

Paris, le 7 Décembre 2012

MÉMOIRE D.E.S. DE NEUROLOGIE

Preuves directes de non-adhésion au traitement anti-épileptique dans l'épilepsie partielle pharmaco-résistante

Nicolas Carpentier



INTRODUCTION

Adhésion = manière selon laquelle le comportement du patient suit les recommandations émanant d'une autorité de santé compétente (OMS, 2003)

Mesurer l'adhésion au traitement est capitale dans les épilepsies partielles pharmaco-résistantes (EPPR)

- préalable indispensable à la définition de pharmaco-résistance
- traitements anti-épileptiques (TAE) multiples, crises fréquentes
- pas documentée dans la littérature!

Méthodes d'évaluation souvent biaisées

- *indirecte: questionnaires, pilulier électronique* : biais de suivi
- *directe avec taux sériques de TAE* : grande variabilité inter et intra-individuelle

OBJECTIF

Évaluer de façon prospective et objective
l'adhésion au TAE chez des patients EPPR

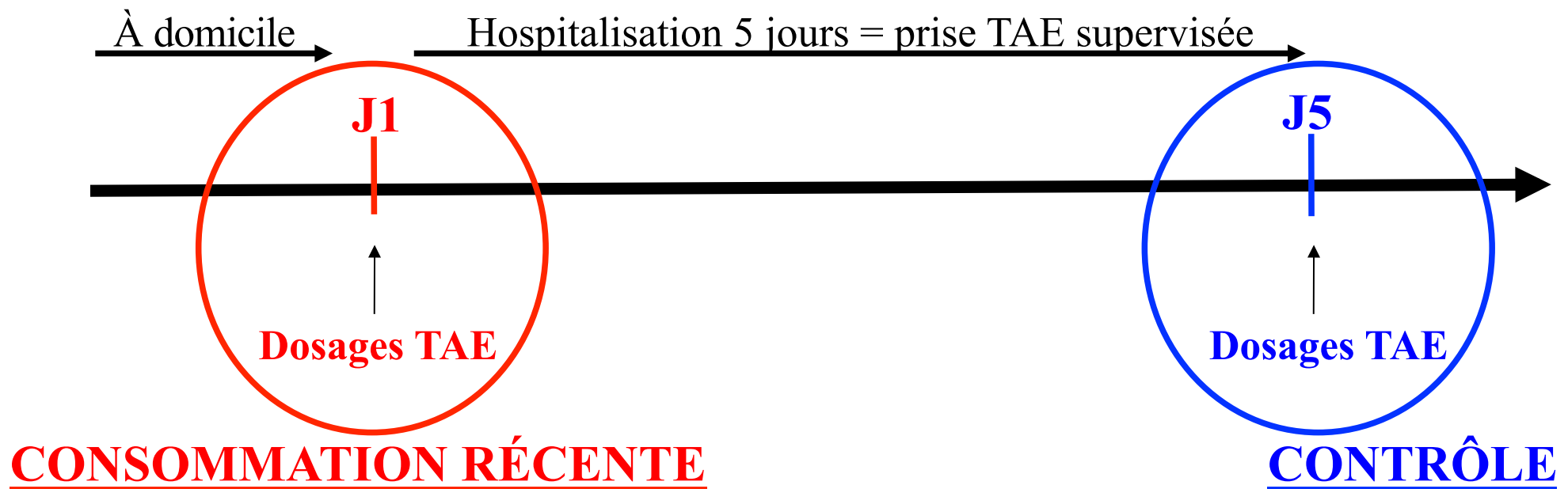
Contrairement aux études précédentes :

-Mesure des taux sériques de l'ensemble des TAE prescrits

-Mesure de la concentration individuelle de référence comme contrôle pour chaque TAE

MÉTHODE

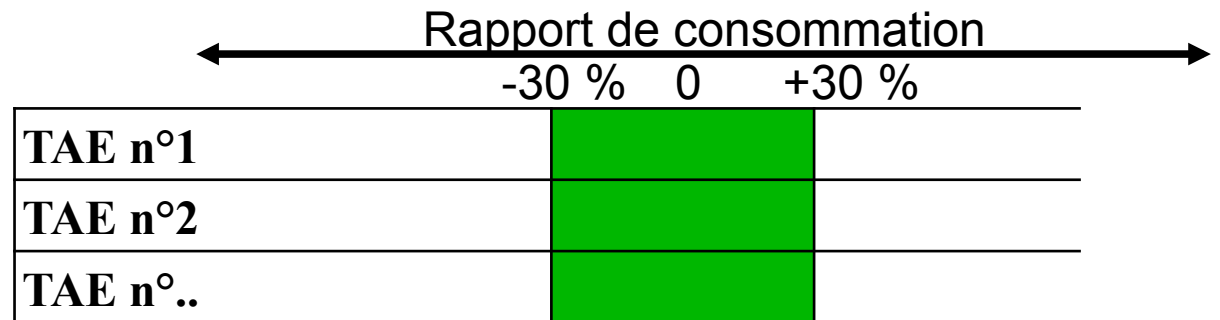
- Étude monocentrique, prospective
- CHU Nancy, avril 2006 à septembre 2008
- Patients diagnostiqués EPPR, engagés dans une évaluation préchirurgicale
- Hospitalisation à distance des crises, sans sevrage médicamenteux



- Pour chaque TAE : $\frac{(\text{Valeur J1} - \text{Valeur J5})}{\text{Valeur J5}} \times 100 = \text{Rapport de consommation}$

MÉTHODE

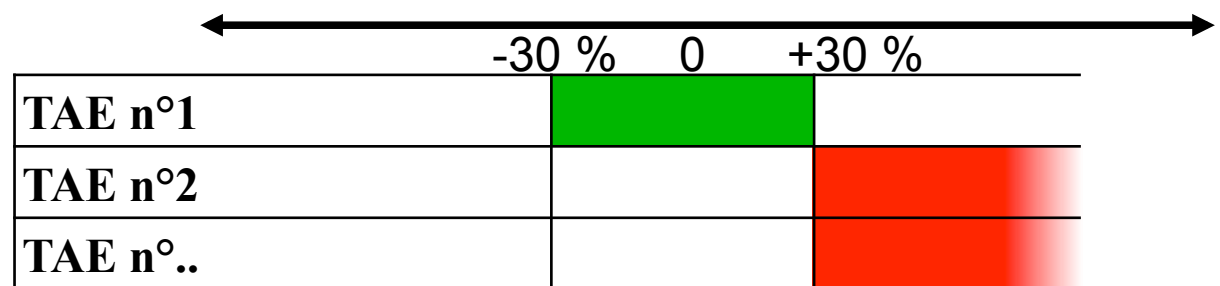
ADHÉRENT



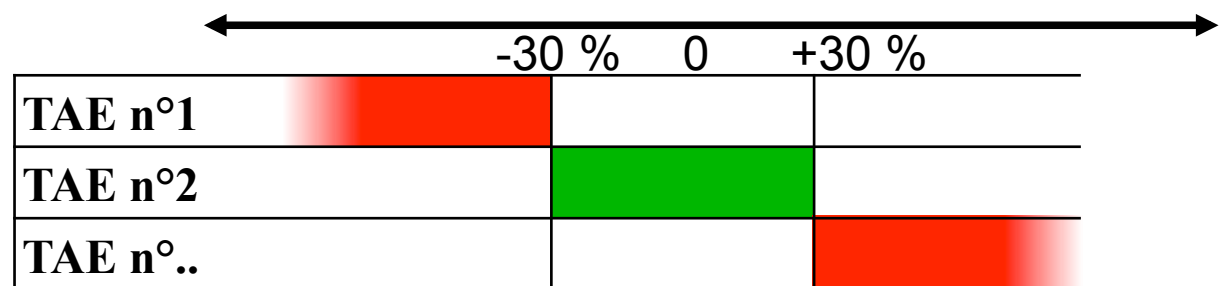
NON-ADHÉRENT
SOUS-CONSOMMATEUR



NON-ADHÉRENT
SUR-CONSOMMATEUR

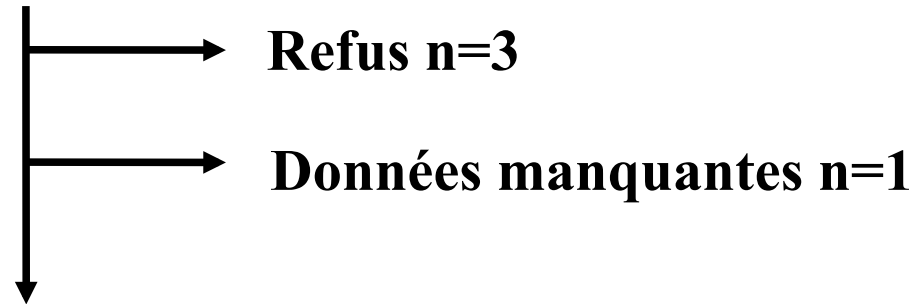


NON-ADHÉRENT
INDÉFINI

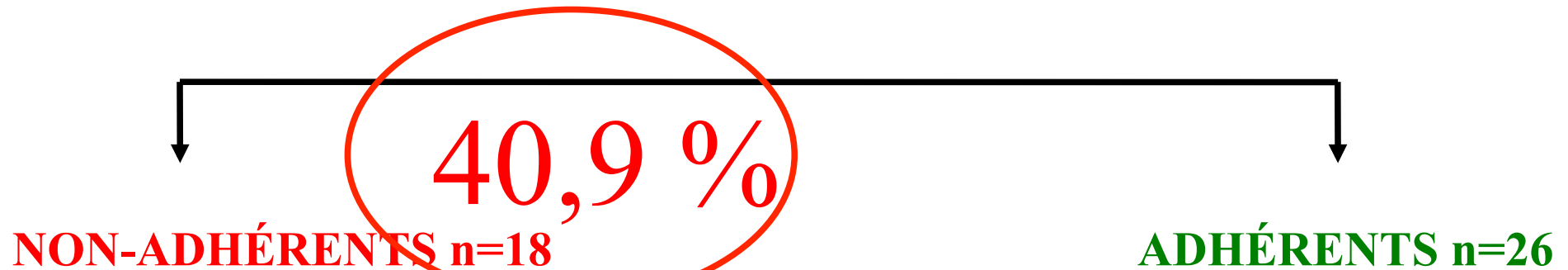


RÉSULTATS

Population totale n=48

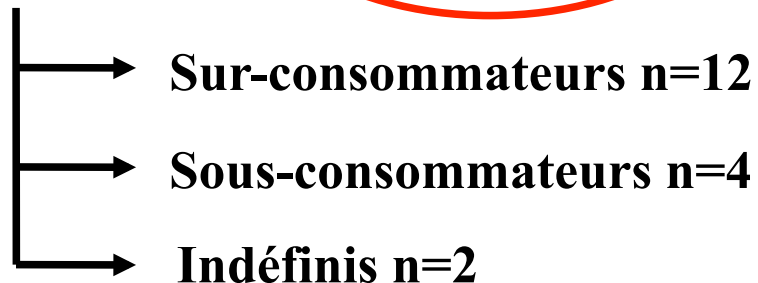


Inclus n=44



NON-ADHÉRENTS n=18

ADHÉRENTS n=26



	Population totale	Patients non-adhérents	Patients adhérents
	médiane (min-max)	médiane (min-max)	médiane (min-max)
Âge (années)	30 (14-63)	27 (14-61)	34 (17-63)
TAEs par patient	2 (1-5)	2 (2-4)	2 (1-5)
	n (%)	n (%)	n (%)
Homme	22 (50)	8 (44)	14 (54)
Localisation			
Temporale	31 (71)	10 (56)	21 (81)
Frontale	8 (18)	4 (22)	4 (15)
Postérieure	1 (2)	1 (5)	0 (0)
Non localisée	4 (9)	3 (17)	1 (4)
Type de TAEs			
Benzodiazépines	15	8	7
Carbamazépine	16	7	9
Lamotrigine	15	9	6
Levetiracetam	22	10	12
Oxcarbazépine	11	2	9
Phénobarbital	4	0	4
Topiramate	13	8	5
Acide valproïque	6	0	6

Aucune différence statistiquement significative (seuil de p à 0,05)

DISCUSSION

Dans l'EPPR, l'adhésion au TAE est faible

Méthodologie robuste :

- Concentration individuelle de référence
- Facteurs de variabilité intra-individuelle contrôlés
- Seuil de variabilité intra-individuelle fixé à 30%

Sur-consommation majoritaire

- Consommation erratique
- Troubles cognitifs significatifs chez patients EPPR
- Effets indésirables dose-dépendants des TAE

En pratique :

- Évaluer l'adhésion au TAE même dans l'EPPR
- Rechercher spécifiquement la sur-consommation

BRIEF COMMUNICATION

Direct evidence of nonadherence to antiepileptic medication in refractory focal epilepsy

***Nicolas Carpentier, *†‡Jacques Jonas, *Solène Frismand, *‡Jean-Pierre Vignal, *§Estelle Rikir,
¶Cédric Baumann, †#**Françoise Lapicque, ††Franck Saint-Marcoux, *†‡Hervé Vespignani, and
*†‡Louis Maillard**

***Neurology Department, University Hospital of Nancy, France; †Faculty of Medicine, Lorraine University, France; ‡UMR 7039, CNRS, Lorraine University, France; §Neurology Department, University Hospital of Sart-Tilman, Liège, Belgium; ¶Epidemiology and Clinical Evaluation Department, University Hospital of Nancy, France; #Clinical Pharmacology and Toxicology Department, University Hospital of Nancy, France; **UMR 7561, CNRS, Lorraine University, France; and ††Pharmacology, Toxicology and Drug Safety Monitoring Department, University Hospital of Limoges, France**

Carpentier et coll. *Epilepsia* soumis le 9 Mai 2012, accepté le 14 Août 2012

Présentation affichée au 10^{ème} Congrès Européen d'Épileptologie à Londres le 3 octobre 2012

Présentation affichée aux Journées Françaises de l'Épilepsie à Saint-Malo le 7 Novembre 2012

BIBLIOGRAPHIE

- Bialer M**, Midha KK (2010) Generic products of antiepileptic drugs: a perspective on bioequivalence and interchangeability. *Epilepsia* 51:941-950.
- N. Carpentier**, J.Jonas, S.Frismand, J.P.Vignal, H.Vespignani, L.Maillard. (2012) Direct measurement of non-adherence to medication in refractory partial epilepsy. Sous presse dans *Epilepsia*
- Gomes MM**, Filho HS, Noé RA (1998) Anti-epileptic drug intake adherence. The value of the blood drug level measurement and the clinical approach. *Arq Neuropsiquiatr* 56:708-713.
- Kwan P**, Brodie MJ (2001) Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet* 357:216-222.
- Kwan P**, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J (2010) Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 51:1069-1077. Erratum in: (2010) *Epilepsia* 51:1922.
- Luoni C**, Bisulli F, Canevini MP, De Sarro G, Fattore C, Galimberti CA, Gatti G, La Neve A, Muscas G, Specchio LM, Striano S, Perucca E (2011) Determinants of health-related quality of life in pharmaco-resistant epilepsy: results from a large multicenter study of consecutively enrolled patients using validated quantitative assessments. *Epilepsia* 52:2181-2191.
- Paschal AM**, Hawley SR, St Romain T, Ablah E (2008) Measures of adherence to epilepsy treatment: review of present practices and recommendations for future directions. *Epilepsia* 49:1115-1122.
- Patsalos PN**, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, Leppik IE, Tomson T, Perucca E (2008) Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 49:1239-1276.
- Perucca E** (2002) Overtreatment in epilepsy: adverse consequences and mechanisms. *Epilepsy Res* 52:25-33.
- Sabaté E** (2003) *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. World Health Organization, Geneva.
- Specht U**, Elsner H, May TW, Schimichowski B, Thorbecke R (2003) Postictal serum levels of antiepileptic drugs for detection of noncompliance. *Epilepsy Behav* 4:487-495.
- Williams J**, Bialer M, Johannessen SI, Krämer G, Levy R, Mattson RH, Perucca E, Patsalos PN, Wilson JF (2003) Interlaboratory variability in the quantification of new generation antiepileptic drugs based on external quality assessment data. *Epilepsia* 44:40-45.