



**SUIVI THERAPEUTIQUE DES PERSONNES SOUFFRANT D'ÉPILEPSIE PAR LE DOSAGE PLASMATIQUE DES MÉDICAMENTS ANTIÉPILEPTIQUES AU CNHU-HKM DE COTONOU**

**ADJIE K.C<sup>1,2</sup> ;GNONLONFOUN D<sup>1,2</sup> ; AVODE N<sup>2</sup> ; HOUINATO D.<sup>1,2</sup>**

- 1- Unité d'Enseignement et de Recherche en Neurologie de la Faculté des Sciences de la Santé de l'Université d'Abomey- Calavi. 01 BP 188 Cotonou (Bénin)
- 2- Clinique Universitaire de Neurologie – Centre National Hospitalier et Universitaire HK Maga. BP 386 Cotonou (Bénin.)

**Correspondant** : ADJIE K. Constant, 08 BP 1045 Tri Postal, Cotonou. **Email** : [adjienconstant@gmail.com](mailto:adjienconstant@gmail.com)  
Tel : +22995561076

**RESUME**

L'épilepsie est une affection neurologique chronique qui constitue de par sa prise en charge un problème de santé publique. L'objectif principal était d'étudier le suivi thérapeutique des personnes souffrant d'épilepsie (PSE) par le dosage plasmatique des médicaments anti épileptiques (MAE) au CNHU-HKM de Cotonou. Il s'agissait d'une étude transversale descriptive et analytique qui s'était déroulée au CNHU-HKM de Cotonou du 1<sup>er</sup> mars au 31 décembre 2013 et portant sur les PSE traitées par le phénobarbital, la carbamazépine ou l'acide valproïque en monothérapie ou en association et qui ont atteint l'état d'équilibre pharmacocinétique pour chaque médicament. 70 PSE étaient recrutés dont 36 de sexe masculin et 34 de sexe féminin. Le phénobarbital en monothérapie est le MAE le plus employé dans une proportion de 55,7%. La concentration thérapeutique était observée chez 30% des sujets pour le phénobarbital, 48% pour la carbamazépine et 45 % pour l'acide valproïque. 20% des PSE ont une mauvaise observance du traitement et les raisons évoquées étaient entre autres l'indisponibilité et les effets indésirables des médicaments.

Ce travail a permis de connaître les caractéristiques thérapeutiques et biologiques des PSE étudiées et surtout de contrôler leur observance thérapeutique.

**Mots clés**: épilepsie, MAE, dosage plasmatique, concentration plasmatique

**ABSTRACT**

**Therapeutic follow-up of persons with epilepsy by plasmatic dosage of antiepileptic drugs at Teaching hospital HKM of Cotonou**

The main objective was to study the therapeutic follow-up of people with epilepsy (PWE) by plasmatic dosage of antiepileptic drugs (AED) at the CNHU-HKM of Cotonou. The cross-sectional and descriptive study looked at a sample of 70 (PWE). This study took place between March and December 2012 at the teaching hospital HKM of Cotonou 70 PWE were recruited including 36 male and 34 female .The average age was 26.1 years  $\pm$  17.8 years. Generalized seizures tonico-clonics were the most predominant with 74.3%. Phenobarbital monotherapy is the most used AED in 55.7%. Therapeutic concentration was observed in 30% of the subjects for phenobarbital, carbamazepine 48% and 45% for valproic acid 20% of the PWE have a poor compliance with treatment and the reasons given were among other the unavailability and adverse effects of drugs.

This work has allowed to know the therapeutic and biological features of the PWE studied and especially to control their adherence.

**Key words**: epilepsy, AED, dosing, plasma, plasma concentration

**INTRODUCTION**

L'épilepsie est une affection neurologique chronique caractérisée par la répétition des crises épileptiques en général spontanées à plus ou moins long terme [1].

Ces crises épileptiques résultent en général du déséquilibre entre le système excitateur glutamatergique et inhibiteur gabaergique. Sa prévalence est de 3 pour mille dans les pays développés, de 5,2 pour mille à 74 pour mille en Afrique subsaharienne [2] et de 8 pour mille au Bénin [3].

Au Bénin, plusieurs études ont été menées sur l'épilepsie mais aucune n'a porté sur la surveillance thérapeutique par le dosage sanguin des médicaments antiépileptiques (MAE). C'est pour combler ce vide que la présente étude dont l'objectif principal était d'étudier le suivi thérapeutique des personnes souffrant d'épilepsie (PSE) par le dosage plasmatique des MAE au Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert Koutoukou Maga (CNHU-HKM) de Cotonou (Bénin) a été initiée et conduite.

## CADRE ET METHODES

Il s'agissait d'une étude transversale, descriptive et analytique qui s'était déroulée du 1<sup>er</sup> mars au 31 décembre 2013 et portant sur les patients épileptiques reçus en consultation externe de neurologie. Le recrutement et le prélèvement étaient effectués la Clinique Universitaire de Neurologie ; la centrifugation, au Laboratoire de Biochimie et enfin le Laboratoire de Microbiologie avait servi pour le dosage plasmatique des MAE. Ont été inclus dans cette étude, les patients souffrant d'épilepsie (PSE) et traités par du phénobarbital (PB), de la carbamazépine (CBZ) ou de l'acide valproïque (VPA) en monothérapie ou en association et qui ont atteint l'état d'équilibre pharmacocinétique pour chaque médicament. Les non-inclus étaient les PSE traitées par d'autres MAE ou qui n'ont pas atteint l'état d'équilibre pharmacocinétique.

L'échantillonnage était exhaustif et tous les PSE répondant aux critères d'inclusion étaient enrôlés pendant la période d'étude. Les variables étudiées étaient sociodémographiques, cliniques, thérapeutiques et biologiques.

En pratique nous avons procédé au remplissage du questionnaire, au prélèvement, à la centrifugation et la conservation des échantillons, au dosage des trois MAE et enfin à l'interprétation des concentrations plasmatiques mesurées. Le délai entre la dernière prise médicamenteuse et le prélèvement sanguin était de douze (12h). Nous avons utilisé la méthode CMIA qui consiste à faire un dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence sur l'appareil Architect I1000sr suivant le protocole « Une étape 11 » c'est-à-dire un temps d'incubation qui dure 11 minutes et 15 minutes pour la durée totale du dosage. Les réactifs utilisés étaient les microparticules paramagnétiques et le conjugué marqué à l'acridinium. Les données collectées étaient saisies et analysées à l'aide des logiciels EXCEL 2007 et Epi info version 6 et 7.

## RESULTATS

### Caractéristiques sociodémographiques

Au total 70 PSE ont été recrutés dont 36 de sexe masculin (51,4%) et 34 de sexe féminin (48,6%), soit une sex-ratio de 1,1 en faveur des hommes.

La moyenne d'âge de notre population était de 26,1 ans  $\pm$  17,8 ans.

La majorité de nos PSE (40%) étaient mariés ou vivaient en concubinage; 34,3% (24) étaient mineurs, 24,3% (17), célibataires et 1,4% (1) était veuf.

## Caractéristiques cliniques

### Antécédents

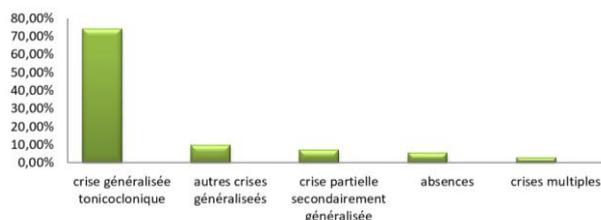
La plupart de nos patients avait un antécédent familial d'épilepsie (20%). Le tableau I montre la distribution des patients en fonction de leurs antécédents.

**Tableau I :** Distribution des patients en fonction de leurs antécédents, CUN/CNHU, 2013

	Effectif	Pourcentage (%)
Antécédent familial d'épilepsie	14	20,0
Réanimation à la naissance	9	12,9
Méningite néo-natale	2	2,9
Ictère néo-natal	4	5,7
Souffrance néo-natale	3	4,3
Accident vasculaire cérébral	1	1,4

### Type de crises

La figure n°1 montre la répartition des patients selon les types de crise



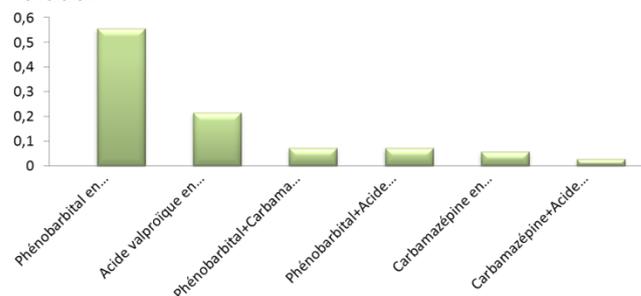
**Figure n°1 :** Répartition des patients selon les types de crise, CUN/CNHU, 2013

Le type de crise le plus représenté était la crise généralisée tonico-clonique (CGTC), avec une fréquence de 74,3%.

## Caractéristiques thérapeutiques

### Médicaments Antiépileptiques étudiés

La figure n°2 résume la fréquence d'utilisation en monothérapie ou en association des MAE à l'étude.



**Figure n°2 :** Répartition des patients selon la fréquence d'utilisation des trois MAE en monothérapie ou en association, CUN/CNHU, 2013

**Régularité de la prise du traitement**

56 patients (80%) prenaient régulièrement leur traitement contre 14 patients (20%) qui l'observaient de façon irrégulière.

**Principales raisons de la non observance du traitement**

Quatre raisons principales ont motivé la non observance du traitement : l'indisponibilité des médicaments (28,6%), le manque de moyens financiers (14,3%), les effets indésirables des MAE (21,4%) et les raisons personnelles (35,7%)

**Effets indésirables**

Les effets indésirables liés au traitement ont été résumés dans le tableau III.

**Tableau III** : Répartition des patients en fonction des effets indésirables liés au traitement observés, CUN/CNHU, 2013

	Effectif (n=69)	Pourcentage (%)
Aucun	29	42,0
Léthargie, somnolence, ralentissement	16	23,2
Hyperactivité	7	10,1
Asthénie sexuelle et physique	4	5,8
Difficultés d'apprentissage	3	4,3
Rash cutané	3	4,3
Troubles digestifs	3	4,3
Autres	4	5,6

**NB** : **Autres** prend en compte les crampes, les céphalées, l'insomnie et l'irritabilité.

**Concentrations plasmatiques des MAE étudiés**

L'étude a montré que la concentration plasmatique moyenne après les dosages effectués par CMIA était de 15,77 µg/ml ± 11,32 µg/ml pour le phénobarbital avec 14 sujets sur 48 qui avaient une concentration thérapeutique ; de 4,73 µg/ml ± 3,66 µg/ml pour la carbamazépine dont 10 sujets sur 21 avaient une concentration thérapeutique ; et de 60,35 µg/ml ± 25,55 µg/ml pour l'acide valproïque et 5 sujets sur 11 avaient une concentration thérapeutique. Ainsi, la concentration thérapeutique était observée chez 30% des sujets pour le phénobarbital, 48% pour la carbamazépine et 45 % pour l'acide valproïque.

**DISCUSSION****Caractéristiques sociodémographiques**

Notre échantillon est composé de 36 hommes et 34 femmes soit une sex-ratio de 1,1 en fa-

veur des hommes. Nos résultats sont proches de ceux de ATTIA- ROMDHANE et al. qui ont observé en 1993 en Tunisie une sex-ratio de 1, 11 [4]. Par contre à Zinvié au Bénin, DE-BROCK et al. ont observé en 2000 une prédominance féminine [5]. Cette différence pourrait s'expliquer par la différence de taille et les raisons culturelles.

La moyenne d'âge des patients était de 26,1 ± 17,8 ans. Au Bénin, AVODE et al. dans une étude faite en 2003 dans la Donga [6] ont retrouvé un âge moyen de 29 ans ±12 ans. Cependant, au Burkina Faso, la moyenne d'âge était de 31,7 ans avec des extrêmes entre 18 et 80 ans [7]. Dans les séries occidentales, en Suède par exemple, l'âge adulte supérieur à 40 ans était plus retrouvé [8]. Ces variabilités pourraient expliquer que l'épilepsie est une affection de tous âges [1] avec une distribution bimodale (pic avant 15 ans et après 60 ans).

**Caractéristiques cliniques :****Antécédents familiaux**

20% des patients de notre échantillon avaient un antécédent familial d'épilepsie. Des résultats similaires ont été retrouvés par HOUINATO et al. en 2007 dans le Plateau (22,2%) et 21,9% dans l'Ouémé [9]. Tous les épileptiques de la série d'ALMU et al. dans la province de Zay en Ethiopie avaient des antécédents familiaux d'épilepsie [10]. Ces résultats révèlent dans une certaine mesure le caractère héréditaire de l'affection.

**Types de crise**

Le type de crise le plus rencontré est la crise tonico-clonique généralisée dans une proportion de plus de 74%. Ces résultats sont confirmés par NDOYE et al. en 2005 au Sénégal [11]. Ce fort pourcentage des CTCG s'expliquerait par la reconnaissance aisée de ce type de crise par la population.

**Caractéristiques thérapeutiques**

Le phénobarbital en monothérapie est le MAE le plus employé dans une proportion de 55,7%. Nos résultats sont proches de ceux de KISSANI et al. au Maroc [12], par contre CHADWICK et al. en 1994 en Grande Bretagne ont trouvé une proportion d'environ 18% (4<sup>e</sup> place) [13]. Le Phénobarbital est le MAE le plus disponible et le plus accessible aux populations des pays en développement.

En usage monothérapeutique le PB est suivi de l'Acide valproïque et de la carbamazépine respectivement dans les proportions de 21,4% et 5,7%. Les Associations bithérapeutiques ren-

contrées sont PB et VPA, PB et CBZ ; VPA et CBZ.

20% des PSE ont une mauvaise observance du traitement et les raisons pourraient être entre autres l'indisponibilité et les effets indésirables des médicaments.

#### Dosage plasmatique des MAE étudiés

Concernant le PB, la concentration plasmatique moyenne était de  $15,77 \pm 11,32 \mu\text{g/ml}$ . 14 patients sur 48 avaient une concentration thérapeutique soit 29,2%. L'influence des facteurs tels que le sexe, l'âge, la régularité des prises, la fréquence des crises et les effets indésirables n'était pas statistiquement significative. HATTCHOUEL et al. en 2005 en France [14] ont trouvé un taux plus bas de  $13,40 \mu\text{g/ml}$

Concernant le VPA, la Concentration plasmatique moyenne est de  $60,35 \pm 25,55 \mu\text{g/ml}$ . 10 patients sur 21 ont une concentration thérapeutique. HATTCHOUEL et al. en 2005 en France [14] ont observé un taux de  $65,55 \mu\text{g/ml}$  qui est supérieur au nôtre. Concernant la carbamazépine, la concentration plasmatique moyenne était de  $4,73 \pm 3,66 \mu\text{g/ml}$ . 5 patients sur 11 (45,5%) avaient une concentration thérapeutique. MOUSSA et al ont observé 55% de concentration thérapeutique. Ces résultats étaient similaires à ceux de HATTCHOUEL. et al. en 2005 [14] qui avaient trouvé une moyenne de  $3,7 \mu\text{g/ml}$  malgré la différence qui réside au niveau des techniques et des appareils utilisés.

#### CONCLUSION

L'épilepsie pose un problème de santé publique dans les pays en développement et surtout en Afrique subsaharienne. Cette étude a permis de connaître l'observance thérapeutique et de comprendre la survenue de nouvelles crises rapportées à un sous-dosage.

#### RÉFÉRENCES

- 1- **Preux P.M., Druet-Cabanac M.** Epidemiology and etiology of epilepsy in sub-Saharan Africa, *Lancet Neurol.* 2005, 4: 221-31.
- 2- **Farnarier G, Moubeka-Mounguengui M, Kouna P, Assengone-Zeh Y, Gueye L.** Epilepsie dans les pays tropicaux en voie de développement : étude de quelques indicateurs de santé, *Epilepsies.* 1996, 8:189-213.
- 3- **PNLMNT/MSP.** Politique Nationale de Lutte contre les Maladies Non Transmissibles. 2008, 16 p.

4- **Atti-Romdhane N., Mrabet A., Ben Hamid A.M.** Prevalence of epilepsy in kelibia, Tunisie. *Epilepsia* 1993; 34: 1028-32.

5- **Debrock C, Preux P.M., Houinato D., Avodé D.G.** Denis F., Boutros-Toni, Dumas M. Estimation of the prevalence of epilepsy in Benin region of Zinvié using the capture-recapture method. *International Journal of epidemiology* 2000; 29:330-5.

6- **Avodé D.G., Houinato D. Gnonlonfoun D., Adjien K.C.** Epidémiologie de l'épilepsie dans le département de la Donga au Bénin. *Le Bénin Médical* 2005; 30:66-69.

7- **Millogo A., Kaboré J., Preux P.M., Dumas M.** Epilepsies, traitement des adultes épileptiques en milieu hospitalier à Bobo-Dioulasso (Burkina-Faso), articles originaux. 2003; 1: 37-40.

8- **Forsgren L.** Prevalence of epilepsy in adults in Northern Sweden. *Epilepsia* 1992; 33: 450-458.

9- **Houinato D., Adjien K.C., Chabi Iranin F.I., Avodé D.G.** Etude de la stigmatisation de l'épileptique dans les Départements du Borgou, de l'Ouémé et du Plateau (BENIN). *Le Bénin Médical*, 2007 ; 36 : 49-52

10- **Almu S., Tadesse Z., Cooper P., Hackett R.** The prevalence of epilepsy in the Zay Society, Ethiopia: An area of high prevalence. *Elsevier* 2006; 15: 211-3.

11- **Ndoye N.F., Sowa A.D., Diopa A.G., Sessoumaa B., Séné-Diouf F., Sander J.W., et al.** Prevalence of epilepsy its treatment gap and knowledge, attitude and practice of its population in sub-urban Senegal, an ILAE/IBE/WHO study. *Elsevier* 2005; 14:106-11.

12- **Kissani N., Belaidi H., Othmani M.B., Tahiri S.M., Ouazzani R. Chkili T.** Epilepsies, Comparaison du profil des patients épileptiques au Maroc à plusieurs années d'intervalle, *Articles originaux.* 2001; 4:251-8.

13- **Chadwick D.** Standard approach to antiepileptic drug treatment in the United Kingdom en Grande Bretagne. *Epilepsia* 1994; 35 (suppl, 4) S3-S10.

15- **Hattchouel J-M., Feuillu A.** Annales du contrôle national de qualité des analyses de Biologie Médicale ; Dosage des médicaments ; Afssaps. Edition 2007.