
L'ÉPILEPSIE ET LE SABRIL

*DEPASSE F.**

ABSTRACT

This article presents a literature overview of the ophthalmologic secondary effects due to Sabril®. First, a review of the visual field loss that can be related to Sabril® treatment is presented ; the epidemiological and physiopathological aspects of this visual field loss are considered based on experimental and clinical data. The link that can be established between electrophysiology and physiopathology following these data is further examined. Finally, two ophthalmologic follow-up algorithms are proposed for patients treated by Sabril®, one for adults and the other for children.

RÉSUMÉ

Cet article présente une revue de la littérature des effets secondaires dans la sphère ophtalmologique engendrés par la prise de Sabril®. Après la définition de l'atteinte du champ visuel classiquement retrouvée et l'analyse de l'épidémiologie, un large chapitre est consacré aux données expérimentales et cliniques concernant la physiopathologie du trouble. Ceci permettra d'établir un lien avec les caractéristiques électrophysiologiques d'une part et l'épidémiologie d'autre part. Enfin, deux algorithmes de suivi et de prise en charge sont proposés, l'un pour les adultes et l'autre pour les enfants traités par Sabril®.

KEY WORDS :

Vigabatrin, epilepsy, visual field, toxicity, GABA, children.

MOTS-CLÉS :

Vigabatrine, épilepsie, champ visuel, toxicité, GABA, enfants.

.....

* Service d'Ophtalmologie, Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Bruxelles

INTRODUCTION

Le Sabril®, dont le nom générique est la vigabatrine (VGB) est commercialisé en Belgique depuis 1990 par la firme Aventis. Ses indications actuelles sont doubles: il reste recommandé en première intention dans le traitement du syndrome de West et ceci malgré l'émergence de nouvelles drogues antiépileptiques. Son efficacité dans cette indication est d'ailleurs remarquable. Il est utilisé également en seconde intention et en association avec d'autres drogues antiépileptiques dans l'épilepsie partielle résistante, avec ou sans généralisation secondaire, lorsque les autres combinaisons thérapeutiques se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées.

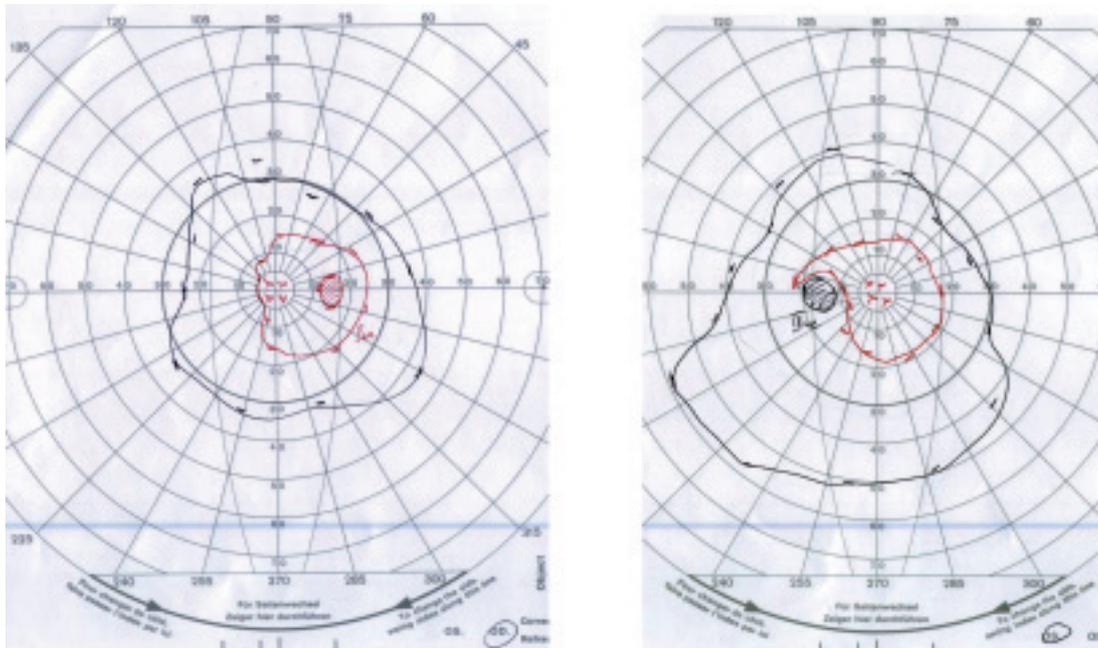
Certains effets indésirables du Sabril® sont connus depuis son introduction sur le marché belge. Il s'agit notamment de troubles de la concentration, somnolence, sédation... Plus récemment, des cas de troubles du champ visuel ont été décrits en rapport avec la prise de VGB. Ainsi, en 1997, neuf histoires cliniques de patients présentant des rétrécissements du champ visuel sont décrites dans la littérature scientifique (4). Depuis ces premières descriptions, de nombreux travaux sont publiés non seulement par rapport à la clinique et l'épidémiologie du déficit, mais aussi par rapport à la physiopathologie du trouble, par rapport au niveau exact de l'atteinte oculaire, etc. Certaines questions ne sont actuellement pas clairement résolues. Cet article présente une revue de la littérature à propos des atteintes oculaires engendrées par le Sabril®.

ATTEINTE DU CHAMP VISUEL

La perte du champ visuel en rapport avec la prise de VGB est relativement caractéristique et est semblable quelque soit l'âge du sujet (10). Cette atteinte est bilatérale, avec rétrécissement concentrique des isoptères et prédomine en nasal (fig. 1).

Certains auteurs ont de ce fait conclu en une atteinte prédominante de la rétine temporale par rapport à la rétine nasale. Ce fait n'est pas relaté dans les études histologiques (voir physiopa-

Figure 1: Exemple de champ visuel d'un enfant de 12 ans traité depuis deux ans par Vigabatrine pour une épilepsie focale.



thologie) et électrophysiologiques. L'atteinte du champ visuel prédominante en nasal serait donc un artefact du à la pente plus abrupte du champ visuel nasal par rapport au champ visuel temporal.

L'atteinte du champ visuel, de sévérité variable est asymptomatique chez la plupart des patients (sauf dans les cas extrêmes avec présence d'une vision "tunnellisée"). Les cas légers à modérés montrent un défaut annulaire ou en croissant dans les 25 à 30° au-delà du point de fixation. Ce déficit périphérique est abrupt, absolu ou presque, s'étend dans la partie supérieure ou inférieure et respecte au départ la partie temporale. Les cas plus sévères montrent une atteinte dans les 15° du point de fixation (6).

Faut-il réaliser un champ visuel dynamique ou statique? Les recommandations de la firme sont en faveur de la réalisation d'un champ visuel automatisé et seulement en l'absence de ce type de matériel, un champ visuel cinétique est acceptable. De la même façon, selon certains auteurs, le déficit est plus apparent en périmétrie statique (6).

Enfin, notons la difficulté de réalisation de cet examen, d'autant plus vraie qu'il s'agit ici d'une population épileptique et parfois pédiatrique. Une attention particulière doit donc être portée à la fatigue du sujet qui peut produire des artefacts. Pour les enfants, la réalisation d'un champ visuel semble envisageable dès 5 ans, avec de bons résultats après un temps préliminaire d'explications (10). Un test récent, le "field-specific visual-evoked potentials", pourrait apporter une aide précieuse selon la firme pharmaceutique. Ce test serait réalisable chez de jeunes enfants au-delà de trois ans. Toutefois, celui-ci semble difficile d'interprétation car la fixation ne peut être contrôlée, critère majeur dans la réalisation d'un champ visuel correctement interprétable.

FONCTION VISUELLE

D'autres paramètres de la fonction visuelle (acuité visuelle, vision des couleurs, des contrastes,...) ont été étudiés dans le cadre de la toxicité par la VGB. Les atteintes retrouvées sont d'une part de faible amplitude et d'autre part moins spécifiques que les troubles du champ visuel précédemment décrits (6,9) d'où leur marginalité dans le dépistage des patients. Toutefois, les déficits de l'acuité visuelle, de la vision des couleurs et du contraste posent la question d'une atteinte centrale de la vision par prise de VGB (7).

ÉPIDÉMIOLOGIE

La prévalence des troubles du champ visuel en rapport avec la prise de VGB est élevée, de 14 à 90% selon les études, avec un chiffre le plus souvent proche de 30 à 40% (1,5,6,10).

L'atteinte du champ visuel peut débuter après seulement 6 mois de traitement (6). Le risque est maximum après 1 an de traitement mais demeure élevé dans les trois premières années. Le risque serait plus grand chez les hommes que chez les femmes.

Une question essentielle lors de la découverte d'atteinte du champ visuel est la progression à la continuation du traitement et la réversibilité éventuelle à l'arrêt de celui-ci. Cette question n'est pas résolue et des discordances existent dans les différentes études réalisées. En effet, on décrit à la fois des améliorations, des dégradations ou un statu quo du champ visuel à l'arrêt du traitement. En cas de continuation du traitement, certains ne constatent pas de progression significative des atteintes, alors que d'autres bien, ou une progression jusqu'à un plateau avec stabilisation. Il semble également que l'atteinte du champ visuel pourrait ou ne pourrait pas dépendre de la dose de Sabril® (1).

PHYSIOPATHOLOGIE

La VGB modifie le métabolisme de l'acide gamma-aminobutyrique (ou GABA) en inhibant de façon irréversible la GABA transaminase, une enzyme responsable de la dégradation du GABA.

Donc, la VGB augmente le taux de GABA disponible. Or, le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur cérébral: délivré dans la fente synaptique, il entraîne une hyperpolarisation de la cellule en aval via l'ouverture de canaux chlore. Schématiquement, la VGB possède une action antiépileptique en augmentant l'activité inhibitrice de la transmission du signal au niveau cérébral.

Qu'en est-il au niveau de la rétine? Le GABA est un neurotransmetteur retrouvé au niveau de la rétine. Il s'agit du neurotransmetteur principal des cellules amacrines et horizontales (15). On retrouve des récepteurs au GABA dans différentes couches de la rétine. Des études in vivo chez l'animal ont montré l'excellente pénétration de la VGB au niveau oculaire après injection intrapéritonéale ainsi que ses conséquences logiques sur le taux de GABA transaminase (diminué) et de GABA (augmenté) (13). La VGB est donc susceptible de **modifier le métabolisme du GABA** au niveau rétinien et d'entraîner un changement de transmission du signal électrique entre les différentes couches de la rétine.

Au regard des constatations cliniques d'atteintes du champ visuel, des études histologiques se sont attachées à mettre en évidence d'éventuelles anomalies anatomiques et ultrastructurales rétinienne. Une étude in vivo sur des souris a montré, après 45 jours de traitement par VGB, une perturbation des tests électrophysiologiques rétinien. Histologiquement, des remaniements profonds de la rétine ont été mis en évidence: une désorganisation des cellules externes de la rétine (photorécepteurs) surtout périphériques, mais aussi une gliose de la rétine toute entière (par marquage immunohistochimique), une diminution de densité des cônes ainsi qu'une induction d'apoptose des photorécepteurs (3). Il existe une seule étude post mortem de rétine humaine chez un homme de 41 ans traité par Sabril® pour épilepsie partielle. Après 2,5 ans de traitement, ce patient a présenté un rétrécissement du champ visuel bilatéral. L'analyse histologique rétinienne montre une atrophie sévère de la périphérie rétinienne, avec perte importante de cellules ganglionnaires et perte partielle des cellules des couches nucléaires interne et externe. On note aussi une atrophie des plexiformes et de la couche des fibres ganglionnaires, ainsi qu'une atteinte de toutes les voies optiques avec relative épargne des fibres maculaires (12). Des analyses de photos du fond d'œil de patients ont mis en évidence une perte des fibres ganglionnaires sous forme de diminution d'opacité de la couche des fibres nerveuses (2). La distribution de cette perte de fibres montre une épargne des fibres dévolues à la macula. Un modèle physiopathologique peut être proposé: une atteinte toxique variable des axones intra-oculaires (non myélinisés) des cellules ganglionnaires en fonction de leur longueur; plus long étant l'axone, plus la toxicité est importante vu sa plus grande surface exposée (5). Certaines publications rapportent une toxicité cérébrale de la VGB chez l'animal, sous forme d'œdème intramyélinique, microvacuolisation et astrocytose réactionnelle dans la substance blanche cérébelleuse et corticale (11).

La VGB semble donc exercer un **effet toxique** sur les cellules rétinienne. Des études in vitro abondent dans ce sens: la VGB elle-même peut entraîner la mort de cellules rétinienne (8). D'autres expériences ont prouvé la toxicité du GABA ou de l'excès de chlore. La toxicité de la VGB pourrait être ainsi médiée par la VGB elle-même, ou par le GABA ou le chlore ou encore par synergie entre ces différentes molécules.

On peut, au regard de ce qui précède, classer l'effet de la VGB en deux parties distinctes: un effet toxique qui semble irréversible vu la gravité des remaniements histologiques, et un effet pharmacologique possiblement réversible sur la transmission du signal électrique rétinien par modulation du métabolisme du GABA. Cette dualité d'action permet d'expliquer la discordance des études concernant la réversibilité de l'atteinte à l'arrêt du traitement et également la perturbation des tests de fonction visuelle centrale (via effet pharmacologique) avec respect du champ visuel central (pas d'atteinte toxique).

Enfin, l'hypothèse d'une toxicité idiosyncrasique de la VGB a été mise en avant à partir de l'histoire naturelle de l'atteinte: une prédominance masculine et une absence de corrélation entre l'atteinte du champ visuel et la dose cumulée (1). Ceci permettrait notamment de comprendre

l'épidémiologie de l'atteinte du champ visuel, la relative épargne de certains sujets malgré une forte exposition au toxique et l'atteinte parfois précoce des patients.

ÉLECTROPHYSIOLOGIE

Des modifications de l'électrorétinogramme (ERG) sont retrouvées lors de la prise de VGB, de sévérité correspondante à la sévérité d'atteinte du champ visuel, en rapport probable avec la toxicité rétinienne. Mais ici encore, il existe une variabilité dans la littérature rendant l'interprétation complexe: les paramètres enregistrés à l'ERG (latence, amplitude des ondes en photopique ou en scotopique) seraient soit réversiblement soit irréversiblement perturbés. En pratique courante, on peut retenir que l'atteinte des cônes prédomine et est irréversible: augmentation de la latence de l'onde *a* en photopique et à l'ERG 30 Hz, diminution d'amplitude de l'onde *b* à l'ERG 30 Hz. Concernant les atteintes réversibles, on peut retenir une diminution d'amplitude de l'onde *b* en photopique, une augmentation de la latence de l'onde *a* photopique et du deuxième potentiel oscillatoire. A l'électrooculogramme, on retrouve souvent un rapport d'Arden bas, mais réversible à l'arrêt du traitement (6).

REMARQUES GÉNÉRALES À PROPOS DES ÉTUDES

Quelques biais peuvent être notés à propos des études concernant le Sabril®. Les atteintes décrites concernent ici des patients épileptiques dont la pathologie première peut retentir sur la fonction visuelle. De plus, les groupes étudiés sont hétérogènes au niveau de la pathologie épileptique sous-jacente, l'épilepsie partielle étant souvent la conséquence d'une pathologie cérébrale variable en fonction des cas. Les associations thérapeutiques sont nombreuses et variables. Certains autres antiépileptiques ont également des retentissements sur la vision. Ces différents biais ne sont généralement pas contrôlés dans les études. Ensuite, par rapport aux études concernant les enfants, rappelons l'extrême difficulté de réaliser les examens cliniques. Certaines études extrapolent les résultats des adultes ou de grands enfants aux plus jeunes; très peu d'études sont réalisables et réalisées chez les plus jeunes. Ces quelques biais d'inhomogénéité peuvent en partie expliquer la variabilité des données inter-études.

ALGORITHMES DE PRISE EN CHARGE

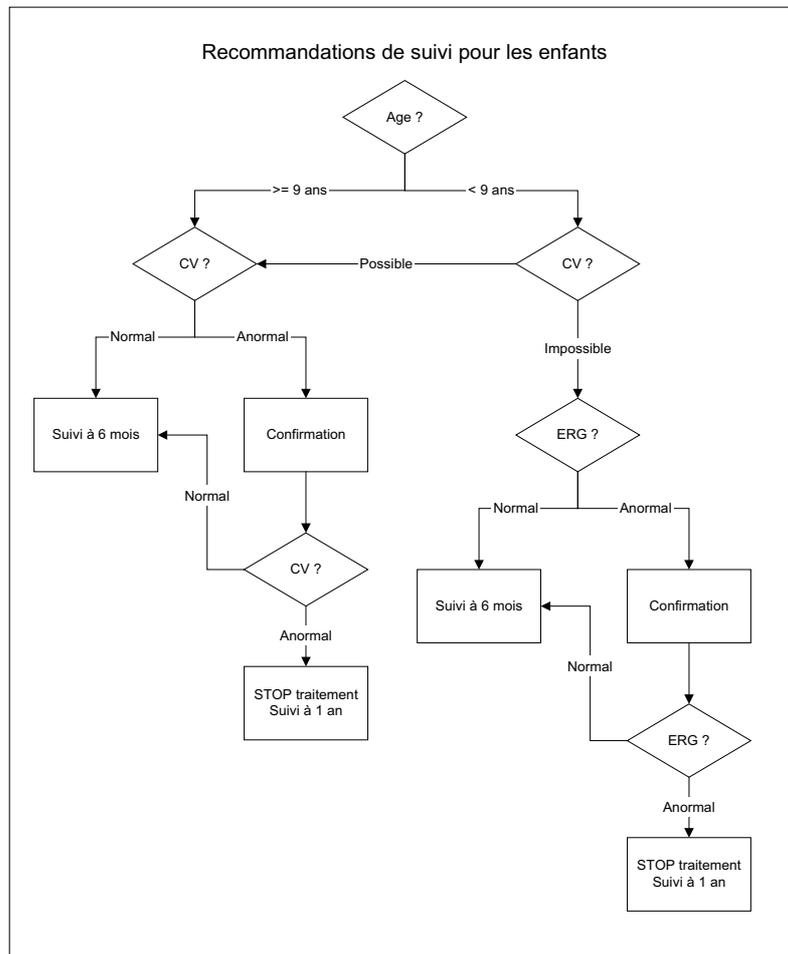
Notre premier challenge, en tant qu'ophtalmologue est certainement de pouvoir dépister les atteintes toxiques du Sabril®. Or, nous sommes confrontés à un problème de spécificité des atteintes autant qu'à un problème de réalisation et de fiabilité des tests. Afin de contourner le premier problème, nous pouvons nous aider de l'électrophysiologie qui n'apportera néanmoins pas une réponse catégorique vu la complexité décrite ci-avant. En plus de multiplier les tests, on peut également réaliser des contrôles différés dans le temps qui renforceront une éventuelle première impression d'anormalité. Malgré ces remarques, deux algorithmes de suivi (celui pour adulte étant inspiré des suggestions de la firme Aventis) sont présentés afin de standardiser le dépistage et la prise en charge des patients.

POPULATION ADULTE



POPULATION PÉDIATRIQUE

Pour les enfants au-delà de 9 ans, un champ visuel est réalisé avant la première prescription et répété idéalement tous les 6 mois. Pour les enfants plus jeunes, un ERG plein champ ou multifocal permet le monitoring de la thérapeutique (14). Toutefois, certains auteurs pensent possible la réalisation d'un champ visuel dès 5 ans (voir avant) et donc, le suivi est à adapter au cas par cas.



CONCLUSIONS

Le Sabril®, ou vigabatrine fait partie de l'arsenal thérapeutique antiépileptique: son efficacité dans des indications bien codifiées rend son usage incontournable en pratique neurologique et neuropédiatrique à l'heure actuelle. Sa toxicité oculaire est aujourd'hui démontrée même si certaines questions restent en suspens. Le challenge de l'ophtalmologue sera de mettre en évidence les atteintes éventuelles le plus tôt possible. Ensuite, le dialogue entre ophtalmologue, électrophysiologiste, neurologue, neuropédiatre, etc. est indispensable vu la complexité de la définition et de la mise en évidence des atteintes visuelles. Une prise en charge multidisciplinaire permettra la meilleure définition possible de la balance risques/bénéfices et mènera à l'arrêt éventuel du traitement.

RÉFÉRENCES

- (1) BEST J.L., ACHESON J.F. – The natural history of Vigabatrin associated defects in patients electing to continue their medication; *Eye* 2005; 19: 41-44.
- (2) CHOI H.J., KIM D.M. – Visual field constriction associated with vigabatrin: retinal nerve fiber layer photographic correlation; *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1395.

- (3) DUBOC A., HANOTEAU N., SIMONUTTI M., RUDOLF G., NEHLIG A., SAHEL J.A., PICAUD S. – Vigabatrin, the GABA-Transaminase inhibitor, damages cone photoreceptors in rats. *Ann Neurol* 2004; 55: 695-705.
- (4) EKE T., TALBOT J.F., LAWDEN M.C. – Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. *BMJ* 1997; 314: 180-181.
- (5) FRISEN L., MALMGREN K. – Characterisation of vigabatrin-associated optic atrophy. *Acta Ophthalmol Scand* 2003; 81: 466-473.
- (6) HADJIKOUTIS S., MORGAN J.E., WILD J.M., SMITH P.E. – Ocular complications of neurological therapy. *Eur J Neurol* 2005; 12: 499-507.
- (7) HOSKING S.L., HILTON E.J. – Neurotoxic effects of GABA-transaminase inhibitors in the treatment of epilepsy: ocular perfusion and visual performance. *Ophthalmic Physiol Opt* 2002; 22: 440-447.
- (8) IZUMI Y., ISHIKAWA M., BENZ A.M., IZUMI M., ZORUMSKI C.F., THIO L.L. – Acute vigabatrin retinotoxicity in albino rats depends on light but not GABA. *Epilepsia* 2004; 45: 1043-1048.
- (9) MILLER N.R., JOHNSON M.A., PAUL S.R., GIRKIN C.A., PERRY J.D., ENDRES M., KRAUSS G.L. – Visual dysfunction in patients receiving vigabatrin: clinical and electrophysiologic findings. *Neurology* 1999; 53: 2082-2087.
- (10) PELOSSE B., MOMTCHILOVA M., ROUBERGUE A., DOUMMAR D., BILLETTE de VILLEMEUR T., LAROCHE L. – Etude du champ visuel et traitement par vigabatrine chez l'enfant. *J Fr Ophtalmol* 2001; 24: 1075-1080.
- (11) PREECE N.E., HOUSEMAN J., KING M.D., WELLER R.O., WILLIAMS S.R. – Development of vigabatrin-induced lesions in the rat brain studied by magnetic resonance imaging, histology, and immunocytochemistry. *Synapse* 2004; 53: 36-43.
- (12) RAVINDRAN J., BLUMBERGS P., CROMPTON J., PIETRIS G., WADDY H. – Visual field loss associated with vigabatrin: pathological correlations; *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 787-789.
- (13) SILLS G.J., BUTLER E., FORREST G., RATNARAJ N., PATSALOS P.N., BRODIE M.J. – Vigabatrine, but not Gabapentine or Topiramate, produces concentration-related effects on enzymes and intermediates of the GABA shunt in rat brain and retina. *Epilepsia* 2003; 44: 886-892.
- (14) TAYLOR D.S., HOYT C.S. – *Pediatric ophthalmology and strabismus*. 3d Edition, Elsevier and Saunders, Philadelphia: 747.
- (15) YANG X.L. – Characterisation of receptors for glutamate and GABA in retinal neurons. *Prog Neurobiol* 2004; 73: 127-150.

.....

Correspondance et tirés à part:

Dr F. DEPASSE
 Service d'Ophtalmologie
 Hôpital Erasme
 Route de Lennik, 808
 B- 1070 Bruxelles
 Téléphone: 02/555.45.14
 Fax: 02/555.67.37
 E-mail: fanny.depasse@erasme.ulb.ac.be