

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

Avertissement

- *Les produits médicaux non approuvés ou les utilisations non approuvées de produits médicaux approuvés peuvent être discutés par la faculté ; ces situations pouvant correspondre au statut d'approbation en vigueur 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*

Épilepsie pharmaco-résistante : que signifie-t-elle pour les patients ?

Dr Christian Brandt

Bethel Epilepsy Centre
Mara Hospital, Bielefeld, Allemagne



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

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

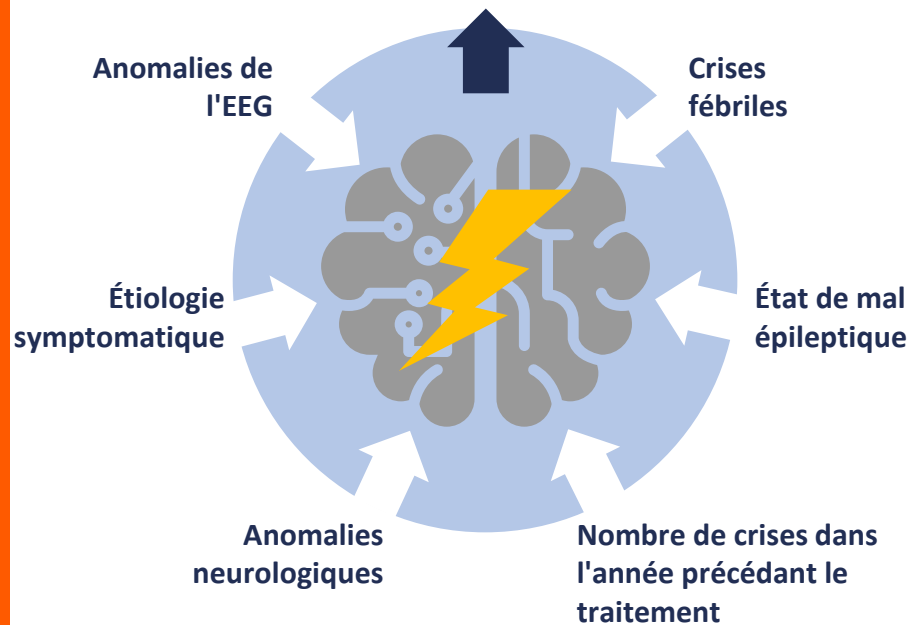
- Un nombre plus ou moins important de traitements AE ayant échoué
- Période de suivi plus courte ou plus longue
- Tous les éléments de l'adéquation du traitement AE (essai) n'étaient pas inclus

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

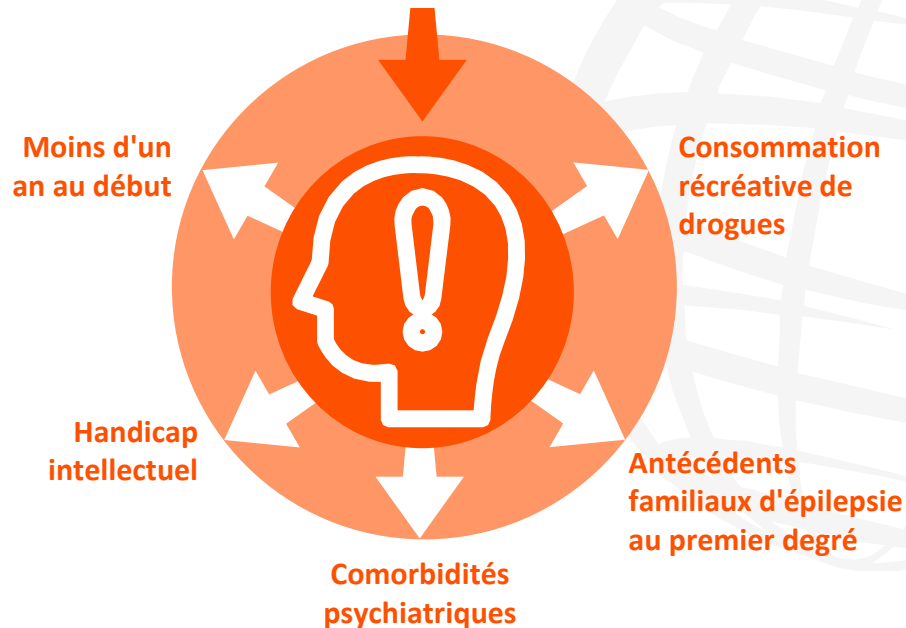
1. Kwan P, et al. *Epilepsia*. 2010;51:1069–77; 2. Kalilani L, et al. *Epilepsia*. 2018;59:2179–93.

Facteurs de risque potentiels d'épilepsie pharmaco-résistante^{1, 2}

Associés à la maladie



Associés au patient



EEG, électroencéphalographie ; EPR, épilepsie pharmaco-résistante.

1. Kalilani L, et al. *Epilepsia*. 2018;59:2179–93; 2. Löscher W, et al. *Pharmacol Rev*. 2020;72:606–38.

Qualité de vie des personnes souffrant d'épilepsie

Besoin d'outils de dépistage pour détecter les facteurs qui ont un impact négatif sur la QV

Atteinte à la QV



Dépression

Manque de perception
de la maîtrise de soi

Anxiété

Sentiment de stigmatisation

Fréquence de crises élevée

- La dépression et l'anxiété sont souvent sous-diagnostiquées dans les cas d'épilepsie avec crises persistantes

- Des interventions éducatives, psychologiques et sociales peuvent être nécessaires parallèlement au traitement pharmacologique

Approches actuelles de l'épilepsie pharmaco-résistante : avons-nous atteint notre objectif ?

Dr Manuel Toledo

Hôpital universitaire Vall d'Hebron
Barcelone, Espagne



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/diagnostics non épileptiques**
syncope, arythmie cardiaque, migraine, AIT
- **Crises psychogènes non épileptiques**
- **Candidat potentiel à un traitement chirurgical**

→ Une réévaluation approfondie est nécessaire



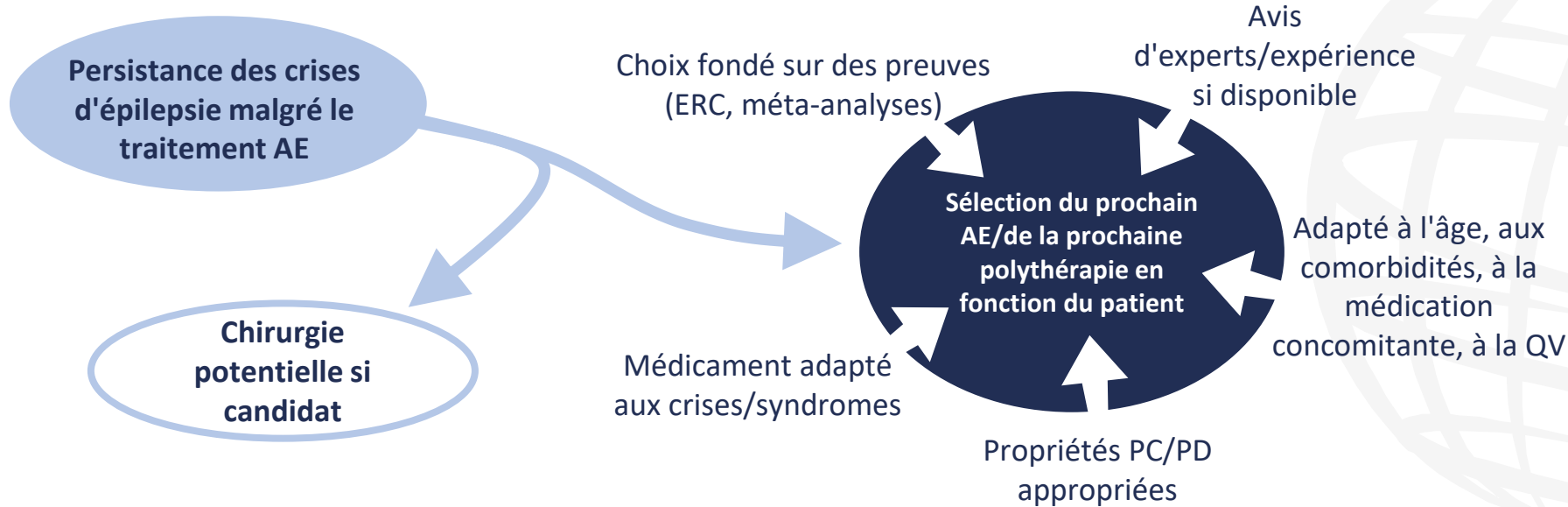
Associées aux AE^{1, 2}

- **Médicament inadapté au type de crise**
- **Dose/fréquence insuffisante**
- **Mauvaise observance**

→ Essais de médicaments rationnels recommandés

Sélection des thérapies dans l'épilepsie focale pharmaco-résistante

La norme actuelle de soins repose sur une approche par essais et erreurs pour les traitements séquentiels par AE



Difficultés liées à la polythérapie et à la prise en charge

Le recours simultané aux AE augmente le risque d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses

Facteurs influant sur le choix des thérapies d'appoint

AE privilégiés au centre
Efficacité antérieure chez le patient
Comorbidités du patient



Interactions PC avec les AE
Interactions médicamenteuses avec les non-AE
Indice thérapeutique élevé

MA avantageux/synergique
Différents effets indésirables par rapport au traitement actuel



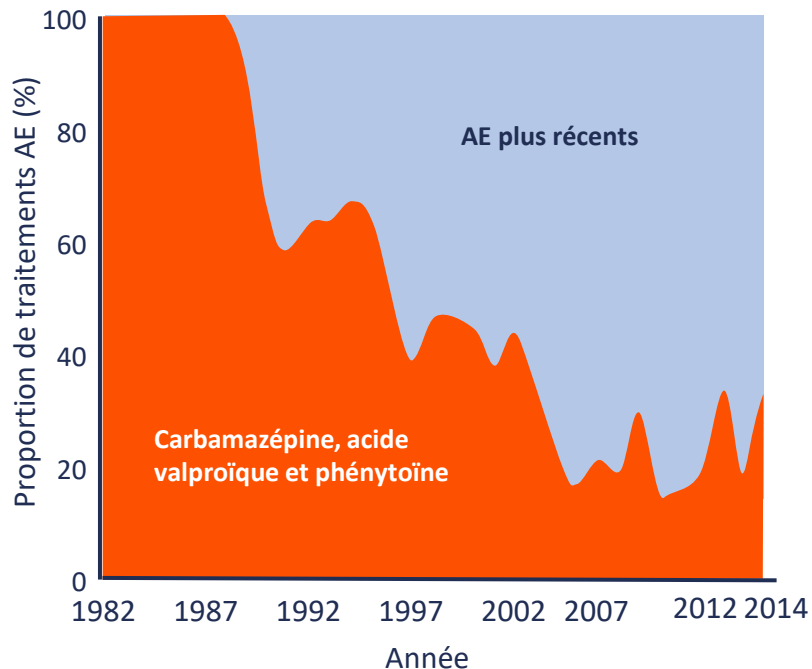
Comorbidités à prendre en compte

- Troubles psychiatriques
- Anxiété/dépression
- Dysfonctionnement cognitif
- Tremblements/syndromes parkinsoniens
- Migraine
- Obésité
- Éruption cutanée
- Neuropathie
- Fonction hépatique / rénale
- Arythmie cardiaque
- Athérosclérose
- Cancer

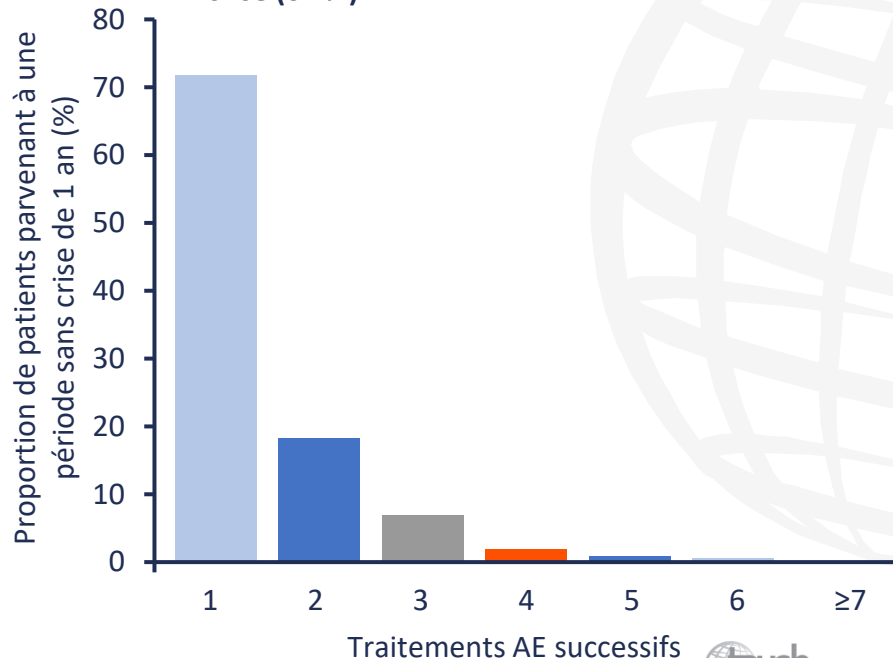
Effet de la nouvelle mise à disposition des AE sur la période sans crise

Étude de cohorte longitudinale sur 30 ans

Prescriptions et disponibilité des AE



Période sans crise avec traitements réussis
1 144/1 795 patients parvenus à une période sans crise (64 %)



AE, antiépileptique.

Chen Z, et al. *JAMA Neurology*. 2018;75:279–86.



Optimiser le traitement des patients pharmaco-résistants : l'absence de crise est-elle un objectif réaliste ?



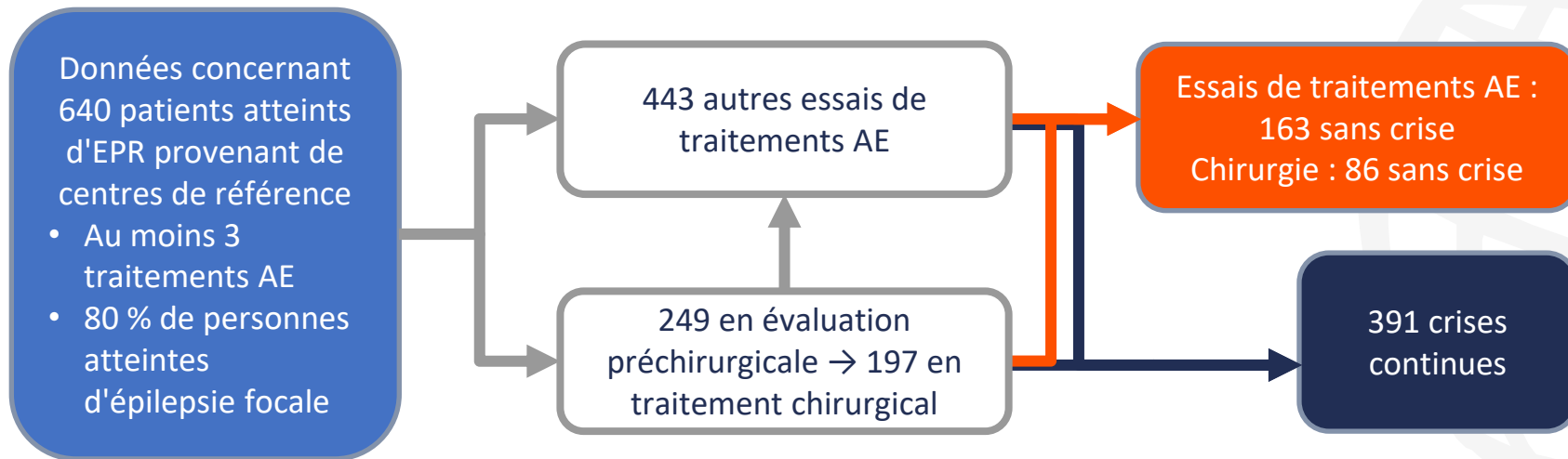
Prof. Louise Tyvaert

Centre hospitalier régional universitaire de Nancy
Nancy, France



Trajectoires de traitement chez les patients souffrant d'épilepsie pharmaco-résistante

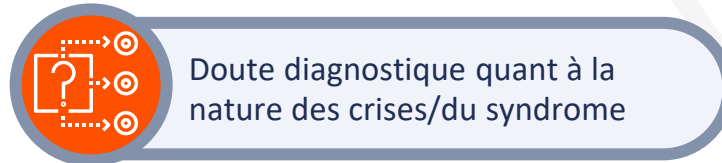
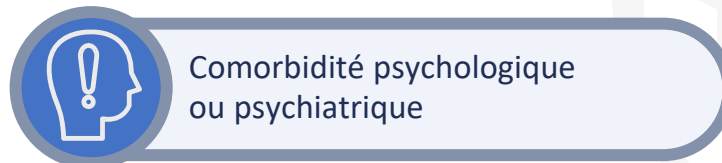
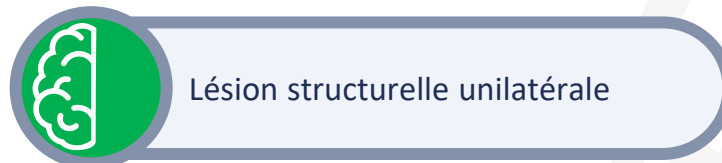
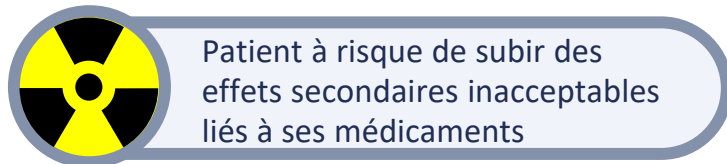
Possibilités de développement de nouveaux traitements de l'EPR



- 163 des 443 (37 %) patients ayant effectué des essais de traitements AE sont parvenus à une période sans crise d'au moins 1 an.

Éléments à prendre en compte pour une orientation vers un centre spécialisé en épilepsie

Présence d'un ou plusieurs critères



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

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

49,8 Diminution du score moyen de gravité des crises d'épilepsie LSSS
→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 %

American Epilepsy Society Guidelines²

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

Enfants
d'au moins 17 ans

0,22

pour 1 000 patients-années

IC à 95 % 0,16–0,31

Adultes

1,20

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

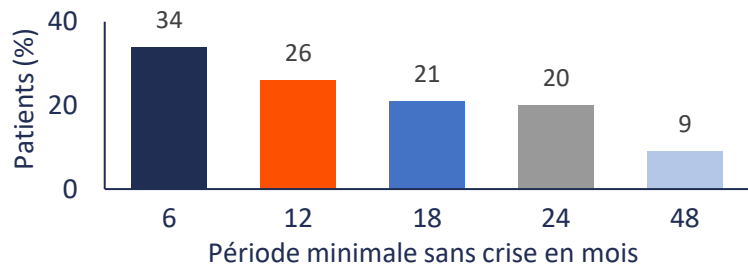
IC, intervalle de confiance ; LSSS; Liverpool Seizure Severity Scale (Échelle Liverpool de notation de la gravité des crises ; PHQ-9; Patient Health Questionnaire-9 (Questionnaire 9 sur la santé des patients) ; QV, qualité de vie ; QOLIE-10, Quality of Life in Epilepsy-10 inventory (QOLIE-10, Inventaire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

1. Sheikh S, et al. *Epilepsia*. 2019;60:2078–85; 2. Harden C, et al. *Epilepsy Curr*. 2017;19:180–7.

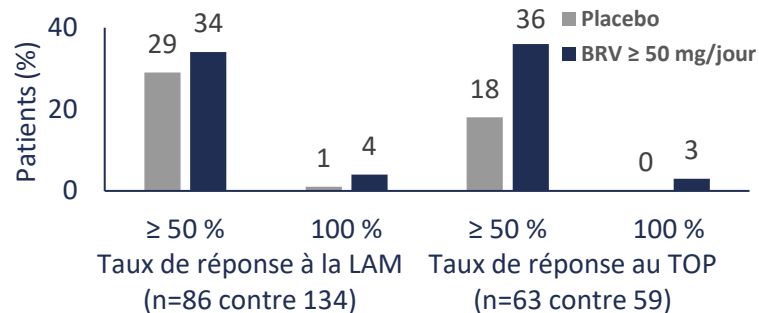
Potentiel de période sans crise avec les nouveaux agents

Brivaracétam^{1, 2}

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

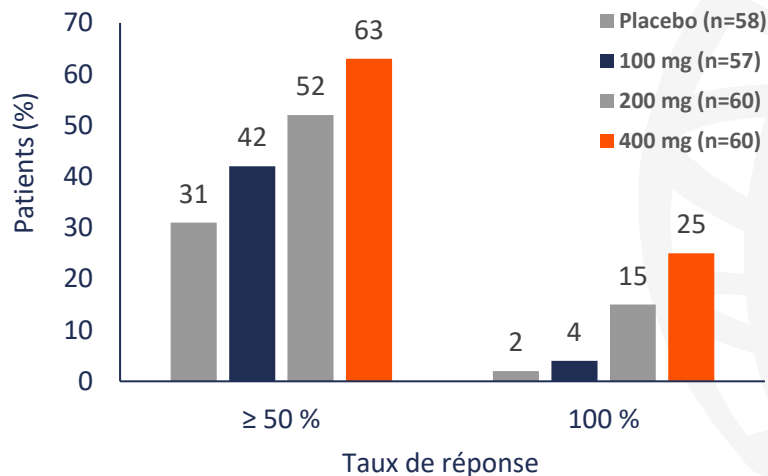


Thérapie d'appoint à base de LAM ou de TOP



Cénobamate³

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



- La période sans crise est apparue chez 4/15/25 % des patients ayant reçu 100/200/400 mg de cénobamate contre 2 % pour le placebo
- Données cohérentes avec les résultats observés dans la population générale