

Séance dédiée à l'épilepsie

COMMUNICATION

Actualités thérapeutiques en épilepsie: apport des nouveaux médicaments, focus sur la chirurgie et sur la stimulation

MOTS-CLÉS : ÉPILEPSIE, TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX. CHIRURGIE. STIMULATION CÉRÉBRALE PROFONDE. STIMULATION DU NERF VAGUE

New therapies in epilepsy: contribution of new drugs, focus on surgery and stimulation

KEY-WORDS: EPILEPSY, DRUG THERAPY. SURGERY. DEEP BRAIN STIMULATION. VAGUS NERVE STIMULATION

Sophie DUPONT*

L'auteur a reçu des honoraires en tant que consultante ou oratrice des laboratoires: EISAI, UCB, GSK et Novartis.

RÉSUMÉ

L'arsenal thérapeutique anti-épileptique s'est considérablement enrichi depuis de nombreuses années. Cet arsenal comprend : les molécules antiépileptiques de nouvelle génération, la chirurgie et les nouvelles méthodes de stimulation.

L'apport des nouveaux médicaments antiépileptiques, outre un profil pharmacocinétique et de tolérance globalement plus favorable, est d'étoffer considérablement notre choix pour un patient donné, en tenant compte notamment de son terrain (femme en désir de procréation ou de contraception, sujet âgé, enfant....) mais aussi de ses éventuelles comorbidités : « le bon médicament pour le bon patient ». Malheureusement, l'avènement de ces nouveaux médicaments antiépileptiques n'a pas permis de réduire la proportion de patients épileptiques pharmacorésistants qui demeure de l'ordre de 30%.

Face à des cas avérés de pharmacorésistance (échec à deux médicaments antiépileptiques bien conduits), il faut envisager très rapidement des solutions thérapeutiques alternatives dont la chirurgie d'exérèse. La délimitation du foyer épileptique et l'aide à la planification de l'étendue du geste chirurgical ont énormément profité des progrès de l'imagerie fonctionnelle et de l'imagerie nucléaire, diminuant ainsi le nombre de recours à l'exploration invasive par électrodes intracérébrales.

Lorsque la chirurgie s'avère elle-même un échec ou est impossible (foyer trop étendu ou localisé en zone fonctionnelle), les techniques palliatives de stimulation peuvent apporter un bénéfice aux patients. Au premier rang de ces techniques, on trouve la stimulation du nerf vague qui permet une réduction de moitié de la fréquence des crises chez près de 40% des patients.

* Unité d'épileptologie, Clinique Paul Castaigne, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, UPMC, CRICM 47, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris

Tirés à part : Professeur Sophie DUPONT, même adresse.

Article reçu et accepté le 17 octobre 2016

SUMMARY

The antiepileptic therapeutic arsenal has expanded considerably for many years. This arsenal includes: the next generation molecules antiepileptic drugs, surgery and new methods of stimulation.

The contribution of new antiepileptic drugs, in addition to overall more favorable pharmacokinetic profile and safety, has greatly expanded our choices for a given patient, taking particular account of his profile (woman with desire of procreation or contraception, elderly person, child....) but also of possible comorbidities: “the right drug for the right patient”.

Unfortunately, the advent of these new antiepileptic drugs did not reduce the proportion of drug-resistant epilepsy that remains of around 30%.

To address proven cases of drug resistance (failure of two well-administered antiepileptic drugs) may lead to consider very quickly alternative treatment options, including surgical resection.

The delineation of the epileptic focus and the assistance in planning the extent of surgical procedure benefited enormously from the progress of the functional and nuclear neuroimaging, thus reducing the use of invasive exploration by intracerebral electrodes.

When the surgery itself proves a failure (overextended focus or focus located in a functional area), alternative stimulation techniques may provide benefit to patients. Chief among these techniques is the vagus nerve stimulation that allows a reduction of almost 50% of seizures in nearly 40% of patients.

INTRODUCTION

L'épilepsie est une maladie fréquente (environ 600 000 patients en France), mais aussi l'une des rares maladies neurologiques offrant de bonnes chances de rémission voire de guérison des patients grâce à un large arsenal thérapeutique allant des médicaments à la chirurgie de l'épilepsie, en passant par la stimulation intracérébrale. L'arsenal thérapeutique médicamenteux anti-épileptique s'est énormément enrichi depuis 20 ans, mais qu'ont réellement apporté ces nouvelles molécules ?

Apport des nouveaux médicaments antiépileptiques

Les médicaments antiépileptiques (MAE) peuvent être répartis en trois classes :

- molécules d'ancienne génération : barbituriques (primidone, phénobarbital), benzodiazépines (clobazam, clonazepam, diazepam), carbamazepine, éthosuximide, phénytoïne, valproate de sodium,
- molécules de nouvelle génération : eslicarbazepine, gabapentine, lamotrigine, levetiracetam, lacosamide, oxcarbazepine, pregabaline, rétigabine, tiagabine, topiramate, zonisamide et perampanel
- molécules avec restriction d'utilisation : felbamate, rufinamide, stiripentol, vigabatrin

Apport en terme d'efficacité des MAE de nouvelle génération

Soixante dix pour cent des épilepsies sont pharmacosensibles sont totalement contrôlées par un simple traitement anti-épileptique en monothérapie. On estime que 50% des patients sont contrôlés efficacement par la première monothérapie antiépileptique mise en œuvre, 10% par la seconde monothérapie alternative et 10% complémentaires par le recours à des associations médicamenteuses [1].

En terme d'efficacité, les MAE de nouvelle génération n'ont pas apporté de révolution puisque la proportion de patients pharmacorésistants reste identique (environ 30%). Les essais en monothérapie des nouvelles molécules versus les anciennes ne montrent pas de gain d'efficacité significatif [2-4]. Néanmoins, il ne faut pas oublier que les études montrent que même en cas de pharmacorésistance avérée, l'essai de nouvelles molécules anti-épileptiques peut s'avérer profitable aux patients voire supprimer leurs crises. Luciano et Shorvon [5] ont ainsi étudié l'effet de 265 essais d'ajout de nouvelles molécules anti-épileptiques chez un panel de 155 patients avec épilepsie pharmacorésistante évoluant depuis au moins 5 ans. Ils ont montré que l'ajout d'une nouvelle molécule avait permis une complète cessation des crises chez 16% des patients sur une période d'un an minimum. Callaghan et al. [6] ont également démontré que l'ajout d'une nouvelle molécule dans une population d'épileptiques pharmacorésistants permettait d'obtenir une rémission de 6 mois sans crises chez 15% des patients. Les facteurs prédictifs d'une non rémission étaient : l'existence d'un retard mental, une longue durée de pharmacorésistance (à durée égale d'évolutivité de l'épilepsie), des antécédents d'état de mal épileptique.

Apport en terme de tolérance des MAE de nouvelle génération

La tolérance est un des critères clé dans l'instauration d'un traitement anti-épileptique.

Concernant la tolérance des MAE, on distingue trois grands types d'effets secondaires :

- les effets classe (effets dits SNC (pour système nerveux central)) communs à la grande majorité des MAE, souvent plus notables à l'introduction du traitement (atténuation ou

accoutumance des patients avec le temps) et fortement majorés par une titration rapide : vertiges, céphalées, ataxie, somnolence, fatigue, diplopie, troubles de l'accommodation, confusion, agitation

- les effets propres à certains MAE que l'on peut classer en mineurs (exemple : acné, variation de poids, irritabilité....) ou majeurs (toxicité hématologique, hépatique, réaction immunoallergique, pancréatite...).
- les effets cognitifs et psychiatriques : les effets cognitifs des MAE sont encore mal appréhendés mais existent à l'évidence.

Globalement, le profil de tolérance des MAE de nouvelle génération est meilleur avec moins d'effets secondaires SNC, moins d'effets secondaires majeurs de toxicité d'organe et moins d'effets secondaires cognitifs [7]. On gardera néanmoins à l'esprit que de tels effets secondaires sont néanmoins susceptibles de survenir avec la nouvelle génération. Par ailleurs, avec cette nouvelle génération de MAE, on découvre des effets secondaires psychiatriques à type d'irritabilité, de dépression voire de risque de décompensation psychotique qui n'avaient pas été retrouvés avec l'ancienne génération de MAE globalement beaucoup plus normothymique. Les effets secondaires psychiatriques se rencontrent plus souvent chez des patients « à risque » avec antécédent personnel ou familial psychiatrique.

Apport en terme de profil pharmacocinétique des MAE de nouvelle génération

Le profil pharmacocinétique des MAE de nouvelle génération est beaucoup plus favorable avec moins de médicaments inducteurs enzymatiques permettant des co-prescriptions médicamenteuses sans interaction, notamment en terme de contraception orale chez la femme.

Apport général des MAE de nouvelle génération

De nombreux critères sont à prendre en compte au moment de choisir un médicament antiépileptique : certains propres au patient (type d'épilepsie [8], sexe, âge, co-morbidité ...), d'autres propres au médicament (profil de tolérance [7], spectre d'efficacité [9-11], pharmacocinétique, mécanisme(s) d'action, AMM, coût).

La nouvelle génération de MAE a permis d'ajuster le choix du médicament aux spécificités du patient en terme :

- d'âge : on privilégiera les molécules de nouvelle génération non sédatives et non inductrices enzymatiques chez le sujet âgé [12-13]
- de sexe : chez une femme en âge de procréer et en désir de contraception, on privilégiera en priorité des traitements anti-épileptiques non inducteurs enzymatiques, en cas de désir de grossesse, on évitera au maximum le Valproate de sodium [14-15] et on se tournera vers des molécules, le plus souvent de nouvelle génération, à moindre risque tératogène [16-17]
- de co-morbidités : l'existence de pathologies conjointes (migraine, névralgies, neuropathies, dépression, troubles bipolaires, anxiété, obésité, maigreur excessive, troubles du sommeil...) peuvent amener à choisir des médicaments anti-épileptiques ayant une double valence d'action [18-21].

Focus sur la chirurgie

Quand une épilepsie partielle s'avère authentiquement pharmacorésistante, monofocale avec un foyer épileptogène situé dans une zone non fonctionnelle, une chirurgie d'exérèse peut être proposée pour tenter de guérir l'épilepsie. Il faudra alors orienter le patient vers un centre de chirurgie de l'épilepsie où un bilan préchirurgical exhaustif sera entrepris pour déterminer avec certitude la localisation du foyer et son absence de conséquence fonctionnelle en cas d'exérèse chirurgicale avec souvent de bons résultats post-opératoires à la clé surtout dans le cadre de l'épilepsie temporale [22-23].

Différents gestes de chirurgie peuvent être envisagés :

- chirurgie sur mesure, avec le geste de résection adapté aux données issues du bilan préchirurgical ayant permis la délimitation du foyer épileptogène
- chirurgie standardisée (lobectomie temporale antérieure, amygdalo-hippocampectomie) très utilisée dans les tableaux d'épilepsie de la face médiale du lobe temporal.

Les progrès de l'imagerie standard et de l'imagerie nucléaire ont été un facteur clé des progrès de la chirurgie. À côté de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) morphologique standard, de plus en plus performante dans la détection des lésions potentielles grâce à des séquences et des plans adaptés, et de nouvelles méthodologies d'analyse (volumétrie, segmentation), différents examens dérivés ont été développés : IRM fonctionnelle (IRMf), spectroscopie, IRM de diffusion, électroencéphalogramme sous IRMf qui apportent des renseignements complémentaires tout à la fois cliniques et physiopathologiques. Enfin, des techniques dérivées de l'imagerie nucléaire (tomographie d'émission monophotonique [TEMP], tomographie par émission de positons [TEP]) sont aujourd'hui utilisées en routine clinique dans le bilan préchirurgical des patients épileptiques pharmacorésistants pour faciliter la localisation du foyer [24-28].

Stimulation

Lorsqu'il existe plusieurs foyers ou lorsque la zone n'est pas accessible à la chirurgie du fait de sa fonctionnalité, d'autres alternatives thérapeutiques peuvent être proposées dont la stimulation : stimulation du nerf vague, stimulations diverses des ganglions de la base, stimulation intracérébrale.

La plupart de ces techniques sont soit palliatives, soit en cours d'évaluation, hormis la stimulation du nerf vague [29-31], procédé largement utilisé de par le monde et qui a fait preuve d'une certaine efficacité (1/3 de répondeurs, c'est-à-dire de patients présentant une réduction de plus de 50% de la fréquence de leurs crises). Cette procédure consiste à implanter une électrode sur le nerf vague gauche reliée à un dispositif sous-cutané type pace maker qui envoie toutes les minutes une impulsion électrique. Le nerf vague ainsi stimulé de façon régulière va à son tour stimuler le locus coeruleus qui projette massivement sur de très nombreuses structures corticales et sous-corticales. La physiopathologie exacte de l'efficacité de la stimulation du nerf vague reste mal connue et le procédé demeure palliatif.

Des études de stimulation avec des électrodes directement implantées dans le foyer cortical sont en cours.

CONCLUSION

La prise en charge du patient épileptique a beaucoup évolué ces dernières années grâce notamment à l'essor des nouvelles molécules antiépileptiques et au développement de centres de chirurgie de l'épilepsie. Il convient néanmoins de garder à l'esprit que cette prise en charge

ne peut être que multimodalitaire : thérapeutique certes, mais aussi éducative, sociale et psychologique si besoin.

RÉFÉRENCES

- [1] Kwan P et Brodie MJ Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000 Feb 3;342(5):314-9
- [2] Bill P, Vigonius U, Pohlmann H, Guerreiro C, Kochen S, Saffer D, et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. *Epilepsy Research* 1997;27:195-204.
- [3] Brodie M, Chadwick D, Anhut H, Otte A, Messmer S, Maton S, et al. Gabapentin versus lamotrigine monotherapy: a double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2002;43:993-1000.
- [4] Brodie M, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke H, Group LMS. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007;68:402-8.
- [5] Luciano AL et Shorvon S Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy, 2007 *Annals of Neurology* 62: 375-81
- [6] Callaghan et al., Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy 2007 *Annals of Neurology* 62: 382-9
- [7] Toledano R, Gil-Nagel A. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Semin Neurol* 2008;28:317-27.
- [8] Dupont S. Syndromic approach of epilepsy: usefulness for therapeutic choices. *Rev Prat* 2005;55:251-8.
- [9] Bill P, Vigonius U, Pohlmann H, Guerreiro C, Kochen S, Saffer D, et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. *Epilepsy Research* 1997;27:195-204.
- [10] Brodie M, Chadwick D, Anhut H, Otte A, Messmer S, Maton S, et al. Gabapentin versus lamotrigine monotherapy: a double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2002;43:993-1000.
- [11] Brodie M, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke H, Group LMS. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007;68:402-8.
- [12] Aukakh J, Hawkins J, Athwal H, Sheikh J, Yesavage J, Tinklenberg J. Tolerability and effectiveness of lamotrigine in complex elderly patients. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol* 2005;18:8-11.
- [13] Brodie MJ, Overstall P, Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy Research* 1999;37:81-7.
- [14] Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, Perucca E, Vajda F, for the EURAP study group Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry *Lancet Neurol* 2011;10: 609-17
- [15] Meador K, Baker G, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell D, Cohen M, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009;360:1597-605.

- [16] Harden C, Meador K, Pennell P, Hauser W, Gronseth G, French J, et al. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009;50:1337-246.
- [17] Holmes L, Harvey E, Coull B. Teratogenicity of anticonvulsant drugs. *NEJM* 2001;344:1132-8.
- [18] Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy--a review. *Epilepsia* 2007;48:42-5.
- [19] Fakhoury T, Miller J, Hammer A, Vuong A. An evaluation of lamotrigine on mood in older adults with epilepsy and comorbid depressive symptoms. *Epilepsia* 2005;46:174.
- [20] Mula M, Trimble M, Sander J. Are psychiatric adverse events of antiepileptic drugs a unique entity? A study on topiramate and levetiracetam. *Epilepsia* 2007;48:2322-6.
- [21] Vermeulen J, Aldenkamp AP. Cognitive side-effects of chronic antiepileptic drug treatment: a review of 25 years of research. *Epilepsy Research* 1995;22:65-95.
- [22] Tellez-Zenteno J, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 2005;128:1188-98.
- [23] Yoon H, Kwon H, Mattson R, Spencer D, Spencer S. Long-term seizure outcome in patients initially seizure-free after resective epilepsy surgery. *Neurology* 2003;61:445-50.
- [24] Whiting P., Gupta R., Burch J., Mota R., Wright K., Marson A, et al. A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of neuroimaging assessments used to visualise the seizure focus in people with refractory epilepsy being considered for surgery. *Health Technol. Assess.* 2006;10: 1–250.
- [25] Mehta S., Grabowski T., Trivedi Y., Damasio H. Evaluation of voxel-based morphometry for focal lesion detection in individuals. *Neuroimage* 2003;20: 1438–54.
- [26] Kaiboriboon K., Bertrand M., Osman M., Hogan R. Quantitative analysis of cerebral blood flow patterns in mesial temporal lobe epilepsy using composite SISCOM. *J. Nucl. Med.* 2005;46: 38–43.
- [27] Woermann F.G., Mc Lean M.A., Bartlett P.A., Barker G.J., Duncan J.S. Quantitative short echo time proton magnetic resonance spectroscopic imaging study of malformations of cortical development causing epilepsy. *Brain* 2001;124: 427–36.
- [28] Thivard L., Lehericy S., Krainik A., Adam C., Dormont D., Chiras J, et al. Diffusion tensor imaging in medial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Neuroimage* 2005;28: 682–90.
- [29] Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures a randomized active-control trial. *Neurology* 1998;51:48-55.
- [30] Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures A randomized active-control trial. *Epilepsia* 1998;51:48-55.
- [31] Schachter SC, Saper CB. Vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1998;39:677-86.