

Tumeurs intracrâniennes et crises épileptiques: prise en charge

Drs ANDREA O. ROSSETTI^a et SERGE VULLIÉMOZ^b

Rev Med Suisse 2016; 12: 844-7

Les crises épileptiques représentent un problème relativement fréquent chez les patients avec une tumeur intracrânienne, et conduisent très souvent à débiter un traitement de prophylaxie secondaire par un médicament antiépileptique. Même si l'on ne dispose pas d'un haut niveau d'évidence, les substances avec un potentiel d'interactions médicamenteuses limité représentent le premier choix. Le lévétiracétam est probablement le médicament actuellement le plus utilisé dans ce contexte; des alternatives sont représentées par la prégabaline, le valproate, le lacosamide ou la lamotrigine. Le choix du traitement s'oriente par rapport aux profils des effets indésirables potentiels, et doit être adapté au patient. Ces situations nécessitent une prise en charge multidisciplinaire incluant le médecin de premier recours, l'oncologue et le neurologue.

Intracranial tumors and epileptic seizures: treatment principles

Epileptic seizures represent a relatively frequent issue in patients with intracranial neoplasms, and very frequently imply the start of an antiepileptic treatment as secondary prophylaxis. Even if the current level of evidence is relatively low, compounds with a limited risk of pharmacokinetic interactions are clearly preferred. Levetiracetam is probably the most prescribed agent in this setting, while pregabalin, valproate, lacosamide and lamotrigine are valuable alternatives. The treatment choice has to consider the different profiles of side effects and should be tailored to each patient. In this setting, a multidisciplinary approach including general practitioner, oncologist and neurologist is strongly advocated.

INTRODUCTION

Les crises épileptiques chez les patients oncologiques représentent un problème relativement fréquent, impliquant une prise en charge multidisciplinaire comprenant le médecin de premier recours, l'oncologue et (au moins au début) le neurologue.^{1,2} L'épilepsie est définie par la survenue d'au moins une crise épileptique, liée à une haute probabilité de récurrence (> 60% à dix ans),³ indépendamment de facteurs favorisants réversibles, ce qui justifie très souvent l'instauration d'un traitement antiépileptique à visée prophylactique secondaire. En dépit d'un niveau d'évidence malheureusement bas dans ce domaine,⁴ le but de cet article est de passer brièvement en revue les aspects épidémiologiques et pathophysiologiques, avant de proposer le rationnel pour une prise en charge médicamenteuse de l'épilepsie symptomatique de tumeurs intracrâniennes.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Globalement, même si seulement 4% des patients avec une épilepsie souffrent d'une cause tumorale,^{1,5} plus d'un tiers des malades avec une tumeur cérébrale primaire ou secondaire vont développer une épilepsie;^{1,2} dans beaucoup de cas, une première crise amène à la découverte d'un gliome ou d'une métastase cérébrale. Le risque de présenter une crise épileptique dépend du type de pathologie sous-jacente, comme illustré dans le **tableau 1**. Les tumeurs d'origine neuronale sont clairement davantage épileptogènes que les néoplasies gliales; pourtant, ces dernières sont nettement plus fréquentes. Une étude allemande récente a identifié un âge < 60 ans, un volume tumoral < 64 ml, une histologie de bas grade (OMS I-II) ainsi qu'une localisation frontale comme des facteurs indépendants, directement liés à la survenue de crises épileptiques, qui permettent de prédire le risque: à titre d'exemple, une patiente avec trois ou quatre de ces facteurs présente un risque préopératoire de 58%, contre 17% si seulement un seul est présent.⁶ Ces estimations s'appliquent aussi bien aux néoplasies primaires qu'aux métastases.

Les crises d'épilepsie en relation avec les tumeurs intracrâniennes sont symptomatiques et se présentent surtout sous forme de crises focales, avec un risque de généralisation variable.⁷ En outre, jusqu'à 15% des patients avec un état de mal épileptique ont une étiologie tumorale.⁸

PATHOPHYSIOLOGIE

L'épileptogénèse liée aux tumeurs cérébrales est multifactorielle, et chaque situation peut évoluer chez un même patient, selon le type de pathologie sous-jacente, de traitement, et de comorbidités, sans oublier le stress et les facteurs «externes» (tels que consommation d'alcool, déficit de sommeil, etc.).

Si la tumeur elle-même est souvent inerte au niveau électrique,⁹ les modifications mécaniques induites par la croissance, surtout au niveau cortical, peuvent générer des altérations de l'équilibre électrique. Le milieu environnant de la lésion tumorale est également caractérisé par des modifications chimiques, telles qu'une réduction de la glutamine synthétase (pouvant induire une diminution du catabolisme du glutamate vers la glutamine et donc une excitation neuronale accrue),¹⁰ ou une hypoxie tissulaire,¹¹ pouvant générer une acidose, des radicaux libres, une inflammation, et d'autres cascades biochimiques délétères.

La cisplatine, l'étoposide, l'ifosfamide, les antidépresseurs tricycliques et le bupropion, les neuroleptiques (particulière-

^a Service de neurologie, CHUV et Université de Lausanne, 1011 Lausanne,

^b Service de neurologie, HUG et Université de Genève, 1211 Genève 14
andrea.rossetti@chuv.ch | serge.vulliemoz@hcuge.ch

TABLEAU 1		Incidence de crises épileptiques en fonction de la tumeur intracrânienne
Types de tumeur intracrânienne		Risque de crises épileptiques
Gangliogliome, tumeur neuro-épithéliale dysembrioplastique (DNET)		80-100%
Astrocytome de bas grade		75%
Méningiome		30-60%
Astrocytome de haut grade		30-50%
Métastases cérébrales		20-35%
Lymphome primaire du système nerveux central		10%

(D'après réf.25).

ment clozapine, thioridazine, lévomépromazine), et les antibiotiques avec anneau bêtalactame peuvent contribuer à faciliter des crises épileptiques,^{1,11} sans oublier les effets systémiques de la tumeur ou des traitements, comme des altérations électrolytiques, une malnutrition avec impact sur la glycémie, ou encore des insuffisances d'organes-clés (reins, foie), pouvant baisser le seuil épileptogène. Le rôle de la génétique paraît très intéressant aussi sur ce versant: un exemple illustratif est représenté par les mutations d'isocitrate déshydrogénase, enzyme responsable de l'augmentation de l'hydroxyglutarate et donc de l'activation de récepteurs excitateurs tels que N-méthyl-D-aspartate (NMDA); ces mutations se retrouvent dans 80% des gliomes de bas grade, et sont statistiquement liées à la survenue de crises épileptiques ainsi qu'à un meilleur pronostic oncologique.^{12,13}

TRAITEMENT

Comme indiqué dans l'introduction, lorsqu'une crise épileptique se manifeste chez un patient avec néoplasie intracrânienne, le risque de récurrence se réalise dans presque la totalité des cas, ce qui justifie la mise en route d'un traitement pharmacologique antiépileptique, dont le but est d'améliorer la qualité de vie du malade et de prévenir les crises convulsives généralisées, qui baissent d'une proportion de 50 à 19% après le début du traitement.¹⁴ Il est utile de rappeler qu'un traitement antiépileptique sans aucune histoire de crise épileptique (prophylaxie primaire) n'est indiqué que pendant sept jours suite à une craniotomie¹⁵ (mais pas après!),¹⁶ les études récentes favorisent clairement le lévétiracétam par rapport à la phénytoïne en termes d'effets indésirables et probablement aussi d'efficacité.¹⁷⁻¹⁹ De même, le contrôle des crises peut être amélioré par le traitement oncologique: la cortisone et le témozolomide peuvent avoir des propriétés antiépileptiques directes ou indirectes (à travers la réduction de la masse tumorale),²⁰ de même qu'une résection chirurgicale²¹ et la radiothérapie.²² Ceci souligne ultérieurement l'importance d'une approche interdisciplinaire dans ce domaine.

Les médicaments antiépileptiques (MAE) se divisent en substances «classiques», mises sur le marché avant 1990 et comprenant, entre autres, le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine et le valproate, et «nouvelles», dont font partie, à ce jour, au moins quatorze principes actifs. Si l'efficacité des différentes substances sur les crises paraît globalement com-

parable, comme indiqué dans un article paru il y a quelques années dans cette revue,²³ leur profil au niveau des effets indésirables et des interactions pharmacologiques présente des différences marquées. En effet, sauf le valproate, les médicaments «classiques» sont des inducteurs plus ou moins puissants des cytochromes hépatiques, ce qui peut mener à une diminution de la biodisponibilité des substances antitumorales (mis à part le témozolomide).^{11,24,25} Rappelons que, chez les enfants souffrant de leucémie, l'utilisation d'inducteurs enzymatiques s'accompagne d'un mauvais pronostic.²⁶ Les MAE idéaux dans ce contexte clinique répondent aux critères de bonne tolérance globale, risque minime d'interaction médicamenteuse et facilité d'administration et titration. Si une telle substance n'existe malheureusement pas, le lévétiracétam, la prégabaline et le valproate présentent plusieurs caractéristiques favorables; la lamotrigine et le lacosamide sont d'autres options. Leur utilisation pratique est résumée dans le **tableau 2**.

Le lévétiracétam est probablement un des MAE les plus utilisés ces dernières années:^{24,25,27} on peut débiter avec un dosage efficace par administration orale ou intraveineuse (même biodisponibilité), il n'a pas d'interaction notable (sauf avec les changements hormonaux liés à la grossesse, qui en diminuent la biodisponibilité),²⁸ et une relativement bonne tolérance, avec néanmoins des réactions psychiatriques ou comportementales, telle une irritabilité, chez environ 15% des sujets.²⁹

Une alternative ayant un profil plus anxiolytique est la prégabaline, médicament qui n'est cependant pas admis en Suisse en monothérapie. Ce MAE a une excrétion uniquement rénale, et du fait qu'il n'a aucun métabolisme hépatique, il est dépourvu de tout potentiel d'interaction;^{30,31} on peut facilement adapter la dose³² et il est bien toléré, mais il est associé à un risque modeste de prise pondérale. Un autre de ses désavantages, relatif, est l'absence de forme intraveineuse.

Le lévétiracétam et la prégabaline ont fait récemment l'objet d'une étude suisse de phase II randomisée, et ont montré des profils favorables, avec un taux de rétention d'environ 50% à un an.³³

Il y a eu un regain d'intérêt pour le valproate par rapport aux inducteurs enzymatiques au niveau de la survie;³⁴ ceci pourrait être la conséquence d'une action antitumorale exercée à

TABLEAU 2		Dosages quotidiens habituels chez le patient avec tumeurs intracrâniennes
Médicaments antiépileptiques les plus utilisés dans l'ordre de préférence des auteurs. a Disponible en forme intraveineuse. b Utilisation en monothérapie «off label». c Titration lente (risque d'éruption cutanée).		
Substance	Dosage initial	Dosage maximal
Lévétiracétam ^a	2 x 500 mg	2 x 1500 mg
Prégabaline ^b	2 x 75 mg	2 x 300 mg
Valproate ^a	2 x 500 mg	2 x 1000 mg
Lacosamide ^{a,b}	2 x 100 mg	2 x 200 mg
Lamotrigine ^c	1 x 25 mg	2 x 300 mg

travers l'inhibition de l'histone désacétylase. Cependant, à ce stade, cet aspect n'a pas été confirmé par des études prospectives randomisées. Les propriétés stabilisatrices de l'humeur du valproate représentent un atout intéressant et, d'autre part, l'inhibition enzymatique pourrait théoriquement favoriser des manifestations indésirables chez certains médicaments antitumoraux.

La lamotrigine et le lacosamide représentent deux alternatives de seconde ligne. La lamotrigine, de par ses propriétés thymo-régulatrices et son excellente tolérance, notamment au niveau de l'absence de sédation, est un MAE très utile; cependant, le besoin d'adapter la dose lentement (pendant plusieurs semaines) à cause du risque de réaction cutanée en limite son utilisation dans une situation d'urgence. En ce qui concerne le lacosamide, la littérature dans le contexte neuro-oncologique est essentiellement limitée à une utilisation en complément thérapeutique³⁵ (il a cependant été récemment admis en monothérapie en Suisse); son profil favorable au niveau des interactions et la disponibilité d'une forme intraveineuse représentent des aspects intéressants.

En cas de résistance au traitement, il est conseillé de combiner deux, voire trois substances en prêtant attention à la tolérance; l'adjonction ponctuelle de benzodiazépines (clonazépam, clobazam) peut se révéler utile dans certains cas. Il est important de souligner que d'une part, toute perte de contrôle des crises doit motiver une recherche rapide d'une croissance tumorale et que d'autre part, chez certains patients, il ne faut pas perdre de vue des objectifs raisonnables, c'est-à-dire, idéalement, le contrôle des crises avec perte de contact, et en tout cas des crises convulsives généralisées, qui sont les plus dangereuses pour le patient. Par contre, la persistance de crises focales «simples» (sans perturbation du contact) peut se révéler très difficile à contrôler, et chez ces patients il est souvent plus adéquat d'éviter une escalade thérapeutique illimitée, grevée d'effets secondaires aux niveaux cognitif et de la vigilance.

Le contrôle sanguin des effets secondaires biologiques (formule sanguine, électrolytes, fonction rénale, hépatique) est conseillé quelques semaines après le début du traitement, en considérant surtout la situation «oncologique», puis à des intervalles définis par les comorbidités. Rappelons que les substances décrites précédemment ne causent qu'extrêmement rarement des modifications biologiques, et que le contrôle de leurs taux plasmatiques n'est pas nécessaire de routine, car la tolérance et l'efficacité sont très individuelles et peuvent varier bien au-delà des marges thérapeutiques habi-

tuellement fournies. Un tel contrôle est surtout recommandé lorsqu'un manque de compliance thérapeutique ou une intoxication médicamenteuse sont suspectés.

CONCLUSION

En cas de survenue d'une crise épileptique inaugurale chez un patient avec une lésion tumorale intracrânienne, il est fortement recommandé de débiter un traitement médicamenteux avec une substance dépourvue d'effets inducteurs enzymatiques au niveau hépatique (par exemple, lévétiracétam, lamotrigine). Etant donné le profil variable des effets indésirables et des modalités de titration, la collaboration avec un neurologue est fortement souhaitable, au moins au début. Il n'y a pas de directives concernant l'arrêt du traitement. Les répercussions d'une récurrence comitiale sur le moral du malade et sur la conduite de véhicules doivent être balancées par rapport aux effets indésirables et au désir du patient de se sentir «sain», donc sans traitement médicamenteux. Concernant la conduite, rappelons qu'une crise épileptique en présence d'une pathologie intracrânienne définit une épilepsie, donc une interdiction de conduire un véhicule en principe pour une année; ce délai peut être modifié par le neurologue selon la situation clinique. Si un méningiome de grade I, des métastases uniques ou des tumeurs d'origine neuronale ont été extraits, un sevrage progressif sur 2-6 mois peut être envisagé en l'absence de séquelles cérébrales permanentes, au mieux sous contrôle électroencéphalographique. Au vu du caractère récidivant des tumeurs gliales, au contraire, une attitude plus conservatrice est souvent observée: notre approche est de continuer avec une couverture par MAE tant qu'une tumeur est présente, au dosage minimal efficace;²⁵ selon notre expérience, la plupart des patients préfèrent cette option plutôt qu'un arrêt complet de la médication.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Une crise épileptique chez un patient avec une tumeur intracrânienne implique le début d'un traitement antiépileptique
- Les médicaments sans propriété d'induction enzymatique représentent le premier choix
- Le choix de la substance dépend du profil d'effets secondaires

1 Bromfield EB. Epilepsy in patients with brain tumors and other cancers. *Rev Neurol Dis* 2004;1(Suppl. 1): S27-33.
 2 Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993;34:453-68.
 3 * Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475-82.
 4 Kerrigan S, Grant R. Antiepileptic drugs for treating seizures in adults with brain tumours. *Cochrane Database Syst Rev*

2011;(8):CD008586.
 5 Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, et al. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: A prospective study. *Lancet Neurol* 2005;4: 627-34.
 6 * Skardelly M, Brendle E, Noell S, et al. Predictors of preoperative and early postoperative seizures in patients with intra-axial primary and metastatic brain tumors: A retrospective observational single center study. *Ann Neurol* 2015;78: 917-28.

7 van Breemen MS, Rijsman RM, Taphoorn MJ, et al. Efficacy of anti-epileptic drugs in patients with gliomas and seizures. *J Neurol* 2009;256:1519-26.
 8 Alvarez V, Westover MB, Drislane FW, et al. Evaluation of a clinical tool for early etiology identification in status epilepticus. *Epilepsia* 2014;55:2059-68.
 9 Wolf HK, Roos D, Blumcke I, Pietsch T, Wiestler OD. Perilesional neurochemical changes in focal epilepsies. *Acta Neuropathol* 1996;91:376-84.
 10 Rosati A, Marconi S, Pollo B, et al. Epilepsy in glioblastoma multiforme: Cor-

relation with glutamine synthetase levels. *J Neurooncol* 2009;93:319-24.
 11 * van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: Epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol* 2007;6:421-30.
 12 Houillier C, Wang X, Kaloshi G, et al. IDH1 or IDH2 mutations predict longer survival and response to temozolomide in low-grade gliomas. *Neurology* 2010;75: 1560-6.
 13 Watanabe T, Nobusawa S, Kleihues P, Ohgaki H. IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and

oligodendrogliomas. *Am J Pathol* 2009; 174:1149-53.

14 Hildebrand J, Lecaillon C, Perennes J, Delattre JY. Epileptic seizures during follow-up of patients treated for primary brain tumors. *Neurology* 2005;65:212-5.

15 * Chang BS, Lowenstein DH. Practice parameter: Antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003;60:10-6.

16 * Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;54:1886-93.

17 Milligan TA, Hurwitz S, Bromfield EB. Efficacy and tolerability of levetiracetam versus phenytoin after supratentorial neurosurgery. *Neurology* 2008;71:665-9.

18 Fuller KL, Wang YY, Cook MJ, Murphy MA, D'Souza WJ. Tolerability, safety, and side effects of levetiracetam versus phenytoin in intravenous and total prophylactic regimen among craniotomy patients: A prospective randomized study. *Epilepsia* 2013;54:45-57.

19 Iuchi T, Kuwabara K, Matsumoto M, et al. Levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis during and early after craniotomy for brain tumours: A phase II prospective, randomised study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:1158-62.

20 Brada M, Viviers L, Abson C, et al. Phase II study of primary temozolomide chemotherapy in patients with WHO grade II gliomas. *Ann Oncol* 2003;14:1715-21.

21 Luyken C, Blumcke I, Fimmers R, et al. The spectrum of long-term epilepsy-associated tumors: Long-term seizure and tumor outcome and neurosurgical aspects. *Epilepsia* 2003;44:822-30.

22 Ruda R, Magliola U, Bertero L, et al. Seizure control following radiotherapy in patients with diffuse gliomas: A retrospective study. *Neuro Oncol* 2013;15:1739-49.

23 * Rossetti AO, Seck M. Traitement médicamenteux actuel de l'épilepsie. *Rev Med Suisse* 2010;6:901-6.

24 ** Vecht CJ, Kerkhof M, Duran-Pena A. Seizure prognosis in brain tumors: New insights and evidence-based management. *Oncologist* 2014;19:751-9.

25 ** Rossetti AO, Stupp R. Epilepsy in brain tumor patients. *Curr Opin Neurol* 2010;23:603-9.

26 Relling MV, Pui CH, Sandlund JT, et al. Adverse effect of anticonvulsants on efficacy of chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2000; 356:285-90.

27 ** Perucca E. Optimizing antiepileptic drug treatment in tumoral epilepsy. *Epilepsia* 2013;54(Suppl. 9):97-104.

28 French J, Edrich P, Cramer JA. A systematic review of the safety profile of levetiracetam: A new antiepileptic drug. *Epilepsy Res* 2001;47:77-90.

29 Helmstaedter C, Fritz NE, Kockelmann E, Kosanetzky N, Elger CE. Positive and negative psychotropic effects of levetiracetam. *Epilepsy Behav* 2008;13:535-41.

30 Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia* 2004;45(Suppl. 6):13-8.

31 Brodie MJ, Wilson EA, Wesche DL, et al. Pregabalin drug interaction studies: Lack of effect on the pharmacokinetics of carbamazepine, phenytoin, lamotrigine, and valproate in patients with partial epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:1407-13.

32 Ramsay RE, Perucca E, Robbins J, Barrett JA, Spiegel K. Rapid onset of seizure suppression with pregabalin adjunctive treatment in patients with partial seizures. *Epilepsia* 2009;50:1891-8.

33 Rossetti AO, Jeckelmann S, Novy J, et al. Levetiracetam and pregabalin for anti-epileptic monotherapy in patients with primary brain tumors. A phase II randomized study. *Neuro Oncol* 2014;16:584-8.

34 Weller M, Gorlia T, Cairncross JG, et al. Prolonged survival with valproic acid use in the EORTC/NCIC temozolomide trial for glioblastoma. *Neurology* 2011;77:1156-64.

35 Maschio M, Dinapoli L, Mingoa M, et al. Lacosamide as add-on in brain tumor-related epilepsy: Preliminary report on efficacy and tolerability. *J Neurol* 2011; 258:2100-4.

* à lire
** à lire absolutement