HAL
open science

Modification de la perception des sons sous antiépileptiques : une revue de la littérature et des bases de pharmacovigilance

B. Le Daré, L. Triquet, A. Degremont, H. Charbonnel, A. Default, M.-N. Osmont, S. Picard, G. Gentilhomme, E. Bellissant, L.-M. Scailteux, et al.

To cite this version:

B. Le Daré, L. Triquet, A. Degremont, H. Charbonnel, A. Default, et al.. Modification de la perception des sons sous antiépileptiques : une revue de la littérature et des bases de pharmacovigilance. Therapies, 2020, 75 (6), pp.599-604. 10.1016/j.therap.2020.02.017 . hal-02865292

HAL Id: hal-02865292

https://univ-rennes.hal.science/hal-02865292v1

Submitted on 12 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Journal Pre-proof

Modification de la perception des sons sous antiépileptiques: une revue de la littérature et des bases de pharmacovigilance<!–<RunningTitle>Perte de l'oreille absolue sous antiépileptiques</RunningTitle>–>

Brendan Le Daré Louise Triquet Adeline Degremont Hoel Charbonnel Anne Default Marie-Noëlle Osmont Sylvie Picard Guillaume Gentilhomme Eric Bellissant Lucie-Marie Scailteux Elisabeth Polard

PII: S0040-5957(20)30042-1

DOI: https://doi.org/doi:10.1016/j.therap.2020.02.017

Reference: THERAP 436

To appear in: *Therapies*

Received Date: 5 August 2019

Accepted Date: 14 February 2020

Please cite this article as: Brendan Le DaréLouise TriquetAdeline DegremontHoel CharbonnelAnne DefaultMarie-Noëlle OsmontSylvie PicardGuillaume GentilhommeEric BellissantLucie-Marie ScailteuxElisabeth Polard Modification de la perception des sons sous antiépileptiques: une revue de la littérature et des bases de pharmacovigilance<!–<RunningTitle>Perte de l'oreille absolue sous antiépileptiques</RunningTitle>–> (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.02.017

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2020 Published by Elsevier.

Journal Pre-proof

Summary

Pitch perception modifications are among the little-known adverse effects observed with antiepileptics, mainly affecting patients treated with carbamazepine (CBZ). Here, we describe an original French case of pitch perception modification due to CBZ resulting in perfect pitch loss. We also reviewed the literature as well as French and world health organisation global pharmacovigilance database. The case report concerns a 22-year-old patient with perfect pitch with untreated left temporal partial epilepsy. Following a generalized seizure, the introduction of CBZ prolonged release (200 mg twice a day) is decided. As soon as CBZ is introduced, the patient notices a change in pitch perception, about a semitone lower. This adverse effect persisted despite a gradual decrease in doses. The patient reported a total recovery of his perfect pitch when CBZ stopped completely 11 years later. In the French pharmacovigilance database, only one other case of pitch perception modification under CBZ was recorded (no cases were found with oxcarbazepine, lacosamide, sodium valproate, lamotrigine, levetiracetam, phenobarbital, phenytoin, primidone, ethosuximide, vigabatrine, felbamate, gabapentin, tiagabine and topiramate). In the literature, 27 cases of pitch perception modification have been published with CBZ, 1 case with oxcarbazepine and 1 case with lacosamide. Pitch perception modification is a very rare adverse effect of CBZ, oxcarbazepine and lacosamide, identified in the literature mainly in the Japanese population, in experienced musicians. A rapid onset after the introduction of treatment, a complete resolution of symptoms, in most cases upon discontinuation of treatment, is observed, with no sequelae reported. Due to the impact on quality of life, especially in patients whose profession is related to music, knowledge of this adverse event seems important to evoke this diagnosis.

Keywords: Antiepileptic; Carbamazepine; Pitch perception; Perfect pitch; Hearing loss

Résumé

Les troubles de la perception des sons font partie des effets indésirables peu connus observés sous antiépileptiques, affectant majoritairement les patients traités par carbamazépine (CBZ). Nous décrivons ici un cas original français de trouble de la perception de la hauteur tonale sous CBZ se traduisant par une perte de l'oreille absolue. Nous proposons également une revue de la littérature et des bases française (base nationale de pharmacovigilance [BNPV]) et mondiale (Vigibase®) de pharmacovigilance. Le cas clinique concerne un patient de 22 ans à l'oreille absolue présentant une épilepsie partielle non traitée. Suite à un épisode convulsif généralisé, l'introduction de CBZ LP (200 mg matin et soir) est décidée. Dès l'introduction du traitement, le patient constate une modification de la perception des sons. Cet effet indésirable a persisté malgré une diminution progressive des

Journal Pre-proof

doses. Le patient rapportait une récupération totale de son oreille absolue lors de l'arrêt total de la CBZ 11 ans plus tard. Dans la BNPV, un seul autre cas de trouble de la perception de la hauteur tonale sous CBZ a été identifié (aucun cas n'étant retrouvé sous oxcarbazepine, lacosamide, valproate de sodium, lamotrigine, lévétiracetam, phénobarbital, phénytoïne, primidone, éthosuximide, vigabatrine, felbamate, gabapentine, tiagabine et topiramate). Dans la littérature, 27 cas de troubles de la perception des sons ont été publiés sous CBZ, 1 cas sous oxcarbazépine et 1 cas sous lacosamide. Cet effet indésirable très rare est essentiellement identifié dans la littérature dans la population japonaise, chez des musiciens expérimentés. D'apparition rapide après l'introduction du traitement, une résolution complète des symptômes, majoritairement à l'arrêt du traitement, est observée sans qu'aucune séquelle ne semble rapportée. Du fait de l'impact sur la qualité de vie, notamment chez les patients dont la profession a un rapport avec la musique, la connaissance de cet effet indésirable semble importante pour évoquer ce diagnostic.

MOTS CLÉS

Antiépileptique ; Carbamazépine ; Perception des sons ; Oreille absolue ; Perte auditive

Abréviations

BNPV : base nationale de pharmacovigilance

CBZ : carbamazépine

CRPV : centre régional de pharmacovigilance

MedDRA : *medical dictionnary for regulatory activities*

PT : *prefered term*

Introduction : l' épilepsie et ses traitements

L'épilepsie est un trouble neurologique affectant approximativement 1 % de la population mondiale [1]. Les crises d'épilepsie se traduisent par un ensemble de manifestations cliniques brutales, imprévisibles, et transitoires, résultant de l'hyperactivité paroxystique d'un réseau neuronal hyperexcitable et de son éventuelle propagation. Le traitement de l'épilepsie repose principalement sur un traitement pharmacologique permettant de diminuer la fréquence des crises, voire de les supprimer [2]. La pharmacodynamie des médicaments antiepileptiques varie selon les molécules, induisant un ou plusieurs de ces mécanismes : un renforcement de l'inhibition synaptique (gabaergique), une diminution de l'excitation synaptique (glutaminergique), ou encore une stabilisation des membranes cellulaires (par blocage des canaux Na^+ ou Ca^{2+} voltage-dépendants).

Journal Pre-proof

In fine, tous ont pour but de diminuer l'excitabilité neuronale.

En raison de leur mécanisme d'action spécifique, les médicaments antiépileptiques possèdent des indications dans le traitement d'une ou plusieurs formes d'épilepsie. Les antiépileptiques dits à large spectre (carbamazépine [Tegretol®], valproate de sodium [Depakine®], lamotrigine [Lamictal®], lévétiracétam [Keppra®]) peuvent être utilisés dans plusieurs indications, telles que les crises généralisées tonico-cloniques, les absences, les myoclonies ou les crises partielles. D'autres antiépileptiques considérés à spectre étroit, comme l'éthosuximide (Zarontin®), possèdent uniquement une indication dans le traitement des absences [2]. En dehors de l'épilepsie, certaines molécules sont également indiquées dans le traitement des syndromes bipolaires, des douleurs neuropathiques, ou encore de certaines névralgies faciales.

Du point de vue de la sécurité d'emploi, les antiépileptiques présentent un profil d'effets indésirables variant d'une molécule à l'autre, pouvant amener le clinicien à réévaluer le rapport bénéfice/risque individuel du patient. Parmi les exemples les plus connus, notamment du fait de leur gravité, nous pouvons citer les syndromes de Stevens-Johnson sous lamotrigine [3], les hyponatrémies sous carbamazépine et oxcarbazépine [4], les hypertrophies gingivales sous phénytoïne [5] ou encore les malformations fœtales sous valproate de sodium [6]. De plus, un suivi thérapeutique pharmacologique peut être réalisé à l'échelon individuel en raison d'une marge thérapeutique étroite (relation concentration-toxicité) et/ou du risque d'interactions médicamenteuses pour certaines molécules (effet inducteur enzymatique de la carbamazépine, de la phénytoïne ou du phénobarbital) [7–9].

Du fait de leur diffusion au niveau du système nerveux central, les antiépileptiques exposent les patients à des effets indésirables neurologiques. Les troubles cognitifs sous phénobarbital [10] et les état agressifs sous lacosamide, felbamate, lamotrigine ou encore lévétiracétam constituent des exemples assez bien décrits, notamment dans la population pédiatrique [11]. D'après une revue de la littérature de 2017 sur la toxicité auditive et vestibulaire des antiépileptiques, Hamed SA rapportait que l'utilisation au long cours de certains antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne, valproate, lamotrigine, gabapentine, vigabatrine, et oxcarbazépine) était associée à la survenue rare d'acouphènes, pertes auditives, ou vertiges, y compris à dose thérapeutique. Bien que majoritairement réversibles, ces anomalies audio-vestibulaires peuvent persister malgré l'arrêt du traitement [12]. Ces troubles auditifs semblent moins présents dans la conscience collective des professionnels de santé, s'expliquant potentiellement par la rareté de ces effets indésirables et de la symptomatologie non grave.

Journal Pre-proof

Suite à un cas rapporté au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Rennes (décrit plus bas) de perte transitoire de l'oreille absolue chez un patient traité par carbamazépine, nous proposons dans cet article une mise au point sur les modifications de la perception des sons sous antiépileptiques.

Troubles de la perception des sons sous antiépileptiques

Cas clinique

Le cas clinique rapporté et notifié au CRPV de Rennes le 30/08/2018 concerne un patient de 22 ans à l'oreille absolue présentant une épilepsie partielle temporale gauche non traitée se manifestant sous la forme d'hallucinations auditives. Suite à un épisode convulsif généralisé, l'introduction de CBZ LP (200 mg matin et soir) est décidée. Aucun autre médicament antiépileptique n'avait été introduit auparavant et aucun autre traitement concomitant n'était pris par le patient. Dès l'introduction de la CBZ, le patient constate une modification de la perception des sons, de l'ordre d'un demi-ton plus bas. Cet effet indésirable a persisté malgré une diminution progressive des doses. La patient rapportait une récupération totale de son oreille absolue lors de l'arrêt total de la CBZ réalisé 11 ans plus tard.

Données de la littérature

Dans la littérature, les troubles de la perception des sons sous antiépileptiques concernent très majoritairement la CBZ. La CBZ est commercialisée en France depuis 1964 (Tegretol® [libération immédiate ou prolongée] et ses génériques). Elle est largement prescrite à travers le monde pour diverses indications thérapeutiques : en neurologie, elle est utilisée dans le traitement des épilepsies partielles ou généralisées, le traitement des douleurs neuropathiques ou encore les névralgies du trijumeau et du glossopharyngien ; dans le domaine de la psychiatrie, la CBZ est indiquée dans le traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque et dans la prévention des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires. Les monographies des spécialités à base de CBZ mentionnent, parmi les effets indésirables auditifs, des « troubles de la perception auditive », très rares, sans plus de précision.

En 2006, Tateno et al. ont publié une série de six cas de modification de la perception de la tonalité sous CBZ et recensé 20 cas précédemment publiés [13]. Étonnamment, sur l'ensemble de ces cas, un seul patient n'était pas japonais. Les patients étaient âgés de 4 ans à 42 ans (médiane de 14,5 ans), avec une prédominance féminine (19 cas sur 26). Les délais d'apparition, lorsqu'ils étaient précisés, allaient de quelques heures à deux semaines après l'introduction de la CBZ. Pour l'ensemble des cas rapportés, les patients étaient tous musiciens, possédant souvent l'oreille absolue, et probablement plus à même de remarquer des variations modérées de perception de la tonalité que les autres patients traités par CBZ. Les posologies utilisées allaient de 100 à 600 mg/jour. Les trois quart

Journal Pre-proof

étaient traités pour une épilepsie (sans profil particulier rapporté), les autres pour des troubles psychiatriques ou des douleurs neuropathiques [13]. La carbamazépinémie, lorsqu'elle a été dosée, était généralement dans la zone thérapeutique. Chez la majorité des patients, l'effet indésirable a rapidement régressé à l'arrêt de la CBZ ou à la diminution de la posologie. Quelques patients semblaient cependant constater une amélioration spontanée des symptômes malgré la poursuite du traitement à la même dose. Du point de vue clinique, 22 patients percevaient les sons plus bas que d'habitude, incluant 17 cas avec une perception d'un demi ton plus bas, 1 cas d'un ton entier plus bas, et 4 cas de perception plus basse des tons sans niveau renseigné. Deux cas seulement décrivaient une perception des sons plus haute qu'ils ne l'étaient initialement.

Dans une revue de la littérature de 2012 sur les interactions entre la musique et l'épilepsie, et notamment l'influence des antiépileptiques sur la musicalité, Maguire M. décrivait par ailleurs une augmentation de l'ampleur du décalage à mesure de la montée dans les aigus [14].

Plus récemment, Gur-Ozmen et al. [15] ont publié un autre cas d'atteinte auditive survenu chez une patiente caucasienne de 22 ans, épileptique, pianiste à l'oreille absolue, ayant été successivement traitée par CBZ puis oxcarbazépine. Elle signalait rétrospectivement avoir présenté une perception de tonalité d'un demi-ton plus bas suite à une augmentation de posologie de CBZ. Cependant, la posologie et les délais d'apparition n'étaient pas décrits. En quelques semaines, les symptômes disparaissaient malgré la poursuite du traitement à la même posologie. Suite au remplacement de la CBZ par de l'oxcarbazépine (450 mg le matin et 600 mg le soir) du fait d'un contrôle insuffisant des crises d'épilepsie, la patiente rapportait à nouveau une modification de la perception des sons, d'un demi-ton plus haut (délais d'apparition non précisés). Toutefois, une rémission des symptômes était observée en une semaine, malgré la poursuite du traitement à la même posologie. Ultérieurement, l'ajout d'un traitement par lacosamide (250 mg deux fois par jour) n'avait pas entraîné de récidive de la symptomatologie.

Dans l'ensemble de ces cas, la prédominance apparente des cas japonais n'est pas expliquée. Une prédisposition génétique peut être évoquée mais jusqu'à présent aucun des auteurs ayant rapporté les cas n'a discuté ce point. Toutefois, Gur-Ozmen et al. ont évoqué que la prévalence de l'oreille absolue serait beaucoup plus importante chez les sujets asiatiques que dans les autres ethnies [15].

De façon très exceptionnelle l'oxcarbazépine et le lacosamide sont impliqués dans la survenue de troubles de la perception du son. Le tableau 1 résume les 29 cas rapportés dans la littérature de trouble de la perception des sons sous antiépileptiques.

Seuls deux cas de modification de la perception des sons sont décrits avec un autre antiépileptique que la CBZ. Notons que Gur-Ozmen et al. décrivent un cas sous oxcarbazépine, dont la structure est très proche de la CBZ [15]. L'autre cas décrit une modification de la perception des

Journal Pre-proof

sons sous lacosamide. Il s'agit d'une femme épileptique de 39 ans ayant présenté une perte d'audition de sons graves, ainsi qu'une sensation dérangeante à l'écoute des sons aigus, deux semaines après l'introduction de lacosamide à 200 mg/jour [16]. Les concentrations sériques de cet antiépileptique étaient à 7,14 µg/mL, c'est-à-dire inférieures à la zone thérapeutique efficace communément admise de 10 à 20 µg/mL dans la littérature [17]. Par ailleurs, aucune anomalie n'était retrouvée à l'audiométrie. Au cours des six mois suivant, la symptomatologie s'améliorait malgré la poursuite du traitement à la même posologie. Un recul insuffisant ne permettait cependant pas d'objectiver une résolution clinique complète.

Données des bases de pharmacovigilance

Dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), nous avons effectué une recherche afin d'identifier tous les cas, jusqu'au 28/11/2018, avec une « perception de la hauteur tonale altérée » en terme préférentiel (*prefered term* [PT]) selon la terminologie médicale standardisée *medical dictionnary for regulatory activities* (MedDRA), concernant des patients exposés à la CBZ, l'oxcarbazepine, le lacosamide, le valproate de sodium, la lamotrigine, le lévétiracetam, le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, l'éthosuximide, la vigabatrine, le felbamate, la gabapentine, la tiagabine et le topiramate [18].

Un seul cas de trouble de la perception de la hauteur tonale sous CBZ a été identifié en plus du cas clinique décrit ci-dessus. Il concernait un enfant de 12 ans, musicien, ayant l'oreille absolue, dont l'origine ethnique n'est pas précisée. Une heure après l'introduction de CBZ (400 mg par jour) pour une épilepsie focale, le patient constatait une perte de l'oreille absolue, avec « l'impression de distorsions tonales et de fausseté des aigus, qui s'améliorait dans les graves ». À la consultation ORL, l'examen indiquait une audiométrie tonale et vocale normale, sans hypoacousie ni acouphène. Les troubles ont régressé en deux jours après l'arrêt de la CBZ.

Aucun autre cas de trouble de la perception des sons n'est cependant retrouvé dans la BNPV avec l'oxcarbazépine, ni avec un autre antiépileptique (lacosamide, valproate de sodium, lamotrigine, lévétiracétam, phénobarbital, phénytoïne, primidone, éthosuximide, vigabatrine, felbamate, gabapentine, tiagabine, et topiramate).

Dans la base mondiale de pharmacovigilance gérée par l'Organisation mondiale de la santé (Vigibase®), nous avons effectué une recherche afin d'identifier tous les cas, jusqu'au 28/11/2018, avec une perception de la hauteur tonale altérée (« *altered pitch perception* ») en terme préférentiel (prefered term [PT]) selon la terminologie médicale standardisée MedDRA. Aucun médicament n'a été entré dans cette requête, de manière à inclure dans tous les cas rapportés sans a priori sur les classes pharmacologiques identifiées. De très exceptionnels cas de trouble de la perception de la

Journal Pre-proof

hauteur tonale ont été identifiés, retrouvant très majoritairement les antiépileptiques. Concernant la CBZ, hormis les deux cas français, les autres cas rapportés sont très peu documentés (antécédents non rapportés hormis une épilepsie ayant motivé l'introduction de CBZ, et description des cas cliniques absente). Dans 80 % des cas, la CBZ était la seule molécule suspecte dans la survenue de cet effet indésirable. Dans les 20 % restants, une ou plusieurs autres molécules ont également été suspectées avec la CBZ (lévétiracétam, lamotrigine, diphénydramine) dans la survenue de cet effet indésirable. Un autre cas de trouble de la perception de la hauteur tonale sous antiépileptiques a été identifié avec l'acide valproïque (300 mg/jour) comme médicament suspect, chez une femme de 31 ans. L'évolution était rapportée favorable, sans plus de précision. Aucune notion de délais d'apparition, de résolution ou d'arrêt de traitement n'était cependant précisée. Dans tous ces cas retrouvés, l'informativité reste peu satisfaisante, ne permettant pas d'apporter d'éléments précis sur la clinique.

Physiopathologie

À ce jour, seuls la carbamazépine, l'oxcarbazépine et le lacosamide sont rapportés dans la littérature comme associés à la survenue de troubles de la perception des sons (Tableau 1). Ces trois molécules exercent leur effet sur les canaux sodiques. De ce fait, ce mécanisme d'action pourrait constituer le point commun de cette physiopathologie, dépassant l'hypothèse d'une relation structure-toxicité, puisque celles-ci sont différentes (Fig. 1).

Les mécanismes impliqués dans la survenue de ces anomalies de perception tonale ne sont élucidés pour aucune de ces molécules. Plusieurs hypothèses ont cependant été évoquées, comme la possibilité d'un effet direct sur le système nerveux central. En effet, une interférence avec les canaux sodiques altèrerait le potentiel d'action des nerfs auditifs et des noyaux cochléaires du tronc cérébral [12]. Par ailleurs, les hypothèses d'une action locale sur le système auditif, avec modification des propriétés mécaniques des cellules ciliées de l'organe de Corti, ou une action sur le sarcolemme du muscle stapédien, affectant la tension de la membrane tympanique ont également été avancées [13–16]. Les mécanismes hypothétiques de troubles de la perception des sons sous antiépileptiques sont schématisés en Fig. 2.

Conclusion

La modification de la perception des sons est un effet indésirable très rare de la carbamazépine, l'oxcarbazépine et du lacosamide, identifiée dans la littérature essentiellement dans la population japonaise, chez des musiciens expérimentés. D'apparition rapide après l'introduction du traitement, une résolution complète des symptômes, dans la majorité des cas à l'arrêt du traitement, est observée, sans qu'aucune séquelle ne semble rapportée. Du fait de l'impact sur la qualité de vie, notamment

Journal Pre-proof

chez les patients dont la profession a un rapport avec la musique, la connaissance de cet effet indésirable semble importante pour évoquer ce diagnostic.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

Références

[

1] Sankaraneni R, Lachhwani D. Antiepilepticdrugs—A review. Pediatr Ann 1 févr 2015;44(2):e36‑42.

[2] Collège des enseignants en neurologie. Epilepsie de l'enfant et de l'adulte. 2018. https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle%20/epilepsies-lenfant-ladulte. [Consulté le 16 janvier 2020].

[3] Borrelli EP, Lee EY, Descoteaux AM, Kogut SJ, Caffrey AR. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with antiepileptic drugs: An analysis of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. Epilepsia 2018;59(12):2318‑24.

[4] Berghuis B, van der Palen J, de Haan GJ, Lindhout D, Koeleman BPC, Sander JW, et al. Carbamazepine- and oxcarbazepine-induced hyponatremia in people with epilepsy. Epilepsia 2017;58(7):1227‑33.

[5] Mohan RPS, Rastogi K, Bhushan R, Verma S. Phenytoin-induced gingival enlargement: a dental awakening for patients with epilepsy. BMJ Case Rep. 2013 Apr 23;2013. pii: bcr2013008679.

[6] Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. Cochrane Database Syst Rev 2016 Nov 7;11:CD010224.

[7] Bentué-Ferrer D, Verdier MC, Tribut O. Suivi thérapeutique pharmacologique de la primidone et du phénobarbital. Thérapie 2012;67(4):381‑90.

[8] Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. Epileptic Disord 2014;(4):409–31.

[9] Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, et al. Antiepileptic drugsbest practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the

Journal Pre-proof

subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia 2008;49(7):1239‑76.

[10] Ijff DM, Aldenkamp AP. Cognitive side-effects of antiepileptic drugs in children. In: Handbook of clinical neurology. Elsevier. 2013. https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444528919000737. [Consulté le 16 janvier 2020].

[11] Brodie MJ, Besag F, Ettinger AB, Mula M, Gobbi G, Comai S, et al. Epilepsy, antiepileptic drugs, and aggression: an evidence-based review. Pharmacol Rev 12 mai 2016;68(3):563‑602.

[12] Hamed SA. The auditory and vestibular toxicities induced by antiepileptic drugs. Expert Opin Drug Saf 2017;16(11):1281‑94.

[13] Tateno A, Sawada K, Takahashi I, Hujiwara Y. Carbamazepine-induced transient auditory pitch-perception deficit. Pediatr Neurol 2006;35(2):131‑4.

[14] Maguire MJ. Music and epilepsy: a critical review: music and epilepsy. Epilepsia 2012;53(6):947‑61.

[15] Gur-Ozmen S, Nirmalananthan N, von Oertzen TJ. Change of pitch due to carbamazepine and oxcarbazepine independently. Seizure 2013;22(2):162‑3.

[16] Kawai M, Kanemoto K. A case of auditory disturbance caused by lacosamide. Epilepsy Behav Case Rep 2019;11:70‑2.

[17] Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: a 2018 update. Ther Drug Monit 2018;40(5):526‑48.

[18] Vial T. French pharmacovigilance: missions, organization and perspectives. Therapies 2016;71(2):143‑50.

Journal Pre-proof

Journal Pre-proof

Tableau 1. Caractéristiques des patients présentant une modification de la perception des sons sous antiépileptiques dans la littérature.

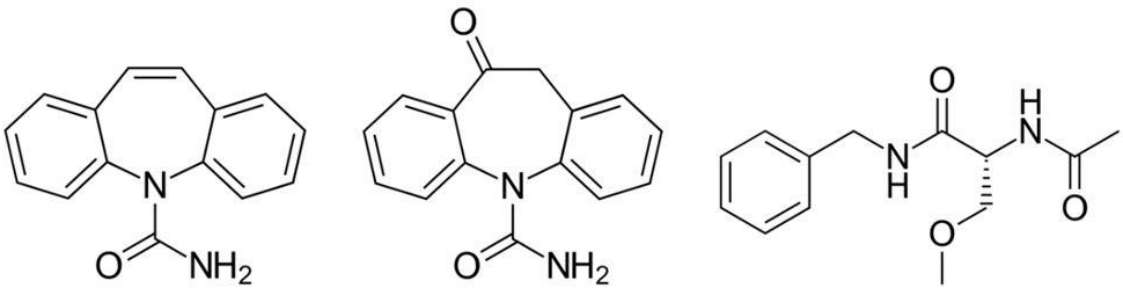
Molécule	Age	Sexe/Ethnie	Délai d'apparition et de régression	Concentrations plasmatiques	Références
Carbamazépine (27 cas)	4 à 42 ans (médiane 14,5 ans)	74 % femme 93 % japonais	Apparition quelques heures à 2 semaines à après l'introduction. Régression rapide à l'arrêt du traitement	Majoritairement dans la fourchette thérapeutique	(13,15)
Oxcarbazépine (1 cas)	22 ans	Femme Anglaise	Apparition des symptômes suite à l'augmentation de posologie. Régression spontanée malgré la poursuite du traitement.	-	(15)
Lacosamide (1 cas)	39 ans	Femme Ethnie inconnue	Apparition 2 semaines après l'introduction du traitement. Diminution de la symptomatologie malgré la poursuite du traitement	En dessous de la fourchette thérapeutique	(16)

Légendes des figures.

Figure 1. De gauche à droite : structures développées de la carbamazépine, l'oxcarbazépine et du lacosamide

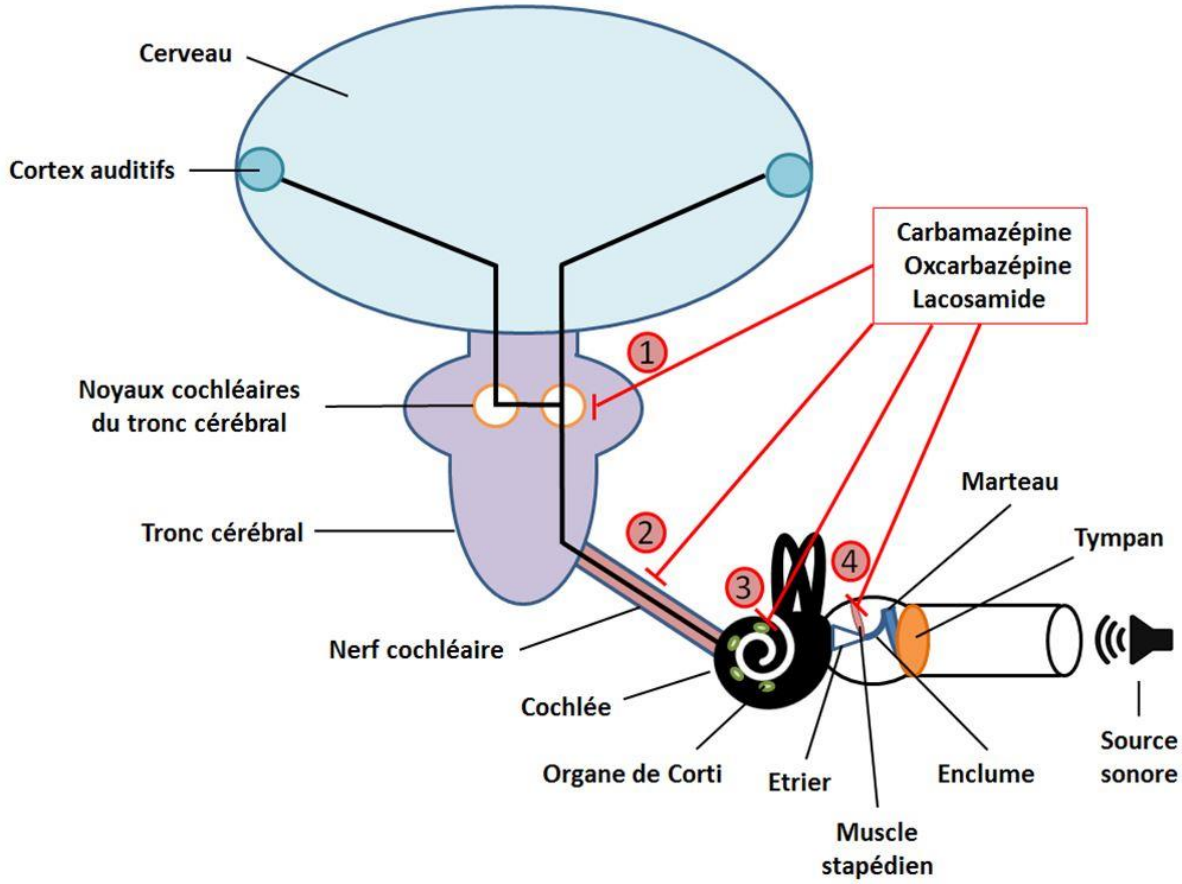
Figure 2. Schéma simplifié des mécanismes hypothétiques de troubles de la perception des sons sous antiépileptiques : (1) Altération de la transmission nerveuse des noyaux cochléaires du tronc cérébral (2) Altération de la transmission nerveuse du nerf cochléaire (3) Modification des propriétés mécaniques de l'organe de Corti (4) Action sur le muscle stapédien modifiant la tension de la membrane tympanique.

Journal Pre-proof



Figr-1

Journal Pre-proof



Figr-2

Journal Pre-