

Enfants épileptiques pharmacorésistants et suivi thérapeutique pharmacologique de la lamotrigine

Drug resistant epileptic children and therapeutic drug monitoring of lamotrigine

Syrine Moussa, Rim Charfi, Khouloud Ferchichi, Mouna Daldoul, Mouna Ben Sassi, Syrine Ben Hammamia, Emna Gaies, Riadh Daghfous, Sameh Trabelsi

University of Tunis El Manar, Faculty of Medicine of Tunis, 1007, Centre National Chalbi Belkahia de Pharmacovigilance, Service de Pharmacologie Clinique, LR16SP02, 1006, Tunis, Tunisia

RÉSUMÉ

Introduction: Les patients qui ont une résistance aux antiépileptiques (AED) souffrent d'une mauvaise qualité de vie et d'une désinsertion socio-professionnelle. Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) de la lamotrigine (LMT) chez les enfants épileptiques est particulièrement utile dans les situations complexes où il est difficile d'évaluer la réponse et permet ainsi d'améliorer la gestion de l'épilepsie et d'améliorer la qualité de vie des enfants épileptiques.

Objectifs: Identifier les enfants pharmacorésistants sous LMT et étudier les facteurs épidémiologiques, cliniques et pharmacocinétiques associées à cette pharmacorésistance.

Méthodes: Notre étude est rétrospective, réalisée en Pharmacologie Clinique (2012-2021). Nous avons inclus les enfants âgés moins de 18 ans, épileptiques, sous LMT et adressés pour un dosage de leurs concentrations plasmatiques résiduelles (CO) dans le cadre du STP de la LMT.

Résultats: Nous avons inclus 114 enfants épileptiques sous LMT. La pharmacorésistance a été rapportée dans 38,6% (n=44). Elle était significativement plus élevée chez les garçons (73%). Les CO de LMT étaient significativement plus élevées chez les enfants épileptiques pharmacorésistants sous LMT (4,75 µg/mL versus 8,7 µg/mL, p=0,000). La biodisponibilité était faible dans 20,5% des cas des enfants épileptiques pharmacorésistants.

Conclusions: La pharmacorésistance a été notée chez 38,6% des enfants épileptiques sous LMT dont la majorité étaient des garçons. Les concentrations résiduelles de LMT étaient plus élevées chez les enfants épileptiques pharmacorésistants sous LMT.

Mots clés: Enfant, Épilepsie généralisée, Lamotrigine, Pharmacorésistance, Suivi thérapeutique pharmacologique

ABSTRACT

Introduction: Epilepsy is a chronic and disabling pathology which begins, in more than 50% of cases, before the age of 10. Patients who are resistant to AEDs suffer from poor quality of life and socio-professional disintegration. Therapeutic pharmacological monitoring (TDM) of lamotrigine (LMT) in epileptic children is particularly useful in complex situations where it is difficult to assess the response and thus allows to improve the management of epilepsy and improve the quality of life of epileptic children.

The aims of this study were to identify drug-resistant children on LMT and to assess demographic, clinical and pharmacokinetic factors associated with drug resistance in these children.

Methods: This retrospective descriptive study was conducted at Clinical Pharmacology (2012-2021). We included children under 18 years old with epilepsy, on LMT, referred for trough plasma level (CO) measurement as part of the TDM of LMT.

Results: We included 114 epileptic children prescribed LMT. Drug resistance was reported in 38.6% (n=44) and was higher in boys (73%).

LMT CO were significantly higher in drug resistant epileptic children (4.75 µg/mL versus 8.7 µg/mL, p=0.000). Bioavailability was low in 20.5% of the cases of drug resistant epileptic children.

Conclusions: Drug resistance was observed in 38.6% of epileptic children treated with LMT, the majority of whom were boys. Residual LMT concentrations were higher in drug-resistant epileptic children on LMT.

Key words: Child, Generalized epilepsy, Lamotrigine, Drug resistance, Therapeutic drug monitoring

Correspondance

Khouloud Ferchichi

University of Tunis El Manar, Faculty of Medicine of Tunis, 1007, Centre National Chalbi Belkahia de Pharmacovigilance, Service de Pharmacologie Clinique, LR16SP02, 1006, Tunis, Tunisia

Email: kholod.ferchichi@gmail.com

INTRODUCTION

L'épilepsie est une pathologie chronique et invalidante qui débute, dans plus de 50% des cas, avant l'âge de 10 ans et qui touche plus de 50 millions de personnes dans le monde [1]. Mal contrôlée, elle peut avoir des conséquences cognitives, psychologiques et sociales graves [2]. Selon l'ILAE (International Association Against Epilepsy), les patients en rémission sous traitement devraient avoir, pendant un an, un intervalle sans crises épileptiques égal à trois fois le plus long intervalle sans crise avant le traitement [3].

De façon générale, une bonne observance thérapeutique aux antiépileptiques (AED), permettrait d'obtenir une rémission [4].

Toutefois, 30-40% des enfants épileptiques seraient résistants aux AED [5]. L'épilepsie est dite pharmacorésistante s'il y a échec d'un traitement par AED en mono ou bithérapie, bien tolérés et choisis d'une façon appropriée [6].

Selon les études, une bonne réponse au premier AED serait en faveur d'un bon pronostic alors qu'une rechute durant la première année serait corrélée à une pharmacorésistance [7,8].

Ces patients épileptiques seraient réfractaires à leur traitement AED et nécessiteraient un ajustement des doses ou l'association d'un autre AED.

C'est dans ce cadre que le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) trouve sa place [9]. Le STP a débuté en 1960 avec les AED de 1ère génération : acide valproïque (VPA), carbamazépine (CBZ), phénobarbital et phénytoïne [10]. De nos jours, les nouveaux AED, tels que le lévétiracétam (LEV) et la lamotrigine (LMT) prennent de plus en plus de place dans les prescriptions. Ils ont l'avantage de présenter moins de variabilité interindividuelle.

Le STP de la LMT n'est pas obligatoire, cependant, c'est un outil essentiel pour la personnalisation de la prescription médicamenteuse selon les caractéristiques de chaque patient.

Les objectifs de cette étude étaient d'identifier les enfants pharmaco résistants sous LMT et d'étudier les facteurs associés à la pharmacorésistance chez ces enfants.

MÉTHODES

Déroulement de l'étude

Notre étude est rétrospective descriptive. Elle a été réalisée, entre janvier 2012 et janvier 2021, au Service de Pharmacologie Clinique.

Nous avons inclus les enfants suivis pour épilepsie généralisée, âgés de moins de 18 ans sous LMT qui nous ont été adressés pour un dosage de la concentration plasmatique résiduelle (C0) de la LMT dans le cadre du STP. Nous avons exclu les enfants en cas de manque de données dans la fiche de renseignements (sur l'âge, la fréquence, le type de crise, la date de la dernière crise, la date de début d'administration de la LMT ou la dose quotidienne administrée) et/ou la mauvaise observance

thérapeutique.

Pour chaque enfant épileptique, un prélèvement sanguin a été adressé avec une fiche de renseignements préétablie comportant des données sur son identité, son âge, son poids, le diagnostic retenu, les dates de la première et de la dernière crise, le type de crise qu'il présentait et sa fréquence, la posologie, la voie, le rythme d'administration de la LMT, la date du début de son administration, les médicaments associés et les événements indésirables rapportés [11].

Nous avons décrit les données épidémiologiques (âge, genre) ainsi que les données cliniques (médicaments associés et événements indésirables) et pharmacocinétiques (D, C0 et C0/D) des enfants épileptiques sous LMT.

Nous avons, ainsi, réparti la population de l'étude en deux groupes :

- Enfants pharmacorésistants à la LMT
- Enfants non pharmacorésistants

Puis, nous avons comparé l'âge, le genre et les caractéristiques pharmacocinétiques des deux groupes.

Ce travail a été effectué suite à l'accord octroyé par le comité local d'éthique.

Critères de jugement

Pharmacorésistance

L'épilepsie est dite pharmacorésistante en cas d'échec d'un traitement AED (absence de rémission ou réfractaire [3]) en mono ou bithérapie, bien toléré et choisi d'une façon appropriée, selon un schéma [6].

Paramètres pharmacocinétiques

La pharmacocinétique a été étudiée en se basant sur la C0 et C0/D

La concentration plasmatique résiduelle

Les prélèvements sanguins pour le dosage de la C0 des de LMT ont été effectués, sur un tube EDTA (Acide éthylène diamine tétracétique), à l'état d'équilibre juste avant l'administration suivante de la LMT (après quatre à six jours) [12]. En cas de dosages multiples de la C0 chez le même enfant épileptique, seule la C0 la plus récente a été prise en compte. La technique de mesure des C0 des AED utilisée était une technique automatisée de dosage immunologique micro-particulaire par chimiluminescence pour la LMT. La limite de détection (LoD) est de 0,22 µg/mL et la limite de quantification (LoQ) de 0,68 µg/mL. L'intervalle thérapeutique représente l'intervalle ou fourchette entre les C0 qui constituent le seuil efficace et les C0 toxiques. La C0 est considérée dans l'IT si elle est située, pour la LMT, entre 2,5 µg/mL et 15 µg/mL [13].

La dose et le paramètre pharmacocinétique C0/D

Le paramètre C0/D (dose) permet d'évaluer la biodisponibilité de la LMT. Nous avons établi les C0/D recommandées en fonction des IT et des doses recommandées. Une C0/D inférieure aux valeurs recommandées correspond à une faible biodisponibilité et une C0/D supérieure ou égale aux valeurs recommandées

correspond à une bonne biodisponibilité.

Analyse statistique

Les données ont été analysées au moyen du logiciel SPSS version 22.0. Pour les variables quantitatives, des moyennes ou des médianes ont été calculés selon la distribution de la variable étudiée. Pour les variables qualitatives, les fréquences ont été présentés.

Pour l'analyse de l'association entre deux variables, nous avons utilisé des tests paramétriques et non paramétriques selon la distribution des variables. Nous avons retenu le seuil de significativité pour $p \leq 0,05$.

RÉSULTATS

Enfants épileptiques sous lamotrigine

Parmi les 840 patients épileptiques adressés pour un dosage de la CO de la LMT (935 prélèvements), 114 enfants suivis pour épilepsie généralisée et traités par LMT ont été inclus dans cette étude. (Figure 1).

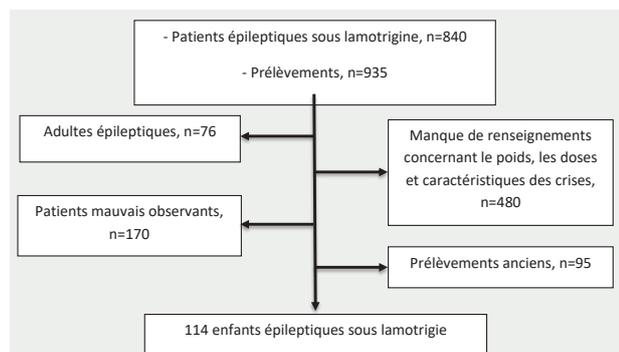


Figure 1. Diagramme d'inclusion des enfants épileptiques sous lamotrigine

Caractéristiques épidémiologiques et cliniques

La moyenne d'âge des enfants était de 10,26 ans \pm 4,1 ans. Parmi les enfants épileptiques, 65% étaient âgés de moins de 12 ans et 35% étaient âgés de 12 à 18 ans. Le sexe-ratio M/F était de 1,42 (41% des filles et 59% des garçons).

Crises épileptiques

Les crises épileptiques généralisées étaient tonico-cloniques dans 67% ou à type d'absence dans 33% des cas. La fréquence des crises variait entre une crise/an (29%), une crise/mois (13%), une crise par semaine (18%) et une crise quotidienne (40%).

Traitement

Tous les enfants sous LMT étaient traités par Lamictal® sous la forme de comprimés dispersibles. La dose médiane était 5,37 mg/Kg/j [0,50-37,50 mg/Kg/j].

Parmi les enfants épileptiques de l'étude, 91% recevaient la D recommandée, 4,5% recevaient une dose inférieure aux posologies recommandées et 4,5% recevaient une dose supérieure aux posologies recommandées.

Le rythme des prises de LMT variait entre une et trois

prises par jour. Une association à d'autres AED a été observée chez 56 enfants épileptiques sous LMT (54%). Parmi ces derniers, 39 (34,21%) prenaient une bithérapie et 17 (14,91%) étaient sous trithérapie ou plus.

Caractéristiques pharmacocinétiques

Répartition des concentrations plasmatiques résiduelles selon l'intervalle thérapeutique : La médiane de la CO de LMT chez les enfants épileptiques était de 7,05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (2,5-23,1 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Sept enfants épileptiques (6%) avaient une CO de LMT supra-thérapeutique et 107 enfants (94%) avaient des CO dans l'IT.

Evaluation du paramètre pharmacocinétique CO/D de la lamotrigine

La médiane du paramètre CO/D de LMT était 1,45 (limites de 0,2 à 13,60). Parmi les enfants épileptiques, 32 (28%) avaient une faible biodisponibilité dont 11 (34%) présentaient au moins une association médicamenteuse avec d'autres AED: clonazépam (4), carbamazépine (2), lévétiracétam (2), clobazam (2), acide valproïque (1) et vigabatrine (1).

Évènements indésirables

Trois des enfants épileptiques réfractaires ont présenté des évènements indésirables (2,6%) à type de vomissements ($n=1$) et vertige ($n=2$), leurs CO étaient dans l'IT.

Enfants pharmacorésistants sous lamotrigine

Les enfants pharmacorésistants ont été sélectionnés selon de diagramme suivant (Figure2).

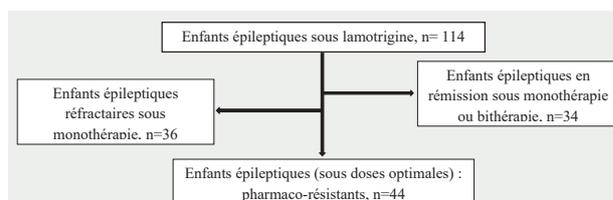


Figure 2. Diagramme d'inclusion des enfants épileptiques pharmacorésistants à la lamotrigine

Caractéristiques épidémiologiques et cliniques

La pharmacorésistance a été identifiée chez 44 enfants (38,6%) dont 17 sous trithérapie et 27 sous bithérapie. La moyenne d'âge des enfants pharmacorésistants était de 10,34 \pm 4,2 ans.

Caractéristiques pharmacocinétiques

Parmi eux, 72,7% étaient des garçons et 27,3% étaient des filles. Parmi les enfants pharmacorésistants, 9 (20,5%) présentaient une faible biodisponibilité et 35 (79,5%) une bonne biodisponibilité (CO/D \geq valeur recommandée).

Etude analytique

La pharmacorésistance à la LMT était significativement plus importante chez les garçons ($p < 0,0001$). Chez les enfants pharmacorésistants, la dose médiane était de 5

mg/kg/j et chez les non pharmacorésistants, elle était de 4,75 mg/Kg/j sans différence significative ($p=0,936$). La pharmacorésistance était significativement ($p=0,000$) associée à une CO plus élevée puisque la médiane de CO des enfants pharmacorésistants était de 8,7 $\mu\text{g/mL}$ et celle des enfants non pharmacorésistants était de 4,75 $\mu\text{g/mL}$. (Tableau 1)

Tableau 1. Caractéristiques des enfants épileptiques sous lamotrigine

Enfants épileptiques	Pharmacorésistants	Non pharmacorésistants	p
Nombre (%)	44 (38,6%)	70 (61,4%)	
Age (moyenne ; \pm écart type, ans)	10,34 \pm 4,2	10,21 \pm 4,1	0,437
Garçons (%)	32 (72,7%)	35	0,000
Filles (%)	12 (27,3%)	35	
Dose pondérale médiane (mg/kg/j)	5	4,75	0,936
Concentration plasmatique résiduelle médiane ($\mu\text{g/mL}$)	8,7	4,75	0,000

DISCUSSION

La notion de pharmacorésistance met en évidence le besoin de trouver des stratégies afin d'améliorer la qualité de vie de ces enfants et de réduire l'impact des crises épileptiques sur leur développement cognitif, psychosocial et fonctionnel d'autant plus que les mécanismes de résistance au traitement ne sont pas encore bien élucidés. Ainsi, nous avons mené cette étude afin d'identifier les enfants pharmacorésistants sous LMT et d'étudier les facteurs associés à la pharmacorésistance chez ces enfants.

Principaux résultats de l'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive intéressant des enfants suivis pour épilepsie généralisée, âgés moins de 18 ans sous LMT, adressés au service de pharmacologie clinique du CNPV, entre janvier 2012 et janvier 2021, pour dosage de la CO de la LMG dans le cadre du STP.

Dans notre étude, nous avons colligé 114 patients sous LMT. La moyenne d'âge des enfants sous LMT était 10,34 \pm 4,2 ans. Le sexe-ratio M/F était 1,42. Parmi les enfants sous LMT, trois ont présenté des événements indésirables (2,6%) et qui avaient des CO dans l'IT. Aucun événement indésirable grave n'a été observé. Les associations médicamenteuses sous LMT ont été observées dans 36% des cas.

Parmi les enfants épileptiques sous LMT 94% avaient une CO dans l'IT.

Parmi les enfants épileptiques sous LMT, 38,6% étaient pharmacorésistants, leur âge moyen était de 10,34 ans et 73% étaient des garçons.

Les enfants épileptiques, pharmacorésistants avaient des CO significativement plus élevée que les enfants non pharmacorésistants sous LMT (8,7 $\mu\text{g/mL}$ versus 4,75 $\mu\text{g/}$

mL, $p=0,000$).

Points forts et limites de l'étude

Cette étude est parmi les rares à étudier l'apport du STP de la LMT dans une population pédiatrique pharmacorésistante. Elle a été effectuée dans un service de référence en matière de STP et ce sur une période de neuf ans.

Les limites de cette étude étaient d'une part, sa nature rétrospective et d'autre part, le manque de renseignements cliniques au niveau des fiches de renseignements adressés par nos collègues dans le cadre du STP du LMT chez les enfants épileptiques (480 cas sur 935 fiches incomplètes) rendant l'analyse plus restrictive que ce qui était prévu.

Discussion des principaux résultats

Caractéristiques des enfants épileptiques

En 2010, l'ILAE a proposé une définition pour la rémission sur un an [3]. En 2014, l'ILAE a proposé de prolonger la durée de suivi à 10 ans afin de mieux apprécier la rémission. Néanmoins, cette durée peut être écourtée à cinq ans. En effet, une étude ayant comparé les durées de suivi de cinq et 10 ans n'a montré aucune différence [16]. Dans notre étude, nous avons convenu d'utiliser la définition de 2010 dans le cadre de notre étude car il n'était pas possible de faire un suivi sur cinq ou 10 ans.

Quatre enfants ont présenté des événements indésirables à type de troubles digestifs et de vertige (2,6%) et avaient tous des CO dans l'IT.

D'après les données de la littérature, le risque de survenue de réactions cutanées indésirables est de 0,3%. Ce risque serait plus important chez les filles, en cas d'administration initiale de fortes doses de LMT ou d'association au VPA [17]. Selon une revue systématique et une méta-analyse, bien que la LMT présente une moindre efficacité que le VPA dans certains cas [18], elle devrait néanmoins être privilégiée en tant qu'AED de première intention pour les enfants épileptiques en raison de sa bonne tolérance, surtout chez les filles. En effet, selon les études de tératogénicité, l'utilisation du VPA pourrait être associée à une réduction du quotient intellectuel et à une altération de la cognition chez le nouveau-né [14,19]. Les enfants nés de mères exposées au VPA pendant la grossesse présenteraient un risque accru de troubles du spectre autistique et de troubles de l'apprentissage par rapport aux enfants dont les mères ont été exposées à la CBZ, à la LMT et ou au LEV [20]. Néanmoins, dans notre pays, le VPA, AED de large spectre est largement utilisé vu sa disponibilité sur marché sous forme de génériques et son coût plus abordable que les autres AED.

Pharmacorésistance

La pharmacorésistance a été notée chez 44 enfants (38,6%) dont la moyenne d'âge était de 10,34 ans. Parmi ces derniers, 72,7% étaient des garçons. Nos résultats sont concordants avec données de la littérature où la pharmacorésistance serait de 20 à 40% aux AED [16,21].

Les données de la littérature intéressant le taux de pharmacorésistance à la LMT sont rares aussi bien chez les enfants que chez les adultes épileptiques.

Dans notre étude, parmi les enfants pharmacorésistants, 72,7% étaient des garçons. Une étude a montré que le genre masculin serait un facteur de risque de présenter des crises résistantes [22]. Un autre risque serait celui de présenter des crises avant l'âge d'un an [22].

Selon une méta-analyse, la pharmacorésistance des patients épileptiques résulterait de l'association complexe de plusieurs facteurs [23]. Ces facteurs seraient génétiques, neurologiques congénitaux ou acquis, dus à des maladies métaboliques ou liés au mécanisme d'action de l'AED [24-27]. A ce propos, deux hypothèses ont été développées [28]. La première suggère que la résistance serait due à une CO infra-thérapeutique de l'AED résultant de l'induction génétique par hyperactivité et/ou surexpression des transporteurs transmembranaires de la barrière hémato-encéphalique, tels que la glycoprotéine-P et les protéines associées à la résistance multiple aux médicaments [29]. Cette surexpression diminuerait la biodisponibilité de l'AED. Selon la deuxième hypothèse, des altérations liées à la maladie ou induites par l'AED au niveau des cibles et des récepteurs, rendraient ces derniers insensibles à leur action [29].

Le risque de pharmacorésistance serait accru avec les AED ayant un mécanisme d'action non spécifique, d'autant plus que la molécule se lie à plusieurs transporteurs. C'est le cas de la LMT et du phénobarbital et probablement aussi de la CBZ, du LEV et du topiramate pour l'expression de ces transporteurs [29,30].

Une étude génétique tunisienne effectuée en 2019, sur 100 patients épileptiques (50 en rémission et 50 pharmacorésistants) a rapporté une association entre le polymorphisme de l'expression du gène ABCB1 et la pharmacorésistance aux AED [31]. Cette étude est venue appuyer un autre travail tunisien, de 2018, sur les facteurs génétiques déterminant la résistance aux AED [33]. Certaines mutations qui touchent les gènes COL4A1/COL4A2 [33] et qui encodent le collagène IV, engendreraient un trouble neurologique grave et un spectre plus large de phénotypes plus légers, dont essentiellement l'épilepsie. L'identification précoce des patients porteurs de ces mutations pourrait avoir des conséquences cliniques importantes par rapport au traitement antiépileptique choisi [34]. La sévérité des crises et leur fréquence maintiennent une réaction inflammatoire au niveau du cerveau qui provoque la sécrétion de l'interleukine 1-beta, l'altération des fonctions gliales et la perturbation de la communication intercellulaire [35]. Ces facteurs favoriseraient la pharmacorésistance aux AED. D'autres facteurs de risque, comme l'âge jeune, l'épilepsie symptomatique, un retard mental associé et un déficit neurologique, ont été évoqués [27].

La pharmacorésistance a été significativement ($p=0,000$) associée à une CO plus élevée ($8,7\mu\text{g/mL}$ versus $4,75\mu\text{g/mL}$). Parmi les pharmacorésistants, 20,5% avaient une faible biodisponibilité et 79,5% avaient une bonne biodisponibilité. En cas de monothérapie

antiépileptique, la baisse de la biodisponibilité, est probablement due à d'autres facteurs dont la variabilité de la pharmacocinétique interindividuelle nécessitant un STP pour une adaptation posologique selon la CO. En particulier, dans les situations où il est difficile de distinguer entre un échec du traitement dû à une résistance ou une dose quotidienne insuffisante, le suivi des CO peut offrir une évaluation plus objective de l'exposition au médicament [36].

CONCLUSION

La pharmacorésistance a été notée chez 38,6% des enfants épileptiques sous LMT dont la majorité étaient des garçons. Les CO de LMT étaient plus élevées chez les enfants épileptiques pharmacorésistants sous LMT.

Le STP de la LMT chez les enfants épileptiques permet de différencier la résistance pharmacologique d'une dose administrée insuffisante de LMT et d'ajuster de manière personnalisée ces posologies. Le STP est particulièrement utile dans les situations complexes où il est difficile d'évaluer la réponse au traitement, permettant ainsi d'améliorer la gestion globale de l'épilepsie et d'améliorer la qualité de vie de ces enfants.

Abréviations

AED : antiépileptiques

CBZ : carbamazépine

CO : concentration plasmatique résiduelle

D : dose

ILAE : International Association Against Epilepsy

LMT : lamotrigine

LEV : lévétiracétam

LoD : limite de détection

LoQ : limite de quantification

STP : suivi thérapeutique pharmacologique

VPA : acide valproïque.

RÉFÉRENCES

1. Principaux repères sur l'épilepsie [Internet]. [cité 2024 june 10]; Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>.
2. Fine A, Wirrell EC. Seizures in Children. *Pediatr. Rev.* 2020;41:321-47.
3. Westover MB, Cormier J, Bianchi MT, Shafi M, Kilbride R, Cole AJ, et al. Revising the « Rule of Three » for inferring seizure freedom. *Epilepsia*.
4. Arnold ST, Dodson WE. Epilepsy in children. *Baillieres Clin. Neurol.* 1996;5:783-802.
5. Camfield PR, Camfield CS. What happens to children with epilepsy when they become adults? Some facts and opinions. *Pediatr. Neurol.* 2014;51:17-23.
6. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069-77.
7. Kwan P, Brodie MJ. Early Identification of Refractory Epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 2000;342:314-9.
8. Prognosis of epilepsy in newly referred patients: a multicenter prospective study of the effects of monotherapy on the long-term course of epilepsy. Collaborative Group for the Study of Epilepsy. *Epilepsia* 1992;33:45-51.
9. Kang JS, Lee MH. Overview of therapeutic drug monitoring. *Korean J. Intern. Med.* 2009;24:1-10.

10. Perucca E. Antiepileptic drugs: evolution of our knowledge and changes in drug trials. *Epileptic Disord. Int. Epilepsy J. Videotape.* 2019;21:319-29.
11. Fiche de renseignements des antiépileptiques. [Internet] [cité 2024 juin 20]; Available from: http://www.pharmacovigilance.rns.tn/uploads/sheet/1575893721Antiepileptiques_iso.pdf
12. RCP - LAMOTRIGINE VIATRIS 25 mg, comprimé dispersible - 61065653 - BDM ANSM [Internet]. [cité 2024 janv 5]; Available from: <https://m.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/rcp-61065653-4#!rcp-69791143-4>
13. Bentué-Ferrer D, Tribut O, Verdier MC. Suivi thérapeutique pharmacologique de la lamotrigine. *Therapies* 2010;65:39-46.
14. Laxer KD, Trinkka E, Hirsch LJ, Cendes F, Langfitt J, Delanty N, et al. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy Behav.* 2014;37:59-70.
15. Charfi R, Gaies E, Ben Sassi M, El Jebari H, Kammoun R, Dahmene I, Jebabli N, Salouage I, Daghfous R, Trabelsi S. Is there a ceiling lamotrigine serum level in epileptic children in remission? *Therapie.* 2022 Jul-Aug;77(4):461-466.
16. Sillanpää M, Schmidt D, Saarinen MM, Shinnar S. Remission in epilepsy: How long is enough? *Epilepsia* 2017;58:901-6.
17. Choi H, Morrell MJ. Review of lamotrigine and its clinical applications in epilepsy. *Expert Opin. Pharmacother.* 2003;4:243-51.
18. Cao J, Lin X xiao, Ma XM, Liu H. The efficacy and safety of lamotrigine for absence seizures in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Neurosci.* 2020;71:199-204.
19. Ghosh VB, Kapoor S, Prakash A, Bhatt S. Cerebellar atrophy in a child with valproate toxicity. *Indian J. Pediatr.* 2011;78:999-1001.
20. Güveli BT, Rosti RÖ, Güzeltaş A, Tuna EB, Ataklı D, Sencer S, et al. Teratogenicity of Antiepileptic Drugs. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2017 Feb 28;15(1):19-27.
21. Weżyk K, Słowik A, Bosak M. Predictors of remission in patients with epilepsy. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2020;54:434-9.
22. Malik MA, Hamid MH, Ahmed TM, Ali Q. Predictors of Intractable Childhood Epilepsy. 2008;18.
23. Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, Noack-Rink M, Villanueva V. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2018;59:2179-93.
24. Gonzalez-Giraldo E, Sullivan JE. Advances in the Treatment of Drug-Resistant Pediatric Epilepsy. *Semin. Neurol.* 2020;40:257-62.
25. Schmidt D, Loscher W. Drug Resistance in Epilepsy: Putative Neurobiologic and Clinical Mechanisms. *Epilepsia* 2005;46:858-77.
26. Gesche J, Beier CP. Drug resistance in idiopathic generalized epilepsies: Evidence and concepts. *Epilepsia* 2022;63:3007-19.
27. Woldman W, Cook MJ, Terry JR. Evolving dynamic networks: An underlying mechanism of drug resistance in epilepsy? *Epilepsy Behav.* 2019;94:264-8.
28. Abbott NJ, Khan EU, Rollinson CMS, Reichel A, Janigro D, Dombrowski SM, et al. Drug Resistance in Epilepsy: The Role of the Blood-Brain Barrier [Internet]. In: Bock G, Goode JA, éditeurs. *Novartis Foundation Symposia.* Wiley; 2002 [Internet] [cité 2024 juin 15]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/0470846356.ch4>
29. Leandro K, Bicker J, Alves G, Falcão A, Fortuna A. ABC transporters in drug-resistant epilepsy: mechanisms of upregulation and therapeutic approaches. *Pharmacol. Res.* 2019;144:357-76.
30. Koeppe MJ. Neuroimaging of drug resistance in epilepsy: *Curr. Opin. Neurol.* 2014;27:192-8.
31. Chouchi M, Klaa H, Ben-Youssef Turki I, Hila L. ABCB1 Polymorphisms and Drug-Resistant Epilepsy in a Tunisian Population. *Dis. Markers* 2019;2019:1343650.
32. Ajmi M, Boujaafar S, Zouari N, Amor D, Nasr A, Rejeb NB, et al. Association between ABCB1 polymorphisms and response to first-generation antiepileptic drugs in a Tunisian epileptic population. *Int. J. Neurosci.* 2018;128:705-14.
33. Kuo DS, Labelle-Dumais C, Gould DB. COL4A1 and COL4A2 mutations and disease: insights into pathogenic mechanisms and potential therapeutic targets. *Hum. Mol. Genet.* 2012;21:R97-110.
34. Zagaglia S, Selch C, Nisevic JR, Mei D, Michalak Z, Hernandez-Hernandez L, et al. Neurologic phenotypes associated with COL4A1/2 mutations: Expanding the spectrum of disease. *Neurology* 2018;91:e2078-88.
35. Potschka H. Animal and human data: Where are our concepts for drug-resistant epilepsy going? *Epilepsia* 2013;54:29-32.
36. Making Sense of Lamotrigine Serum Levels | Request PDF [Internet]. [cited 2024 juin 15]; Available from: https://www.researchgate.net/publication/7615047_Making_Sense_of_Lamotrigine_Serum_Levels