



Pouvons-nous atteindre nos objectifs de gestion des crises chez les patients atteints d'épilepsie focale pharmaco-résistante ?

Transcription d'un webinaire touchEXPERT OPINIONS

*Financé par une demande de formation médicale indépendante d'Arvelle Therapeutics.
Cette activité est proposée par touchIME.*

LES EXPERTS



DR CHRISTIAN BRANDT

*Bethel Epilepsy Centre,
Bielefeld-Bethel, Allemagne*



DR MANUEL TOLEDO

*Hôpital universitaire Vall d'Hebron,
Barcelone, Espagne*



PROF. LOUISE TYVAERT

*Centre hospitalier régional universitaire de Nancy,
France*

Date de publication originale : 15 décembre 2020

INTRODUCTION

Regardez trois grands experts échanger sur les aspects du diagnostic et du traitement de l'épilepsie pharmaco-résistante, notamment sur l'impact des crises persistantes sur la qualité de vie des patients, le défi que représente le traitement des patients atteints d'une maladie pharmaco-résistante et les dernières données des essais cliniques.

Cette activité est destinée aux neurologues et aux spécialistes de l'épilepsie en Europe.

OBJECTIFS D'APPRENTISSAGE

Après avoir regardé ce webinaire touchEXPERT OPINIONS, vous devriez pouvoir :

- Reconnaître l'impact des crises récurrentes chez les patients souffrant d'épilepsie pharmaco-résistante
- Décrire les défis associés aux approches actuelles des normes de soins dans la prise en charge des patients souffrant d'épilepsie pharmaco-résistante
- Évaluer la manière dont les nouveaux antiépileptiques pourraient répondre aux besoins de traitement non satisfaits des patients atteints d'épilepsie focale pharmaco-résistante

SUJETS ABORDÉS :

- Épilepsie pharmaco-résistante : Qu'est-ce que cela signifie pour les patients ?
- Approches actuelles de l'épilepsie pharmaco-résistante : avons-nous atteint notre objectif ?
- Optimiser le traitement des patients résistants aux médicaments : la période sans crise est-elle un objectif réaliste ?

Les produits non approuvés ou les utilisations non approuvées de produits approuvés peuvent être discutés par la faculté ; ces situations peuvent refléter le statut d'approbation dans une ou plusieurs juridictions. touchIME a demandé à la faculté responsable de la présentation de veiller à communiquer toute référence faite à une utilisation sans étiquette ou non approuvée. touchIME ne cautionne explicitement ou implicitement aucun produit non approuvé ou utilisation non approuvée en mentionnant ces produits ou utilisations dans les activités touchIME. touchIME décline toute responsabilité pour toute erreur ou omission.

Ce contenu est destiné uniquement aux professionnels de la santé.

ÉPILEPSIE PHARMACO-RÉSISTANTE : QUE SIGNIFIE-T-ELLE POUR LES PATIENTS ?

Dr Christian Brandt

Je m'appelle Christian Brandt. Je travaille au Bethel Epilepsy Centre à Bielefeld, en Allemagne, un immense centre spécialisé dans l'épilepsie et les maladies associées, dans lequel je suis chef du service d'épileptologie générale.

Quelle est la fréquence de l'épilepsie pharmaco-résistante?

Prévalence de l'épilepsie pharmaco-résistante

- L'EPR est un défi clinique important
- La prévalence de l'EPR est d'environ 30 % chez les patients épileptiques
- L'incidence de l'EPR ne varie pas géographiquement

EPR, épilepsie pharmaco-résistante. Kalliani L, et al. Epilepsia. 2018;59:2179-93.

L'épilepsie pharmaco-résistante est très fréquente et représente un défi clinique important. Environ 70 % des patients souffrant d'épilepsie finiront tôt ou tard par ne plus faire de crise, ce qui signifie, bien sûr, que 30 % des patients épileptiques continueront à en avoir et qu'ils souffriront donc d'une épilepsie pharmaco-résistante. Vous avez probablement entendu parler d'études qui montrent que vous avez de très bonnes chances de faire en sorte que le patient n'ait plus de crises avec le premier antiépileptique, et que si le premier n'est pas efficace, il y a des chances avec le deuxième, et qu'enfin après le deuxième, les chances que le patient n'ait pas de crises d'épilepsie diminuent considérablement.

Disons que nous avons vu environ 15 y 17 nouveaux antiépileptiques arriver sur le marché depuis le début des années 1990, et ce qu'il y a de surprenant, c'est que le nombre, le pourcentage de personnes souffrant d'épilepsie résistante aux médicaments n'a pas diminué de manière significative suite à l'introduction de ces nouveaux médicaments. Vous seriez d'ailleurs peut-être intéressé d'apprendre que l'incidence de l'épilepsie pharmaco-résistante ne varie pas géographiquement dans le monde. On peut donc en déduire que nous avons encore besoin de nouvelles options de traitement pour nos patients pharmaco-résistants.

Comment définit-on l'épilepsie pharmaco-résistante?

Définition de l'épilepsie pharmaco-résistante donnée par l'ILAE

L'EPR correspond à des essais **appropriés de deux traitements AE adaptés** n'ayant pas abouti à une période sans crise durable¹

- Dose et fréquence appropriées d'un traitement AE bien toléré pendant une durée suffisante (monothérapie ou thérapie combinée)**
- AE révélés efficaces dans la crise et le type d'épilepsie du patient, de préférence dans le cadre d'un ERC**
- Pas de crises ni d'auras pendant au moins 3 fois l'intervalle entre les crises le plus long au cours des 12 mois précédant l'essai d'AE**

Écarts courants par rapport à la définition de l'ILAE dans les signalements d'EPR :²

- Un nombre plus ou moins important de traitements AE ayant échoué
- Période de suivi plus courte ou plus longue
- Tous les éléments de l'adéquation du traitement AE (essai) n'étaient pas inclus

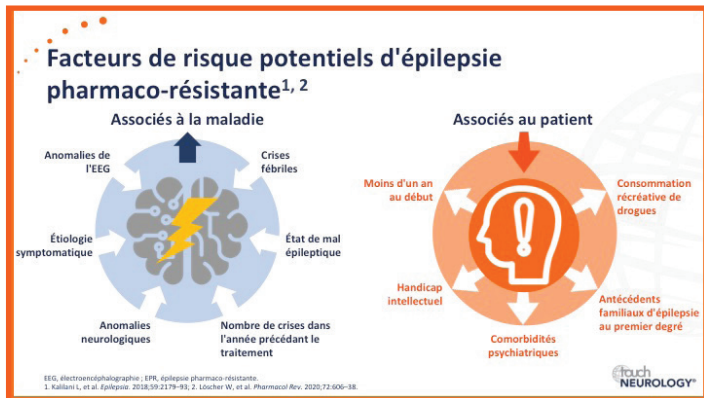
AE, antiépileptique ; EPR, épilepsie pharmaco-résistante ; ERC, essai randomisé contrôlé ; ILAE, International League Against Epilepsy (Ligue internationale contre l'épilepsie).

1. Kwan P, et al. Epilepsia. 2000;51:1069-77; 2. Kalliani L, et al. Epilepsia. 2018;59:2179-93.

La définition actuelle de l'épilepsie pharmaco-résistante a été élaborée par un groupe de travail de l'ILAE (International League Against Epilepsy), et celle-ci a été publiée en 2010. L'épilepsie pharmaco-résistante se définit par des essais de deux régimes de traitement antiépileptiques appropriés n'ayant pas abouti à une période sans crise durable. Qu'est-ce qu'un régime de traitement antiépileptique approprié ? Il signifie que vous devez choisir un antiépileptique approprié. Laissez-moi vous donner un exemple. Si vous essayez de traiter un patient souffrant d'épilepsie focale avec de l'éthosuximide, le médicament contre l'épilepsie généralisée, il ne s'agira pas d'un antiépileptique approprié. Ensuite, après avoir choisi un antiépileptique approprié, vous devez vous adapter à une dose appropriée. Si l'AE est sous-dosé, vous ne pouvez pas considérer cela comme un essai approprié. Et, bien sûr, le médicament doit être bien toléré et la durée d'observation doit être suffisamment longue pour juger de l'effet.

Autre critère pour un médicament approprié : son efficacité doit avoir été préalablement démontrée pour le type d'épilepsie et le type de crise du patient, de préférence dans le cadre d'un essai randomisé contrôlé. Ceci n'est pas le cas de nombreux anciens antiépileptiques alors que les ERC sont bien sûr aujourd'hui la référence en matière de traitement de l'épilepsie. Et qu'est-ce qu'une période sans crise durable ? On a l'impression que le médicament fonctionne si aucune crise ne s'est produite pendant au moins trois fois l'intervalle entre deux crises le plus long des 12 mois précédant l'essai de l'antiépileptique. Mais ce qui est le plus important pour le patient, c'est une période de crise durable, régulièrement définie par une période de 12 mois sans crise.

Quels sont les facteurs qui contribuent à une épilepsie pharmaco-résistante?



On a identifié de nombreux facteurs de risque expliquant l'épilepsie pharmaco-résistante, et ils sont très importants car ils nous permettent de conseiller les patients sur le pronostic de leur épilepsie. Les facteurs de risque présentés sur cette diapositive sont principalement issus d'une sorte de méta-analyse d'études portant sur l'épilepsie pharmaco-résistante. Même si toutes ces études n'ont pas utilisé la même définition, cela n'a pas d'importance pour l'identification des facteurs de risque ici. Commençons par regarder la figure à gauche de la diapositive. Les crises fébriles sont un facteur de risque pour le développement d'une épilepsie pharmaco-résistante, à savoir les crises fébriles faisant partie des antécédents du patient. L'apparition de l'état de mal épileptique est aussi un facteur de risque et le nombre de crises dans l'année précédant le traitement est également très important, ce qui signifie que si une personne présente une fréquence élevée de crises dans l'année précédant le traitement, nous sommes devant un facteur de risque de résistance aux médicaments. Les anomalies neurologiques, c'est-à-dire celles décelées suite à un examen neurologique ou à une neuroimagerie, puis l'étiologie symptomatique par opposition à étiologie idiopathique ou cryptogénique, comme on l'appelait dans la précédente classification ILAE de l'épilepsie, constituent également un facteur de risque, sans oublier un EEG anormal.

On peut dire que ces facteurs de risque sont associés à la maladie tandis qu'il existe également des facteurs de risque associés au patient également indiqués à droite. Il s'agit de la consommation récréative de drogues, des antécédents familiaux d'épilepsie au premier degré et d'une déclaration précoce. Je voudrais en particulier attirer votre attention

sur d'autres facteurs de risque. L'un d'eux est le handicap intellectuel. Les personnes présentant un handicap intellectuel constituent un groupe important parmi tous les patients atteints d'épilepsie et, comme vous le savez probablement par votre propre expérience clinique, il est possible d'obtenir une période sans crise chez les personnes présentant un handicap intellectuel, mais les chances sont plus faibles par rapport à l'ensemble des patients épileptiques. Et l'autre facteur de risque est que si le patient souffre d'une comorbidité psychiatrique, je tiens à mentionner en particulier la dépression et l'anxiété, ces comorbidités contribuent toutes deux à un pronostic plus défavorable.

Comment les crises récurrentes affectent-elles la qualité de vie des patients souffrant d'épilepsie pharmaco-résistante?

Les crises pharmaco-résistantes affectent gravement la qualité de vie du patient. On peut imaginer qu'une personne qui continue d'avoir des crises peut avoir des difficultés à conduire. Il existe des exceptions qui diffèrent d'un pays à l'autre si les crises ne persistent que pendant le sommeil, mais en général oui, la conduite est importante et elle est affectée par les crises persistantes. Ces patients peuvent également souffrir de restrictions sur leur lieu de travail. Même dans la société moderne, les personnes épileptiques sont encore stigmatisées. Et, bien sûr, selon le type de crise, il y a aussi un risque de blessure, sans oublier bien sûr les crises du grand mal continues et fréquentes pendant le sommeil qui présentent aussi un risque de MSIE, c'est-à-dire de mort subite et inattendue en cas d'épilepsie.



Quels sont donc les facteurs qui nuisent le plus à la qualité de vie? Ce sont la fréquence élevée des crises, la stigmatisation que le patient ressent et ensuite ce sont certains facteurs psychosociaux comme l'anxiété, le manque de maîtrise de soi perçu et la dépression. Examinons un peu plus en détail l'anxiété et la dépression. La dépression et l'anxiété sont souvent sous-diagnostiquées dans les cas d'épilepsie avec crises persistantes. De nombreuses améliorations ont été constatées ces dernières années, notamment en ce qui concerne l'établissement du lien avec la dépression. L'anxiété est parfois appelée la comorbidité oubliée, car elle est encore plus rarement diagnostiquée que la dépression. Et donc, comme je l'ai dit en répondant à la question précédente, la dépression et l'anxiété contribuent bel et bien au développement d'une épilepsie pharmaco-résistante, alors que ce sont des facteurs modifiables. Nous devons donc être en mesure de détecter l'anxiété et la dépression, sans compter que le quotidien d'un neurologue est très chargé. Nous avons donc besoin d'outils de dépistage. Il en existe qui sont validés comme le NDDI-E (Neurological Disorders Depression Inventory in Epilepsy), traduit dans de nombreuses langues aujourd'hui. Tout cela signifie que le traitement antiépileptique est donc le principal outil de traitement de l'épilepsie, mais que des interventions psychosociales peuvent être nécessaires en parallèle d'un traitement pharmacologique. Il est toujours important de se rappeler que l'épilepsie est une maladie aux multiples facettes.

APPROCHES ACTUELLES DE L'ÉPILEPSIE PHARMACO-RÉSISTANTE : AVONS-NOUS ATTEINT NOTRE OBJECTIF?

Dr Manuel Toledo

Bonjour, je suis Manuel Toledo. Je suis neurologue/épileptologue à Barcelone, en Espagne. Je suis actuellement Chef de l'unité d'épilepsie à l'Hôpital Vall d'Hebron de cette ville, un grand hôpital universitaire ici à Barcelone. J'ai beaucoup d'expérience dans le développement de différents antiépileptiques et dans le traitement médical de l'épilepsie.

Qu'est-ce que l'épilepsie pseudo-pharmacorésistante et pourquoi est-il important d'en tenir compte?

L'épilepsie pseudo-pharmacorésistante inclut les patients qui souffrent encore de crises fréquentes malgré le recours à différents antiépileptiques. « Pseudo » signifie que le traitement n'est pas bien adapté aux patients, du point de vue de ces derniers ou du point de vue médical et du traitement.

Causes potentielles de pseudo-résistance aux AE
L'incertitude diagnostique et l'absence de classification des patients peuvent contribuer à la pseudo-réfractionnalité¹

Associées au diagnostic¹⁻³

- Type de crise inadapté
- Syndromes/diagnostic non épileptiques
syncope, arythmie cardiaque, migraine, AIT
- Crises psychogènes non épileptiques
- Candidat potentiel à un traitement chirurgical
- ➔ Une réévaluation approfondie est nécessaire

Associées aux AE^{1,2}

- Médicament inadapté au type de crise
- Dose/fréquence insuffisante
- Mauvaise observance
- ➔ Essais de médicaments rationnels recommandés

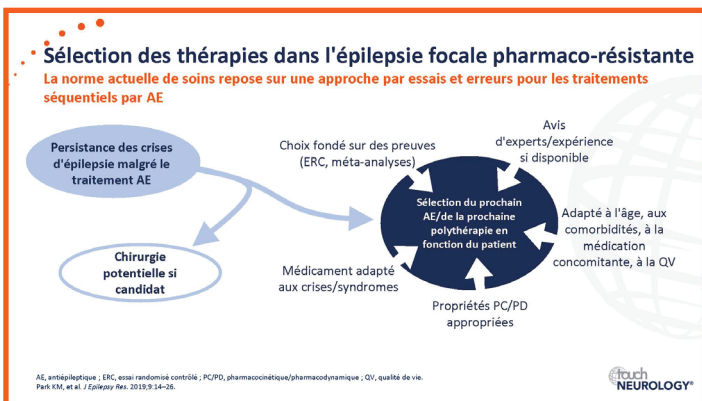
AE, antiépileptique; AIT, accident isolaire transitoire.
1. Park KM, et al. J Epilepsy Res. 2019;9:14-26. 2. Oishi L, Cook MJ. Neuropsychiatric Dis Treat. 2016;12:2005-16. 3. Anzifotti F, et al. Front Neurol. 2020;11:461.

touch NEUROLOGY®

Il est donc probable que certains facteurs soient liés au diagnostic : type de crise inadapté (plutôt qu'une inadéquation du type de crise, je dirais que c'est le diagnostic du syndrome épileptique qui est souvent confondu, car il y a confusion entre crises généralisées et crises focales). Pour certains patients présentant des syndromes non épileptiques, les crises psychogènes non épileptiques sont probablement le diagnostic le plus fréquent, et bien sûr tout autre type de troubles comme les principaux troubles épileptiques. Je pense que du point de vue du traitement médical, il y a des aspects liés au médicament lui-même : il y a le mauvais choix du médicament pour traiter un syndrome épileptique en particulier ; il y a assez souvent le dosage, le fait que la dose régulièrement prise par le patient ne soit pas suffisante. L'une des principales causes des crises d'épilepsie et de l'état de mal épileptique de notre population est probablement le dosage insuffisant. La mauvaise observance est également assez fréquente, car il y a parfois un manque de communication ou une mauvaise communication entre les médecins et les patients, et le fait que les médecins n'indiquent pas aux patients qu'ils doivent prendre ce médicament tous les jours pour éviter d'avoir des crises. Il ne suffit donc pas de traiter l'épilepsie, ou de traiter une crise épileptique particulière sur une seule journée. Il faut un traitement chronique destiné à prévenir les crises récurrentes.

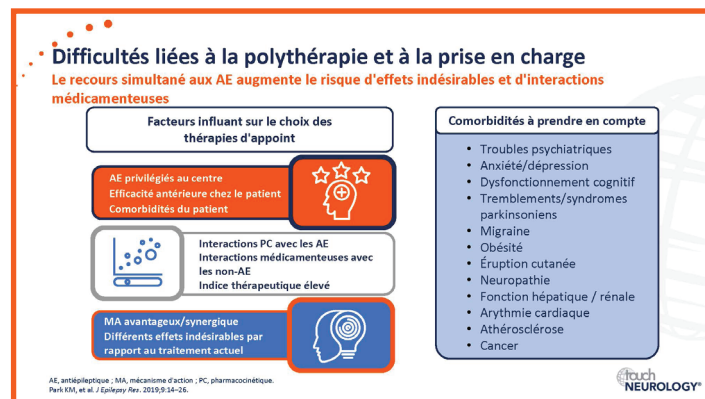
Quelle est la norme de soins en cas d'épilepsie véritablement pharmaco-résistante?

Une fois que nous sommes face à une épilepsie pharmaco-résistante établie, nous vérifions que le patient prend vraiment les médicaments appropriés, aux bonnes doses et selon la bonne posologie. Donc, les patients qui ont encore des crises le choix de la thérapie à ce stade. On sait pertinemment que s'ils sont candidats à la chirurgie, ils doivent se soumettre à une évaluation en vue d'une éventuelle intervention chirurgicale. Mais le scénario le plus courant est celui où les patients ne sont pas de bons candidats à la chirurgie et, à ce moment-là, la décision dépend de l'avis personnel ou de l'expérience personnelle du médecin traitant.



Je pense que la difficulté en matière de normes de soins, non seulement au niveau national, régional, mais aussi international, est de savoir quelles sont les lignes thérapeutiques à suivre une fois le diagnostic d'épilepsie pharmaco-résistante établi. Nous savons comment traiter l'épilepsie, car après la première crise, nous savons que nous avons une ou deux lignes antiépileptiques avec différentes lignes de traitements selon qu'ils sont approuvés ou non dans le pays spécifique, mais ensuite, à partir de la troisième ligne, il y a une certaine confusion et certains patients vont en chirurgie, d'autres suivent un traitement médical, et le problème est que pour le traitement médical, il n'y a pas d'indication spécifique de médicament antiépileptique. On s'en remet au choix du médecin selon les besoins du patient de commencer un autre traitement.

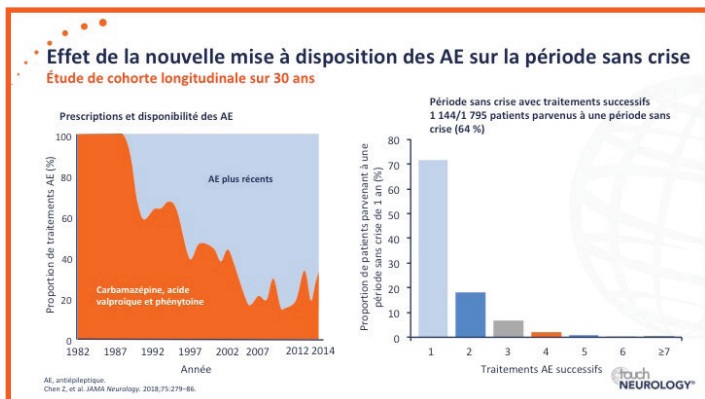
Quelles sont les difficultés à relever pour gérer la polythérapie dans l'épilepsie pharmaco-résistante?



Lorsque nous devons choisir un médicament antiépileptique, nous prenons toujours en compte la première affection, le syndrome épileptique dont souffre le patient, puis ses comorbidités. Ainsi, on s'adapte si le patient souffre d'un trouble psychiatrique, d'un trouble systémique, d'obésité, etc. Ensuite, on sélectionne le meilleur antiépileptique en fonction des comorbidités pour éviter d'augmenter ou d'aggraver cette éventuelle comorbidité. Puis, il est important de prendre en compte les différents antiépileptiques et tous les médicaments que le patient prend pour éviter les interactions médicamenteuses, voire pharmacodynamiques, qui peuvent à un moment donné entraîner une augmentation des effets secondaires liés à l'utilisation d'antiépileptiques.

Le nombre croissant d'antiépileptiques affecte-t-il les résultats de l'épilepsie?

En ce qui concerne l'efficacité des nouveaux antiépileptiques, ces dix dernières années, plus de dix antiépileptiques ont été lancés sur le marché et leur efficacité a toujours été la même: environ 60 à 70 % des patients répondent au traitement de première ligne. Toutefois, il est évident qu'être épileptique aujourd'hui n'est pas la même chose qu'il y a 40, 30 ou 20 ans, car l'un des principaux facteurs de différenciation aujourd'hui est probablement le développement des antiépileptiques. Nous sommes en effet en mesure d'obtenir un contrôle des crises au moins aussi efficace qu'avec les anciens antiépileptiques, mais évidemment avec moins d'effets indésirables et moins de surcharge de médicaments. Nous avons donc beaucoup amélioré la qualité de vie des patients, du moins de mon point de vue, car il est difficile de démontrer que l'efficacité peut améliorer la qualité de vie d'après les résultats que j'obtiens dans ma pratique clinique quotidienne.



Il existe des facteurs connus qui permettent de prédire la réponse à un traitement médical chez les patients souffrant d'épilepsie pharmaco-résistante. L'un d'entre eux est l'utilisation antérieure de médicaments antiépileptiques. Si on adopte un, deux, trois, parfois quatre régimes de traitements antiépileptiques, on a probablement une bonne chance de faire en sorte que ces patients restent sans crise. On essaie de faire en sorte qu'un patient ne fasse pas de crise, mais au bout de cinq essais n'ayant pas abouti, notre probabilité tombe à zéro. Il existe bien sûr d'autres facteurs tels que l'étiologie, la cause de l'épilepsie et la durée de l'épilepsie elle-même, mais je pense que l'un des facteurs que nous pouvons contrôler est le nombre d'antiépileptiques utilisés par le patient dans le passé qui peuvent prédire une absence de réponse à l'avenir.

OPTIMISER LE TRAITEMENT DES PATIENTS PHARMACO-RÉSISTANTS : L'ABSENCE DE CRISE EST-ELLE UN OBJECTIF RÉALISTE?

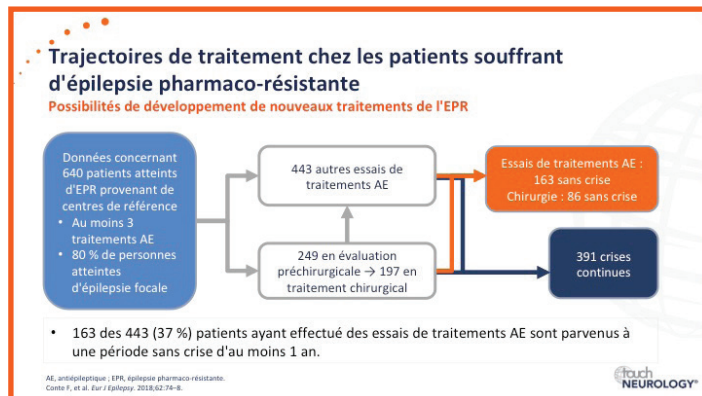
Prof. Louise Tyvaert

Bonjour, je suis Louise Tyvaert. Je suis professeure de neurologie à l'Université de Nancy, dans l'est de la France. Mon expertise médicale est l'épileptologie, mais aussi la neurophysiologie clinique et la neurologie générale.

Les patients souffrant d'épilepsie pharmaco-résistante peuvent-ils être libérés des crises?

Oui, cela est maintenant très bien établi. Le taux de réponse des crises au traitement antiépileptique complémentaire diminue au fur et à mesure des essais d'antiépileptiques. Malheureusement, les nouveaux antiépileptiques ne parviennent pas à démontrer leur supériorité en termes d'efficacité par rapport aux anciens. Et

puis, nous savons qu'après deux essais manqués, les chances d'être libéré des crises commencent à être très faibles, même si « faible » ne veut pas dire que les chances sont nulles.



Il est très intéressant de lire l'étude de Francesca Conte dans *Epilepsia* qui a recueilli une base de données de plus de 600 patients souffrant d'épilepsie pharmaco-résistante, principalement des cas d'épilepsie focale. L'auteur se penche sur le résultat à long terme de patients recevant différents types de traitements pharmacologiques ou chirurgicaux. Tous ces patients ont déjà été traités avec au moins trois régimes médicamenteux différents. Parmi ceux qui ont fait l'objet d'une évaluation pré-chirurgicale, moins de 200 ont reçu un traitement chirurgical. Sur les 443 patients restants qui n'ont pas subi de traitement chirurgical, mais qui ont été traités uniquement avec des antiépileptiques, 163 patients n'ont pas eu de crises pendant plus d'un an. Cela signifie que 37 patients pourraient atteindre l'objectif consistant à ne plus avoir de crises uniquement avec un traitement pharmacologique. Il est donc clair qu'une part importante des patients épileptiques pharmaco-résistants est encore susceptible de répondre à d'autres essais de traitements antiépileptiques. Par conséquent, il existe un potentiel évident d'amélioration de la prise en charge des patients épileptiques pharmaco-résistants : d'abord en définissant des sous-groupes spécifiques de patients ayant une plus grande chance de ne pas avoir de crises, et ensuite en développant de nouveaux traitements.

Quand faut-il orienter les patients vers un centre spécialisé en épilepsie?

Éléments à prendre en compte pour une orientation vers un centre spécialisé en épilepsie
Présence d'un ou plusieurs critères

- Enfant de moins de 2 ans
- Épilepsie non contrôlée par des médicaments dans les 2 ans
- Échec de la prise en charge après deux traitements médicamenteux
- Patient à risque de subir des effets secondaires inacceptables liés à ses médicaments
- Lésion structurelle unilatérale
- Comorbidité psychologique ou psychiatrique
- Doute diagnostique quant à la nature des crises/du syndrome

NICE Clinical guidelines. Epilepsies: diagnosis and management. (Directive clinique du NICE. L'épilepsie : diagnostic et prise en charge) Mis à jour en février 2020. Disponible à l'adresse : www.nice.org.uk/guidance/ng137 (consulté en octobre 2020).

touch NEUROLOGY

Ceci est très bien défini dans les directives cliniques de NICE. Elles démontrent qu'il existe des critères clairs permettant de déterminer les patients à orienter vers un centre spécialisé. C'est le cas des enfants de moins de deux ans, lorsque l'épilepsie n'est pas contrôlée par des médicaments dans les deux ans, également lorsque la prise en charge n'a pas abouti au bout de deux traitements médicamenteux, ce qui signifie que le patient est pharmaco-résistant, et également lorsque le patient risque de subir des effets secondaires inacceptables. Aussi, lorsque le patient présente une lésion structurelle unilatérale, ainsi que des comorbidités psychologiques et psychiatriques, et enfin lorsque vous avez un doute sur le diagnostic, que ce soit sur les crises ou les syndromes épileptiques.

Comment la période sans crise affecte-t-elle la qualité de vie et la mortalité des patients?

Effet de la réduction de la fréquence des crises sur la QV et la mortalité

Données des registres pré- et post-opératoires de 550 patients¹ American Epilepsy Society Guidelines²

73 % Réduction relative moyenne des crises **67 %** Période sans crise au dernier suivi

49,8 Diminution du score moyen de gravité des crises **→42,1**

27,8 Baisse significative du score moyen QOLIE-10 **→22,5**

8,5 Baisse significative du score moyen de dépression PHQ-9 **→6,4**

9,5 % Augmentation significative du nombre de patients en capacité de conduire **→37,3 %**

Risque de mort subite et inattendue en cas d'épilepsie selon 12 études de classe I

0,22 Enfants d'au moins 17 ans pour 1 000 patients-années (IC à 95 % 0,16-0,31)

1,20 Adultes pour 1 000 patients-années (IC à 95 % 0,64-2,32)

- Période sans crise fortement associée à une diminution du risque de mort subite et inattendue
- L'absence de période sans crise pendant 1 à 5 ans a multiplié par 4,7 le risque de mort subite et inattendue

IC, intervalle de confiance ; LSSS, Liverpool Seizure Severity Scale (échelle Liverpool de notation de la gravité des crises) ; PHQ-9, Patient Health Questionnaire-9 (questionnaire 9 sur la santé des patients) ; QV, qualité de vie ; QOLIE-10, Quality of life in Epilepsy-10 inventory (QOLIE-10, inventaire de la qualité de vie dans l'épilepsie).

touch NEUROLOGY

Il est clair que si un patient épileptique résistant aux médicaments ne fait plus de crises, sa qualité de vie s'en trouve considérablement améliorée. C'est ce qu'a bien montré l'étude sur l'épilepsie

Sheik et al., publiée dans *Epilepsia* en 2019. Cette étude a comparé les données du registre préopératoire et postopératoire de 550 patients. Parmi eux, 67 patients n'ont pas fait de crises. En parallèle, leur qualité de vie s'est améliorée sur la base du score QOLIE-10, et on constate également une nette diminution du score de dépression. Un autre aspect important était celui de retrouver la capacité de conduire, l'un des éléments majeurs pour améliorer encore la qualité de vie de ces patients. Ensuite, en regardant plus loin, la période sans crise obtenue chez ces patients souffrant d'épilepsie pharmaco-résistante aura également un impact très important sur leur mortalité. Nous savons tous que le risque de mort subite inattendue en épilepsie (MSIE) est assez important, mais que lorsque vous souffrez d'une épilepsie pharmaco-résistante, ce risque est beaucoup plus élevé, jusqu'à 4,7 fois. En sachant que lorsque vous ne faites plus de crises, ce risque est vraiment faible. La période sans crise est vraiment associée à une diminution du risque, et c'est très important. Cela signifie que vous devez vraiment cibler cette absence de crise pour ces patients afin de réduire la mortalité et également améliorer leur qualité de vie.

Les agents émergents augmentent-ils les chances pour les patients de ne pas avoir de crises?

Comme je l'ai déjà indiqué, il existe une marge de développement pour ce qui est des nouveaux traitements. Bien que les nouveaux antiépileptiques introduits ces dernières décennies engendrent une meilleure tolérance et présentent de meilleures interactions médicamenteuses, ils n'ont pas montré une efficacité significative par rapport aux autres médicaments antiépileptiques. Mais il existe deux antiépileptiques récents qui présentent des données encourageantes, d'abord sur l'efficacité, mais surtout sur l'absence de crise chez cette population de patients pharmaco-résistants.

Potentiel de période sans crise avec les nouveaux agents

Brivaracétam^{1,2}

Monothérapie (86 adultes avec au moins 6 mois d'exposition)

Patients (%)

Période minimale sans crise en mois	Patients (%)
6	34
12	26
18	21
24	20
48	9

Thérapie d'appoint à base de LAM ou de TOP

Patients (%)

Taux de réponse à la LAM (n=86 contre 134)	Taux de réponse au TOP (n=63 contre 59)
≥ 50 %	36
100 %	18
≥ 50 %	3
100 %	0

Cénobamate³

Thérapie d'appoint à base de 1 à 3 traitements AE (sous-groupe de patients européens)

Patients (%)

Taux de réponse	Placebo (n=58)	100 mg (n=57)	200 mg (n=60)	400 mg (n=60)
≥ 50 %	31	42	52	63
100 %	2	4	15	25

AE, antiépileptique ; BRV, brivaracétam ; LAM, lamotrigine ; TOP, topiramate.

1. Arnold S, et al. *Epilepsy Res*. 2020;146:100604. 2. Benabadi S, et al. *Epilepsy Behav*. 2018;80:129-34. 3. Branci C, et al. *Eur J Neurol*. 2020;27(suppl. 1):148.

touch NEUROLOGY

Par exemple, le brivaracétam. Il a été démontré que lorsqu'il était utilisé en monothérapie, 20 % des patients pouvaient ne pas avoir de crise pendant plus de 6 mois. L'utilisation du brivaracétam comme traitement d'appoint pourrait également aider à éradiquer les crises chez plusieurs autres patients.

Mais les données les plus encourageantes restent celles du cénobamate. Lorsque vous appliquez le cénobamate comme traitement d'appoint, il apparaît clairement qu'un nombre élevé de patients peuvent parvenir à cette absence de crise. Environ 25 % des patients prenant 400 mg de cénobamate n'ont pas eu de crises. Et ce taux est vraiment élevé par rapport aux essais d'autres médicaments ayant un effet placebo similaire, ce qui est vraiment, vraiment encourageant. Je dirais donc que, pour toutes ces raisons, les neurologues devraient toujours viser comme objectif principal l'absence de crise, même chez les patients épileptiques pharmaco-résistants.

Quelles sont les implications cliniques des données récentes sur les nouveaux agents de l'épilepsie pharmaco-résistante?

.....

Il est très important que les nouveaux médicaments qui pourraient être mis sur le marché offrent, d'une part, une bonne tolérance et moins d'interactions médicamenteuses et, d'autre part, une plus grande possibilité de combinaison des médicaments entre eux avec un effet synergique. Mais je pense aussi que ce qui est très important, surtout avec les résultats enregistrés par le cénobamate, c'est que pour la première fois, on a une période sans crise beaucoup plus longue que celle observée avec les autres médicaments. Cela signifie que le développement de nouveaux médicaments ayant de nouveaux effets pharmacologiques, et le fait de les combiner entre eux, offrira probablement au patient la possibilité de ne plus avoir de crises ou, du moins, de mieux contrôler son épilepsie.

Les produits non approuvés ou les utilisations non approuvées de produits approuvés peuvent être discutés par la faculté ; ces situations peuvent refléter le statut d'approbation dans une ou plusieurs juridictions. touchIME a demandé à la faculté responsable de la présentation de veiller à communiquer toute référence faite à une utilisation sans étiquette ou non approuvée. touchIME ne cautionne explicitement ou implicitement aucun produit non approuvé ou utilisation non approuvée en mentionnant ces produits ou utilisations dans les activités touchIME. touchIME décline toute responsabilité pour toute erreur ou omission.

Ce contenu est destiné uniquement aux professionnels de la santé.

Date de lancement : 15 décembre 2020