): 590-4

Margineanu DG and Klitgaard H. (2003) Levetiracetam has no significant gamma-aminobutyric acid-related effect on paired-pulse interaction in the dentate gyrus of rats. *Eur J Pharmacol.* 466 (3): 255-61

Martens-Lobenhoffer J and Bode-Böger SM. (2005) Determination of levetiracetam in human plasma with minimal sample pretreatment. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 819 (1) : 197-200

May TW, Rambeck B, Jürgens U. (2003) Serum concentrations of levetiracetam in epileptic patients: the influence of dose and co-medication. *Ther Drug Monit.* 25(6) : 690-9

Mecarelli O, Li Voti P, Pro S, Romolo FS, Rotolo M, Pulitano P, Accornero N, Vanacore N. (2007) Saliva and serum levetiracetam concentrations in patients with epilepsy. *Ther Drug Monit.* 29 (3): 313-8.

Neuwirth M, Saracz J, Hegyi M, Paraicz E, Kollár K, Móser J, Rosdy B, Herczegfalvi A, Fogarasi A. (2006) Experience with levetiracetam in childhood epilepsy. *Ideggyogy Sz.* 59 (5-6) :179-82

Newton HB, Dalton J, Goldlust S, Pearl D. (2004) Retrospective analysis of the efficacy and tolerability of levetiracetam in patients with metastatic brain tumors. *J Neurooncol.* 84 (3): 293-6

Opp J, Tuxhorn I, May T, Kluger G, Wiemer-Kruel A, Kurlemann G, Gross-Selbeck G, Rating D, Brandl U, Bettendorf U, Härtel C, Korn-Merker E. (2005) Levetiracetam in children with refractory epilepsy: a multicenter open label study in Germany. *Seizure* 14 (7): 476-84

Patsalos PN. (2000) Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther.* 85 (2): 77-85

Perucca E. (2006) Clinical pharmacokinetics of new-generation antiepileptic drugs at the extremes of age. *Clin Pharmacokinet.* 45 (4): 351-63

Sirsi D and Safdieh JE. (2007) The safety of levetiracetam. *Expert Opin Drug Saf.* 6 (3): 241-50

Verrotti A, Coppola G, Manco R, Ciambra G, Iannetti P, Grosso S, Balestri P, Franzoni E, Chiarelli F. (2007) Levetiracetam monotherapy for children and adolescents with benign rolandic seizures. *Seizure* 16 (3): 271-5

Vigevano F. (2005) Levetiracetam in pediatrics. *J Child Neurol.* 20(2); 87-93

von Stuelpnagel C, Holthausen H, Kluger G. (2007) Long-term use of levetiracetam in patients with severe childhood-onset epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 11 (6):341-5

CHAPITRE 6 : DISCUSSION GÉNÉRALE

Notre étude présente de nouveaux résultats concernant le traitement de l'épilepsie chez l'enfant. Pour tous les types d'épilepsie, nous avons évalué l'efficacité et la tolérance du nouvel anticonvulsivant Lévétiracétam (LEV, KEPPRA[®]), et effectué la mesure de ses concentrations plasmatiques.

Aucune étude n'a encore évalué la relation entre les concentrations plasmatiques et la réponse clinique du LEV dans la population pédiatrique. Sachant que cette maladie peut avoir un impact sévère sur le cerveau en développement, il demeure crucial d'approfondir l'étude des traitements antiépileptiques chez l'enfant. Notre étude neuropédiatrique, visant à examiner la corrélation entre les concentrations plasmatiques et la réponse clinique du LEV, est donc susceptible d'avoir un impact thérapeutique important.

Il importe de mentionner que le volet clinique de cette étude a été effectué de façon rétrospective et donc, que certaines données pouvaient manquer dans les dossiers médicaux. De plus, le pourcentage de la fréquence des crises était notre principal critère d'efficacité, et il pouvait parfois être complexe d'obtenir un pourcentage objectif de réduction de la fréquence des crises lorsque le patient passait de crises « fréquentes » à « occasionnelles », comme décrit par certains neurologues.

Notre étude démontre un haut taux de réponse au LEV. Ces résultats sont très encourageants puisque certaines études précédentes rapportent un taux moyen de réponse, dans la population pédiatrique, d'environ 50% (20-60%) (Coppola et coll., 2006; Grosso et coll., 2007; von Stuelpnagel et coll., 2007; Verrotti et coll., 2007).

Cette variabilité dans la littérature peut-être imputée aux différents critères d'inclusion, aux types d'épilepsies et de crises, ou encore au nombre des autres MAEs pris conjointement au LEV.

Nos résultats indiquent que le LEV est très efficace dans le traitement des épilepsies réfractaires chez l'enfant. Cette efficacité à large spectre pourrait provenir de son mécanisme d'action spécifique (Leppik, 2002). Il faut tout de même remarquer qu'un biais de sélection pourrait avoir été introduit: il était en effet plus facile pour les neurologues de sélectionner des patients actuellement sous LEV, que d'autres patients l'ayant déjà été et ayant arrêté le traitement en raison des effets secondaires ou du manque d'efficacité.

L'efficacité des MAEs peut cependant varier en fonction du type et de la fréquence des crises. Il a été difficile d'évaluer ces paramètres en raison de leur grande variabilité au sein de l'échantillon. La définition d'une haute fréquence de crises dépend du type de crise que fait le patient. Si nous avions séparé les patients en fonction du type de crises, les groupes auraient été trop petits pour permettre une évaluation statistique de l'influence de ces variables sur l'efficacité. Il serait donc intéressant d'examiner ces facteurs de manière plus approfondie.

Le taux de réponse ne diffère pas significativement entre les patients souffrant d'épilepsie partielle et généralisée, bien que légèrement plus élevé dans les épilepsies généralisées (68% versus 86%, respectivement). Il a été démontré que les enfants souffrant d'épilepsie généralisée montraient une meilleure réponse au LEV que les enfants souffrant d'épilepsie partielle (Lagae et coll., 2005; Mandelbaum et coll., 2005; von Stuelpnagel et coll., 2007). Ce plus haut taux de réponse pourrait être dû à

une activité augmentée des protéines SV2A dans ce type d'épilepsie, comme il a déjà été suggéré dans le cas des tumeurs cérébrales métastatiques (Newton et coll., 2007). Cependant, certaines études ont montré que le LEV semblait plus efficace dans le traitement des épilepsies partielles que généralisées (Opp et coll., 2005; Labate et coll., 2006).

Dans notre étude, la proportion des patients ayant connu une disparition complète des crises (23%) est plus élevée que celle déjà rapportée chez l'enfant (en moyenne 16%) (Herranz et coll., 2006; Lambrechts et coll., 2006; Bootsma et coll., 2007; Khurana et coll., 2007; von Stuelpnagel et coll., 2007). Le critère utilisé pour décrire un patient comme 'libéré des crises' était que celui-ci avait connu une disparition des crises pendant au moins 2 mois au moment de la collecte de données.

Sur l'ensemble de la population étudiée, 25% des patients se sont montrés non-répondants au LEV et 17% ont arrêté le traitement. Ces proportions sont encore une fois très variables dans la littérature, s'étendant par exemple de 9 à 73% pour le taux des non-répondants, et de 6 à 27% pour le taux d'arrêt du traitement (Grosso et coll., 2007; Khurana et coll., 2007; von Stuelpnagel et coll., 2007). Cette variabilité pourrait être due à l'hétérogénéité interindividuelle ou au développement d'une tolérance fonctionnelle au LEV.

Nos résultats démontrent que le LEV est efficace dans un large spectre de conditions démographiques et médicales. Nous avons en effet étudié l'influence de ces conditions sur l'efficacité du LEV telles l'âge, le sexe, le type d'épilepsie, ou encore le nombre de MAEs pris conjointement au LEV. Aucune de ces variables n'a

été corrélée positivement à l'efficacité du LEV. Une autre étude a montré qu'il n'y a pas de corrélation entre le nombre de MAEs utilisés avant le LEV et l'efficacité de celui-ci (Ben-Menachem et Gilland, 2003). Une étude récente a cependant révélé une corrélation entre l'âge et la réponse au LEV (von Stuelpnagel et coll., 2007). De plus, l'établissement d'un modèle de régression multiple a été impossible à réaliser en raison du faible nombre de patients dans chaque groupe. Il serait intéressant de voir si certaines de ces variables pourraient éventuellement prédire la réponse au LEV lorsque combinées dans un algorithme.

Nous avons aussi noté que la majorité de nos patients (81%) étaient atteints d'un certain retard mental ou développemental. Nous avons donc évalué l'impact de ce facteur de co-morbidité sur l'efficacité du LEV. L'analyse statistique n'a révélé aucune relation significative entre les deux ($p = 0.175$), bien qu'une étude réalisée en 2004 a montré que le LEV améliorait le contrôle des crises dans la majorité des patients avec un retard mental et pourrait même améliorer leur qualité de vie (Kelly et coll., 2004). Il serait cependant intéressant d'approfondir l'évaluation de ce paramètre, par exemple en le catégorisant (ex : retard ou délai léger, moyen ou sévère) afin de savoir si le niveau de retard influencerait l'efficacité du LEV. L'occurrence accrue de retard mental et délai développemental dans notre échantillon pourrait peut-être expliquer le fort taux de réponse observé dans notre étude.

Concernant les effets indésirables, notre étude révèle que le LEV est un anticonvulsivant très bien toléré tant pour les épilepsies partielles que généralisées. Les effets secondaires suite à la prise de LEV, survenus chez 27% de nos patients, ont

été considérés comme faibles à modérés, souvent temporaires et réversibles, et semblables à ceux déjà répertoriés. Ce taux fluctue beaucoup dans la littérature (Coppola et coll., 2006; Neuwirth et coll., 2006; Grosso et coll., 2007; Khurana et coll., 2007; Verrotti et coll., 2007; von Stuelpnagel et coll., 2007), probablement en raison du nombre de sujets étudiés ou de la grande variabilité des caractéristiques interindividuelles comme le type d'épilepsie ou le nombre et le type de MAEs utilisés conjointement au LEV. Le taux de patients ayant arrêté le traitement dû aux effets secondaires était aussi semblable à celui rapporté dans les études précédentes (Herranz et coll., 2006; Lambrechts et coll., 2006). Nous montrons aussi que certains patients ont arrêté le traitement quelques jours après le début de celui-ci, avant-même la stabilisation du LEV dans l'organisme. Pour permettre le maintien du traitement, certains effets secondaires peuvent être réduits ou éliminés par ajustement de la dose (Lagae et coll., 2005; Vigevano, 2005; Neuwirth et coll., 2006). Certaines études rapportent une hausse des crises comme effet indésirable suite à la prise de LEV (Lagae et coll., 2005; Bauer et coll., 2006). Dans notre étude, nous avons obtenu qu'un faible nombre de patients ayant subi cet effet indésirable suite à la prise de LEV ($n = 3, 4\%$). Cette augmentation de la fréquence des crises semble survenir plus fréquemment chez les patients souffrant d'épilepsie partielle et ayant une fréquence des crises très irrégulière. Deux de ces trois patients ont cessé le traitement, et l'ajustement de la dose a permis au troisième de poursuivre son traitement au LEV. Enfin, les effets indésirables sont survenus plus souvent chez les patients souffrant d'épilepsie partielle (15/48) que généralisée (4/21). Cependant, comme plus du

double de patients souffraient d'épilepsie partielle, nous n'avons pas observé de différence significative entre les proportions de chaque groupe.

Notre étude rapporte la première analyse de la relation possible entre la concentration plasmatique du LEV et sa réponse clinique dans la population pédiatrique. Dès lors, nos résultats seront comparés à ceux obtenus chez l'adulte. Par contre, les études de dosage du LEV effectuées chez l'adulte ne corrèlent pas toujours la concentration plasmatique (CP) du LEV avec la réponse clinique comme nous l'avons fait (Glaser et coll., 2002; May et coll., 2003; Mecarelli et coll., 2007).

L'absence de relation entre les concentrations plasmatiques et l'efficacité du LEV montre que cet anticonvulsivant possède une action à large spectre. Nos résultats montrent effectivement que les moyennes de CP de LEV dans chaque groupe d'efficacité (25-49, 50-74, 75-99 et 100%) se chevauchaient. Nous démontrons aussi que la moyenne de CP de LEV chez tous les patients (27.44 $\mu\text{g/ml}$) était supérieure aux moyennes obtenues dans la littérature (May et coll., 2003; Lancelin et coll., 2007). De plus, nous montrons que 60% des répondants avaient une CP de LEV située entre 5 et 40 $\mu\text{g/ml}$ pour une dose quotidienne s'étendant entre 10 et 50 mg/kg. Les valeurs de CP de LEV concernant tous les patients s'étendaient de 1.89 à 74.44 $\mu\text{g/ml}$. D'autres études montrent un intervalle de CP de LEV avec une concentration maximale plus faible (33.5 et 48.2 $\mu\text{g/ml}$) (May et coll., 2003, Lancelin, 2007, respectivement). Ceci peut être expliqué par un intervalle de temps plus long entre la dernière prise de LEV et le prélèvement sanguin, aux différentes méthodes de dosage de LEV utilisées ou simplement à l'âge moyen des patients (enfants versus adultes).

L'effet des nombreux paramètres cliniques et démographiques n'a jamais été étudié auparavant. Notre étude montre que l'absorption du LEV ne semble pas être affectée par la variabilité interindividuelle de tous ces paramètres. En effet, nous n'avons démontré aucune association significative entre l'efficacité du LEV et l'âge, le sexe, le type d'épilepsie, et l'intervalle de temps entre la dernière dose de LEV et le prélèvement sanguin. Cependant, nous avons observé que la moyenne des CP de LEV chez les répondants et non-répondants était supérieure à celles trouvées dans la littérature chez l'adulte (Lancelin et al., 2007); nous pourrions donc supposer que les sujets plus jeunes métabolisent différemment le médicament (enzyme impliqués).

Nous pouvons affirmer que la corrélation entre la dose et la CP n'est pas dépendante du temps, car les 2 courbes de CP/dose en fonction de l'intervalle de temps entre la dernière prise de LEV et le prélèvement sanguin, ne diffèrent pas significativement. Nous pouvons suggérer que cet intervalle de temps peut influencer l'étendue des CP obtenues (< 5h : 8.03-72.00 µg/ml, > 5h : 1.89-41.04 µg/ml).

Nous pouvons donc conclure que nos résultats suggèrent une efficacité du LEV dans le traitement des épilepsies généralisées chez l'enfant, bien qu'il ne soit pas encore approuvé pour ce type d'épilepsie. Son profil sécuritaire, l'absence d'interaction médicamenteuse, et son efficacité dans un large spectre de conditions médicales et démographiques devraient apporter plus de crédit à son utilisation. Nous rapportons aussi la première analyse de la relation existant entre les concentrations plasmatiques et la réponse clinique du LEV chez les enfants, ce qui devrait aider les cliniciens à mieux contrôler les crises. Il serait intéressant d'évaluer l'impact des

maladies concomitantes à l'épilepsie, la fréquence des crises avant le traitement ainsi que le type de crises sur l'efficacité du LEV. Une analyse génétique des éléments impliqués dans le mécanisme d'action du LEV serait aussi intéressante, dans le but d'expliquer la variabilité dans le taux de réponse au traitement de LEV.

CHAPITRE 7: REFERENCES

Abou-Khalil B. (2005) Benefit-risk assessment of levetiracetam in the treatment of partial seizures. *Drug Saf.* 28(10): 871-90

Aeby A, Poznanski N, Verheulpen D, Wetzburger C, Van Bogaert P. (2005) Levetiracetam efficacy in epileptic syndromes with continuous spikes and waves during slow sleep: experience in 12 cases. *Epilepsia* 46(12): 1937-42

Alexander GM and Godwin DW. (2006) Metabotropic glutamate receptors as a strategic target for the treatment of epilepsy. *Epilepsy Res.* 71(1):1-22. Epub 2006 Jun 19

Baldy-Moulinier M and Crespel A. (2001) Physiopathologie des crises et des états de mal épileptiques. *Ann Fr Anesth Réanim.* 20 : 97-107

Bauer J, Ben-Menachem E, Krämer G, Fryze W, Da Silva S, Kasteleijn-Nolst Trenité DG. (2006) Levetiracetam: a long-term follow-up study of efficacy and safety. *Acta Neurol Scand.* 114(3):169-76

Ben-Menachem E and Gilland E. (2003) Efficacy and tolerability of levetiracetam during 1-year follow-up in patients with refractory epilepsy. *Seizure* 12(3): 131-5

Bismuth C. et alii. Toxicologie clinique. Médecine-sciences Flammarion éditeur. Paris 1987.

Bjørnsen LP, Eid T, Holmseth S, Danbolt NC, Spencer DD, de Lanerolle NC. (2007) Changes in glial glutamate transporters in human epileptogenic hippocampus: inadequate explanation for high extracellular glutamate during seizures. *Neurobiol Dis.* 25(2): 319-30

Bootsma HP, Ricker L, Diepman L, Gehring J, Hulsman J, Lambrechts D, Leenen L, Majoie M, Schellekens A, de Krom M, Aldenkamp AP. (2007) Levetiracetam in clinical practice: long-term experience in patients with refractory epilepsy referred to a tertiary epilepsy center. *Epilepsy Behav.* 10 (2): 296-303

Brazeau L. (2007) Neurological conditions cost almost \$9 billion a year in Canada. *Fédération des sciences neurologiques du Canada*

Briggs DE and Fench JA. (2004) Levetiracetam safety profiles and tolerability in epilepsy patients. *Expert Opin Drug Saf.* 3(5): 415-24

Cardile V, Pavone A, Gulino R, Renis M, Scifo C, Perciavalle V. (2003) Expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) in rat astrocyte cultures treated with Levetiracetam. *Brain Res.* 27; 976 (2): 227-33

Chaisewikul R, Privitera MD, Hutton JL, Marson AG. (2001) Levetiracetam add-on for drug-resistant localization related (partial) epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* (1):CD001901

Contin M, Albani F, Riva R, Baruzzi A. (2004) Levetiracetam therapeutic monitoring in patients with epilepsy: effect of concomitant antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit.* 26(4): 375-9

Coppola G, Mangano S, Tortorella G, Pelliccia A, Fels A, Romano A, Nardello R, Habetswallner F, Licciardi F, Operto FF, Pascotto A. (2004) Levetiracetam during 1-year follow-up in children, adolescents, and young adults with refractory epilepsy. *Epilepsy Res.* 59(1): 35-42

Coppola G, Franzoni E, Verrotti A, Garone C, Sarajlija J, Operto FF, Pascotto A. (2006) Levetiracetam or oxcarbazepine as monotherapy in newly diagnosed benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): an open-label, parallel group trial. *Brain Dev* 29(5):281-4

DeLorenzo RJ, Garnett LK, Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, Morton L, Choudhry MA, Barnes T, Ko D. (1999) Comparison of status epilepticus with prolonged seizure episodes lasting from 10 to 29 minutes. *Epilepsia* 40:164-9

De Los Reyes EC, Sharp GB, Williams JP, Hale SE. (2004) Levetiracetam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatr Neurol.* 30(4): 254-6

De Smedt T, Vonck K, Raedt R, Dedeurwaerdere S, Claeys P, Legros B, Wyckhuys T, Wadman W, Boon P. (2005) Rapid kindling in preclinical anti-epileptic drug development: The effect of levetiracetam. *Epilepsy Res.* (67): 109-16

Franzoni E, Sarajlija J, Garone C, Malaspina E, Marchiani V. (2007) No kinetic interaction between levetiracetam and cyclosporine: a case report. *J Child Neurol.* 22(4):440-2

Fujiwara-Tsukamoto Y, Isomura Y, Imanishi M, Fukai T, Takada M. (2007) Distinct types of ionic modulation of GABA actions in pyramidal cells and interneurons during electrical induction of hippocampal seizure-like network activity. *Eur J Neurosci.* 25(9): 2713-25

Glauser TA, Pellock JM, Bebin EM, Fountain NB, Ritter FJ, Jensen CM, Shields WD. (2002) Efficacy and safety of levetiracetam in children with partial seizures: an open-label trial. *Epilepsia* 43(5): 518-24

Golberg J and Burdick KE. (2002) Levetiracetam for acute mania. *Am J Psychiatry* 159(1): 148

Gower AJ, Hirsch E, Boehrer A, Noyer M, Marescaux C. (1995) Effects of levetiracetam, a novel antiepileptic drug, on convulsant activity in two genetic rat models of epilepsy. *Epilepsy Res.* 22; 207-13

Grosso S, Franzoni E, Coppola G, Iannetti P, Verrotti A, Cordelli DM, Marchiani V, Pascotto A, Spalice A, Acampora B, Morgese G, Balestri P. (2005) Efficacy and safety of levetiracetam: an add-on trial in children with refractory epilepsy. *Seizure* 14(4): 248-53

Grosso S, Cordelli DM, Franzoni E, Coppola G, Capovilla G, Zamponi N, Verrotti A, Morgese G, Balestri P. (2007) Efficacy and safety of levetiracetam in infants and young children with refractory epilepsy. *Seizure* 16: 345-350

Grunewald R. (2005) Levetiracetam in the treatment of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*; 46 Supp 9:154-60

Herranz JL, Rufo-Campos M, Arteaga R. (2003) Effectiveness and tolerability of levetiracetam in 43 children and adolescents with epilepsy. *Rev Neurol.* 37(11): 1005-8

Herranz JL, Prats-Viñas JM, Campistol J, Campos-Castelló J, Rufo-Campos M, Casas-Fernández C, Arteaga R, García-Ribes A, Conill JJ, Domingo-Jiménez R. (2006) Effectiveness and safety of levetiracetam in 133 children with medication resistant epileptic seizures. *Rev Neurol.* 43(7): 393-7

Husum H, Bolwig TG, Sánchez C, Mathé AA, Hansen SL. (2004) Levetiracetam prevents changes in levels of brain-derived neurotrophic factor and neuropeptide Y mRNA and of Y1-like receptors in hippocampus of rats undergoing amygdala kindling: implications for antiepileptogenic and mood-stabilizing properties. *Epilepsy Behav.* 5 (2): 204-15

Johannessen SI, Battino D, Berry DJ, Bialer M, Krämer G, Tomson T, Patsalos PN. (2003) Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit.* 25(3): 347-63

Johannessen SI and Tomson T. (2006) Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs. *Clin Pharmacokinet.* 45(11):1061-75

Kelly K, Stephen LJ, Brodie MJ. (2004) Levetiracetam for people with mental retardation and refractory epilepsy. *Epilepsy Behav.* 5(6): 878-83

Khurana DS, Kothare SV, Valencia I, Melvin JJ, Legido A. (2007) Levetiracetam monotherapy in children with epilepsy. *Pediatr Neurol.* 36: 227-230

Klitgaard H, Matagne A, Gobert J, Wülfert E. (1998) Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy. *Eur J Pharmacol.* 353: 191-206

Klitgaard H and Pitkänen A. (2003) Antiepileptogenesis, neuroprotection, and disease modification in the treatment of epilepsy: focus on lévétiracétam. *Epileptic Disord. Suppl 1*: S9-16

Kossoff EH, Boatman D, Freeman JM. (2003) Landau-Kleffner syndrome responsive to levetiracetam. *Epilepsy Behav.* 4(5): 571-5

Koukkari MW and Guarino EJ. (2004) Retrospective study of the use of levetiracetam in childhood seizure disorders. *J Child Neurol.* 19(12): 944-7

Labate A, Colosimo E, Gambardella A, Leggio U, Ambrosio R, Quattrone A. (2006) Levetiracetam in patients with generalised epilepsy and myoclonic seizures: an open label study. *Seizure* 15 (3): 214-8.

Lagae L, Buyse G, Deconinck A, Ceulemans B. (2003) Effect of levetiracetam in refractory childhood epilepsy syndromes. *Eur J Paediatr Neurol.* 7(3): 123-8

Lagae L, Buyse G, Ceulemans B. (2005) Clinical experience with levetiracetam in childhood epilepsy: an add-on and mono-therapy trial. *Seizure* 14(1): 66-71

Lambrechts DA, Sadzot B, van Paesschen W, van Leusden JA, Carpay J, Bourgeois P, Urbain E, Boon PA. (2006) Efficacy and safety of levetiracetam in clinical practice: results of the SKATE trial from Belgium and The Netherlands. *Seizure* 15(6): 434-42

Lancelin F, Franchon E, Kraoul L, Garciau I, Brovedani S, Tabaouti K, Landré E, Chassoux F, Paubel P, Piketty ML. (2007) Therapeutic Drug Monitoring of Levetiracetam by High-Performance Liquid Chromatography With Photodiode Array Ultraviolet Detection: Preliminary Observations on Correlation Between Plasma Concentration and Clinical Response in Patients With Refractory Epilepsy. *Ther Drug Monit.* 29(5): 576-583

Landmark CJ. (2007) Targets for antiepileptic drug in the synapse. *Med Sci Monit.* 13(1):RA1-7

Lee, SA, Yoo HJ, Lee B. (2005) Factors Contributing to the Stigma of Epilepsy. *Seizure* 14: 157-163

Leppik IE. (2002) Three new drugs for epilepsy: levetiracetam, oxcarbazepine, and zonisamide. *J Child Neurol.* 17 Suppl 1: S53-7.

Levy RH, Kerr BM. (1988) Clinical pharmacokinetics of carbamazepine. J Clin Psychiatry. 49 Suppl:58-62

Löscher W and Honack D. (1993) Profile of ucb L059, a novel anticonvulsant drug, in models of partial and generalized epilepsy in mice and rats. *Eur J Pharmacol.* 232: 147-58

Löscher W, Hönack D, Rundfeldt C. (1998) Antiepileptogenic effects of the novel anticonvulsant Levetiracetam (ucb L059) in the kindling model of temporal lobe epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther.* 284(2): 474-9

Löscher W, Hönack D, Gramer M. (1999) Effect of depth electrode implantation with or without subsequent kindling on GABA turnover in various rat brain regions. *Epilepsy Res.* 37(2): 95-108

Löscher W and Honack D. (2000) Development of tolerance during chronic treatment of kindled rats with the novel antiepileptic drug levetiracetam. *Epilepsia* 41 (12): 1499-506

Louter AJ, Bosma E, Schipperen JC, Vreuls JJ, Brinkman UA.(1997) Automated on-line solid-phase extraction-gas chromatography with nitrogen-phosphorus detection: determination of benzodiazepines in human plasma. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 7; 689 (1): 35-43.

Lowe A. (2003) The impact of depression in epilepsy. *Lumina, Épilepsie Canada*

Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A, Fuks B. (2004) The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Sci USA* 101(26):9861-6

Malafosse A et Moulard B. (2002) Situation et perspectives de la génétique des épilepsies. *Rev Neurol (Paris)* 158 : 283-291

Mandelbaum DE, Bunch M, Kugler SL, Venkatasubramanian A, Wollack JB. (2005) Efficacy of levetiracetam at 12 months in children classified by seizure type, cognitive status, and previous anticonvulsant drug use. *J Child Neurol.* 20 (7): 590-4

Margineanu DG and Klitgaard H. (2003) Levetiracetam has no significant gamma-aminobutyric acid-related effect on paired-pulse interaction in the dentate gyrus of rats. *Eur J Pharmacol.* 466 (3): 255-61

Martens-Lobenhoffer J and Bode-Böger SM. (2005) Determination of levetiracetam in human plasma with minimal sample pretreatment. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 819 (1) : 197-200

May TW, Rambeck B, Jürgens U. (2003) Serum concentrations of levetiracetam in epileptic patients: the influence of dose and co-medication. *Ther Drug Monit.* 25(6) : 690-9

Mecarelli O, Li Voti P, Pro S, Romolo FS, Rotolo M, Pulitano P, Accornero N, Vanacore N. (2007) Saliva and serum levetiracetam concentrations in patients with epilepsy. *Ther Drug Monit.* 29 (3): 313-8

Nakken KO et al. (2003) A paradoxical effect of levetiracetam may be seen in both children and adults with refractory epilepsy. *Seizure* 12(1): 42-6

Neuwirth M, Saracz J, Hegyi M, Paraicz E, Kollár K, Móser J, Rosdy B, Herczegfalvi A, Fogarasi A. (2006) Experience with levetiracetam in childhood epilepsy. *Ideggyogy Sz.* 59(5-6) :179-82

Newton HB, Dalton J, Goldlust S, Pearl D. (2007) Retrospective analysis of the efficacy and tolerability of levetiracetam in patients with metastatic brain tumors. *J Neurooncol.* 84 (3): 293-6

Opp J, Tuxhorn I, May T, Kluger G, Wiemer-Kruel A, Kurlemann G, Gross-Selbeck G, Rating D, Brandl U, Bettendorf U, Härtel C, Korn-Merker E. (2005) Levetiracetam in children with refractory epilepsy: a multicenter open label study in Germany. *Seizure* 14(7): 476-84

Otoul C, De Smedt H, Stockis A. (2007) Lack of Pharmacokinetic Interaction of Levetiracetam on Carbamazepine, Valproic Acid, Topiramate, and Lamotrigine in Children with Epilepsy. *Epilepsia* 25; (in press)

Patsalos PN. (2000) Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther.* 85(2): 77-85

Patsalos PN. (2003) The pharmacokinetics characteristics of levetiracetam. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 25:123-129

Patsalos PN. (2004) Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet.* 43(11) : 707-24

Perucca E, Gidal BE, Baltès E. (2003) Effects of antiepileptic comedication on levetiracetam pharmacokinetics: a pooled analysis of data from randomized adjunctive therapy trials. *Epilepsy Res.* 53(1-2): 47-56

Potschka H, Baltes S, Löscher W. (2004) Inhibition of multidrug transporters by verapamil or probenecid does not alter blood-brain barrier penetration of levetiracetam in rats. *Epilepsy Res.* 58 (2-3): 85-91.

Poulsen FR, Jahnsen H, Blaabjerg M, Zimmer J. (2002) Pilocarpine-induced seizure-like activity with increased BDNF and neuropeptide Y expression in organotypic hippocampal slice cultures. *Brain Res.* 20; 950 (1-2): 103-18

Ratnaraj N, Doheny HC, Patsalos PN. (199) 6A micromethod for the determination of the new antiepileptic drug levetiracetam (ucb L059) in serum or plasma by high performance liquid chromatography. *Ther Drug Monit.* 18 (2): 154-57

Shafer PO. Improving the quality of life in epilepsy. *The Practical Peer Reviewed Journal for Primary Care physicians*, 1, 111-126

Silverman JA. (1999) Multidrug-resistance transporters. *Pharm. Biotechnol.* 12: 353-386.

Sisodiya S. (2003) Drug resistance in epilepsy: not futile, but complex? *Lancet Neurol.* 2(6):331

Tan MJ and Appleton RE. (2004) Efficacy and tolerability of levetiracetam in children aged 10 years and younger: a clinical experience. *Seizure* 13(3): 142-5

Tong X and Patsalos PN. (2001) A microdialysis study of the novel antiepileptic drug levetiracetam: extracellular pharmacokinetics and effect on taurine in rat brain. *Br J Pharmacol.* 133 (6):867-74

Verrotti A, Coppola G, Manco R, Ciambra G, Iannetti P, Grosso S, Balestri P, Franzoni E, Chiarelli F. (2007) Levetiracetam monotherapy for children and adolescents with benign rolandic seizures. *Seizure* 16(3):271-5

Vigevano F. (2005) Levetiracetam in pediatrics. *J Child Neurol.* 20(2); 87-93

von Stuelpnagel C, Holthausen H, Kluger G. (2007) Long-term use of levetiracetam in patients with severe childhood-onset epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 11 (6):341-5

Yan HD, Ji-qun C, Ishihara K, Nagayama T, Serikawa T, Sasa M. (2005) Separation of antiepileptogenic and antiseizure effects of levetiracetam in the spontaneously epileptic rats (SER). *Epilepsia.* 46(8):1170-1177

Yan HD, Ishihara K, Hanaya R, Kurisu K, Serikawa T, Sasa M. (2007) Voltage-dependent calcium channel abnormalities in hippocampal CA3 neurons of spontaneously epileptic rats. *Epilepsia* 48(4): 758-64.

You SJ, Kang HC, Kim HD, Ko TS, Kim DS, Hwang YS, Kim DS, Lee JK, Park SK. (2007) Vagus nerve stimulation in intractable childhood epilepsy: a Korean multicenter experience. *J Korean Med Sci.* 22(3): 442-5

Zhang ZJ, Xing GQ, Russell S, Obeng K, Post RM. (2003) Unidirectional cross-tolerance from levetiracetam to carbamazepine in amygdala-kindled seizures. *Epilepsia* 44 (12): 1487-93

Zhou JL, Zhao Q, Holmes GL. (2007) Effect of levetiracetam on visual-spatial memory following status epilepticus. *Epilepsy Res.* 73 (1): 65-74



FORMULAIRE D'INFORMATIONS ET DE CONSENTEMENT

1. Titre de l'étude

Utilisation du levetiracetam dans une population pédiatrique

2. Noms des chercheurs

Chercheur principal : Lionel Carmant, M.D., neurologue
Collaborateurs internes: Yves Théorêt, B. Pharm., Ph.D, chercheur adjoint
Milagros Salas-Prato, M.Sc., Ph.D., chargée/
coordonnatrice de projet
Patricia Giroux, B.Sc, étudiante à la maîtrise



CHU Sainte-Justine

Le centre hospitalier
universitaire mère-enfant

Pour l'amour des enfants

3. Source de financement

Ce projet est une étude financée par le laboratoire du Dr Carmant.

4. Invitation à participer à un projet de recherche

Le service de neurologie propose ce protocole de recherche dans le but d'améliorer les traitements chez les enfants épileptiques. Nous sollicitons aujourd'hui la participation de votre enfant. Nous vous invitons à lire ce formulaire d'informations dans le but de décider si vous êtes intéressés à ce que votre enfant participe à cette étude.

5. Quelle est la nature du projet de recherche?

Le levetiracetam est un anticonvulsivant sur le marché depuis mars 2003 au Canada. Bien qu'il ait été reconnu pour réduire la fréquence des crises chez les enfants atteints d'épilepsie partielle réfractaire, l'efficacité du levetiracetam n'est pas connu par rapport à toutes les formes d'épilepsie. Cette étude vise donc à déterminer son efficacité par rapport aux crises et aux effets secondaires qu'il engendre dans toutes les sortes d'épilepsie. Par contre, le keppra est indiqué comme traitement adjuvant chez les patients qui ont l'épilepsie et dont les crises ne sont pas contrôlées de façon efficace par les traitements classiques. Donc, chez les enfants comme le vôtre ne répondant pas aux autres médicaments antiépileptiques, le keppra est un bon choix thérapeutique.

Pour ce faire, nous allons revoir les dossiers médicaux de tous les patients sous levetiracetam et évaluer selon le type de crise et la forme d'épilepsie, les indicateurs les plus appropriés pour ce traitement (voir données point 6) ainsi que les effets secondaires les plus fréquemment encourus. Cette partie de l'étude ne nécessite aucune participation de l'enfant.



En deuxième lieu, un dosage sanguin thérapeutique du levetiracetam sera proposé. Ce dosage permettrait de corréliser l'efficacité du médicament et ses effets secondaires avec le taux sanguin. C'est à cette étape que la participation de votre enfant est suggérée. Pour établir un dosage thérapeutique, un prélèvement sanguin par patient est nécessaire. Ce dosage thérapeutique permettra aux médecins de mieux contrôler l'utilisation du levetiracetam.

6. Comment se déroulera votre participation?

Si vous acceptez que votre enfant participe à l'étude, lors d'une visite chez le neurologue votre enfant subira une prise de sang, tel qu'effectué pour d'autres anticonvulsivants. Un prélèvement d'au moins 500 µl de sang sera effectué, si possible, immédiatement avant la prise du médicament. Si votre prochain rendez-vous est dans les dates de recrutements pour les prélèvements, celui-ci sera effectué à la même date. Par contre, si votre prochain rendez-vous est trop loin, une date précise pour effectuer le prélèvement sera fixée. Des tests pharmacologiques seront ensuite effectués en laboratoire avec le prélèvement de votre enfant.

Certaines données seront recueillies dans le dossier médical de votre enfant, telles que

- Âge
- Genre
- Origine ethnique
- Date du diagnostic
- Début/fin des crises
- Fréquence des crises
- Type d'épilepsie
- Autres médicaments anticonvulsivants/ doses
- Autres types de médicaments/ doses
- Effets indésirables
- Utilisation des services de la santé
- Antécédents familiaux
- Antécédents personnels significatifs
- Convulsion fébrile
- Imagerie
- EEG

7. Quels sont les avantages et les bénéfices de l'étude?

L'étude sur l'efficacité du levetiracetam permettra de mieux contrôler son usage et donc de possiblement améliorer la qualité de vie de votre enfant,



le tout possible en établissant une référence, qui est le dosage thérapeutique lui-même. Lorsque la méthode de dosage sera terminée et qu'un dosage thérapeutique sera établi, les résultats permettront de modifier, si nécessaire, le traitement de votre enfant. Les résultats de l'étude seront transmis à tous les neurologues traitant des patients sous levetiracetam.

8. Quels sont les inconvénients et les risques de l'étude?

L'enfant peut faire face à des bleus, étourdissements, faible risque d'infection, saignement au site de la piqûre lors du prélèvement ou à la suite de celui-ci. Toutefois, celui-ci sera, le plus possible, effectué en même temps que d'autres dosages ou prélèvements pour minimiser les inconvénients.

9. Comment la confidentialité est-elle assurée?

Tous les renseignements obtenus sur votre enfant au cours de cette étude seront confidentiels. Les données seront codées. Les dossiers sous étude seront conservés pendant 25 ans à l'hôpital Sainte-Justine. Cependant, aux fins de vérifier la bonne gestion de la recherche, il est possible que le comité d'éthique de la recherche ou des représentants de Santé Canada consultent les données de recherche et le dossier médical de votre enfant. De plus, il est possible que les résultats de cette étude soient publiés ou communiqués dans un congrès scientifique, mais aucune information pouvant identifier votre enfant ne sera divulguée. De plus, tous les renseignements obtenus sur votre enfant au cours de cette étude seront confidentiels à moins d'une autorisation de votre part ou d'une exception de la loi.

10. Responsabilité des chercheurs

En signant ce formulaire de consentement, vous ne renoncez pas à vos droits prévus par la loi ni à ceux de votre enfant. De plus, vous ne libérez pas les investigateurs et le promoteur de leur responsabilité légale et professionnelle advenant une situation qui causerait préjudice à votre enfant.

11. Liberté de participation

La participation de votre enfant à l'étude est libre et volontaire. Toute nouvelle connaissance susceptible de remettre en question sa participation vous sera transmise. Vous pouvez retirer votre enfant de l'étude en tout temps. Quelle que soit votre décision, cela n'affectera pas la qualité des soins qui lui sont offerts. Il est important de préciser que



même si votre enfant ne participe pas à cette étude ou se retire de celle-ci, il continuera de recevoir le levetiracetam.

12. En cas de questions ou de difficulté, avec qui peut-on communiquer?

Pour plus de renseignements concernant ce projet de recherche, contactez le chercheur responsable de cette étude à l'hôpital Sainte-Justine, Dr. Carmant ou Dr. Salas-Prato, la coordonnatrice de recherche clinique au [information retirée / information withdrawn] Pour plus de renseignements sur les droits de votre enfant à titre de participant à cette étude, vous pouvez contacter une conseillère à la clientèle de l'hôpital au (514) 345-4749.



13. Consentement et assentiment

On m'a expliqué le déroulement et la nature du projet de recherche. J'ai pris connaissance du formulaire de consentement et j'en ai reçu un exemplaire. J'ai eu l'occasion de poser des questions auxquelles on a répondu. Après réflexion, j'accepte que mon enfant participe à ce projet de recherche. J'autorise l'équipe de recherche à consulter le dossier médical de mon enfant pour obtenir les informations pertinentes à ce projet.

Nom de l'enfant (Lettres moulées)

Date

Assentiment de l'enfant (Signature)
(Si capable de comprendre la nature du projet)

Date

Assentiment verbal de l'enfant incapable de signer mais capable de comprendre la nature du projet : oui _____ non _____

Nom du parent (Lettres moulées)

Consentement du parent, tuteur (Signature)

Date

14. Formule d'engagement du chercheur ou de la personne qu'il a déléguée

Le projet de recherche a été décrit au participant et/ou à son parent/tuteur ainsi que les modalités de la participation. Un membre de l'équipe de recherche (chercheur, coordonnatrice ou étudiant en recherche clinique) a répondu à leurs questions et leur a expliqué que la participation au projet de recherche est libre et volontaire.

Signature du chercheur/délégué qui a obtenu consentement

Date

Nom du chercheur ou du délégué et fonction (Lettres moulées)

Date

Initiales parent _____