

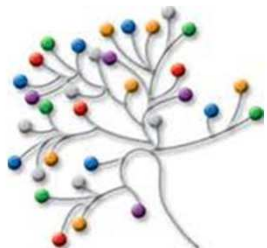
Nouveaux antiépileptiques

Dr Eric Josien

Unité d'exploration des épilepsies

Centre hospitalier Germon et Gauthier

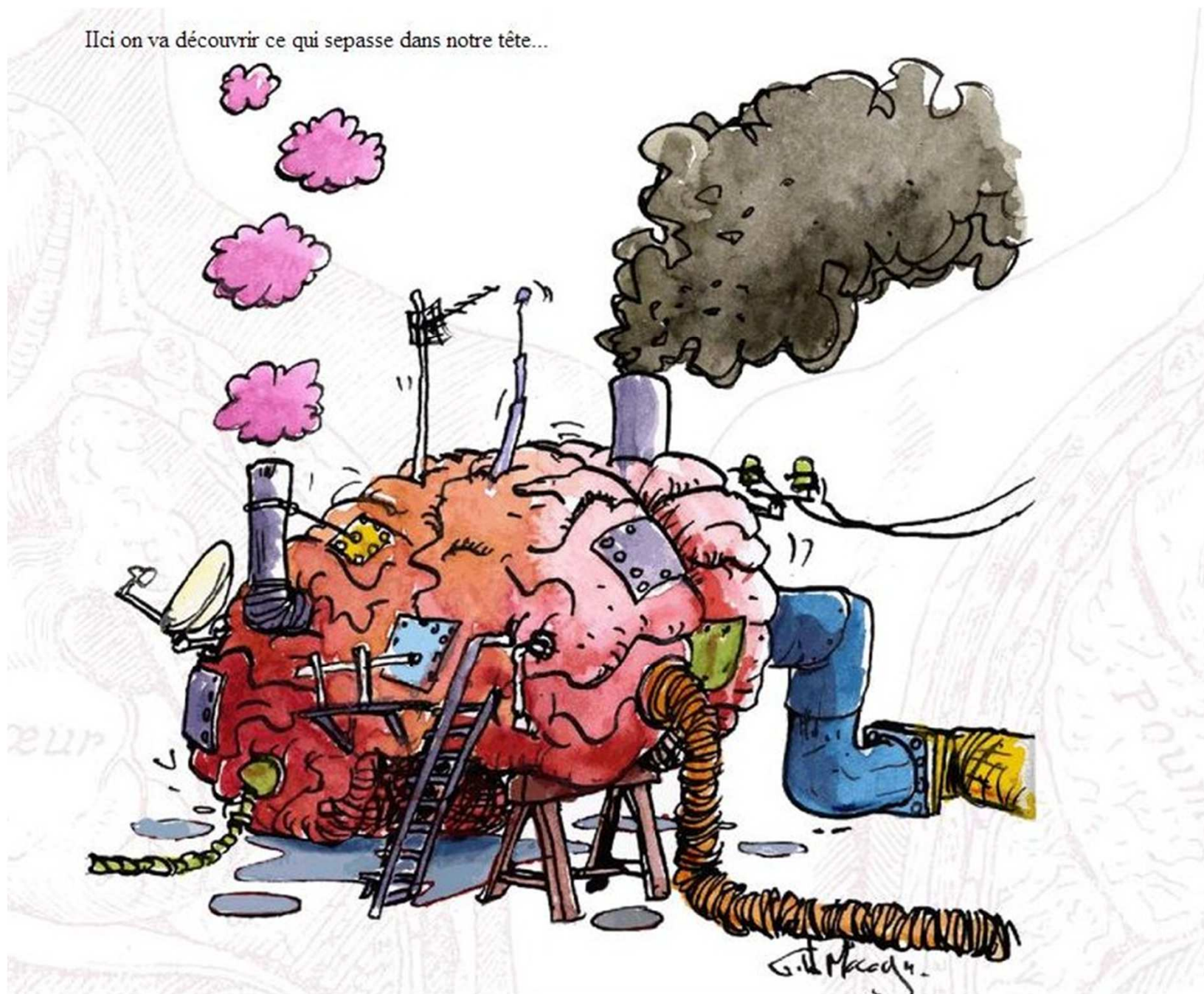
62408 Béthune



Épilepsies de novo

- **Arrêt des crises**
 - Premier traitement: 50-55%
 - Deuxième traitement: 10-15%
 - Traitements ultérieurs: 5%
 - Meilleur pronostic dans E idiopathiques
- Nouvelle définition de la pharmaco-résistance:
 - Persistance de crises après 2 traitements successifs ou associés, appropriés, bien tolérés, et suffisamment dosés.

Ici on va découvrir ce qui se passe dans notre tête...



Le cerveau, comment ça marche?



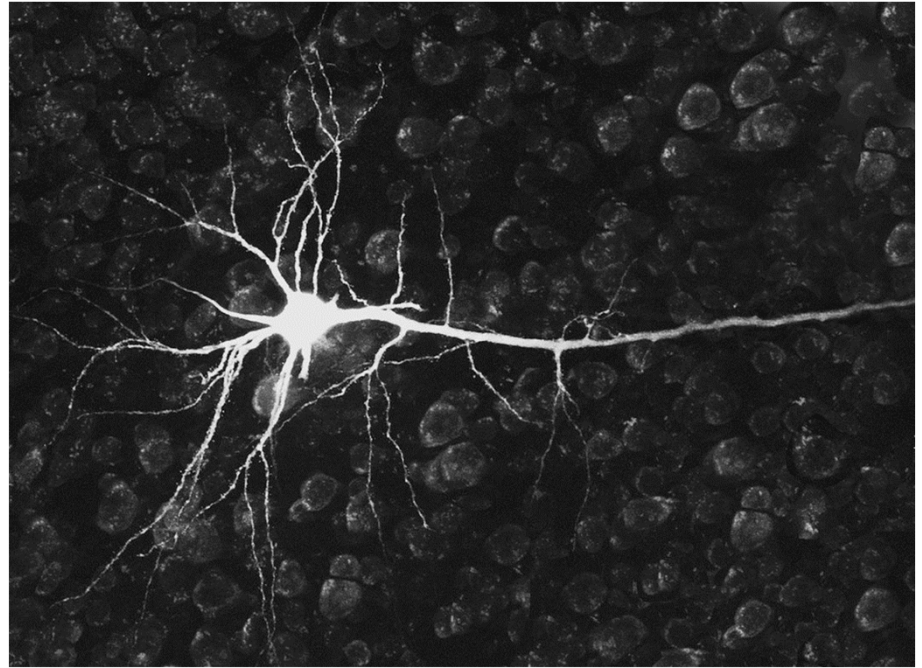
- Modélisation fonctionnement du cerveau
 - Ordinateur
 - Capable d'effectuer un milliard de milliards d'opérations à la seconde
 - Nécessitant une énergie de 15 mégawatts
 - Une centrale nucléaire pour un an de fonctionnement
 - Cerveau humain: 30 watts...
 - Comment?




- Unités de base de l'organisation du système nerveux
- Génèrent, reçoivent et transmettent des signaux: influx nerveux
- Traitent de l'information (sensorielle...) afin qu'elle puisse être utilisée (stockage en mémoire, action...)
- Grâce à des circuits électriques et des transformations chimiques
- Organisés en réseaux qui forment des systèmes
 - Moteur, visuel, mnésique...




- 100 milliards dans le cerveau
- Au milieu de 1000 milliards de cellules
 - Cellules gliales: astrocytes...
- Zone réceptrice: dendrites (plusieurs milliers)
- Corps cellulaire (cortex)
- Zone effectrice: axone (unique mais ramifié)
- Connectés entre eux
- Jonction inter neuronale: synapse
 - Élément pré synaptique: vésicules
 - Espace synaptique
 - Élément post synaptique: récepteurs



L'influx nerveux

- Etat basal: **potentiel de repos**
 - différence de potentiel intérieur/extérieur
 - Liée à la distribution inégale de 4 ions de part et d'autre de la membrane: **Na**, K, Cl, Ca
 - Grande quantité de **Na⁺** à l'extérieur
 -  Intérieur de polarité négative % extérieur:
- 70 mV

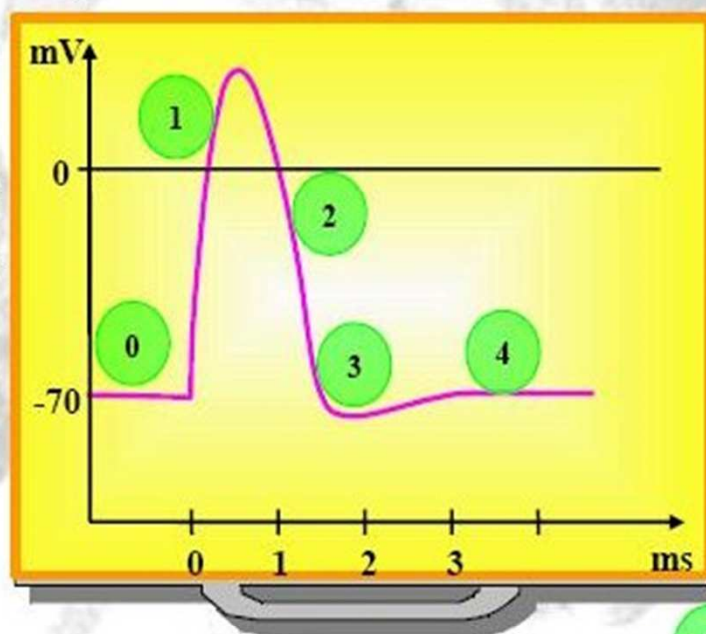
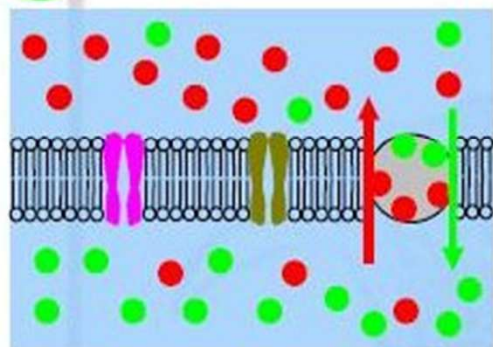
L'influx nerveux (2)

- Stimulus  **potentiel d'action**
 - Courant électrique lié à un transfert de charges ioniques de part et d'autre de la membrane grâce à l'ouverture de canaux
 - Créé par un changement de polarité de la membrane provoqué par un stimulus (potentiel excitateur) supérieur au seuil d'excitation
 - **Dépolarisation** produite par l'ouverture de canaux sodiques qui permet une entrée de Na⁺
 - L'intérieur devient chargé positivement: **ouverture du courant**
 - Puis **repolarisation**: ouverture de canaux potassiques qui permet une sortie de K⁺ : **fermeture du courant**
 - Puis **hyperpolarisation** (neurone devient inexcitable)
 - Puis retour au potentiel de repos

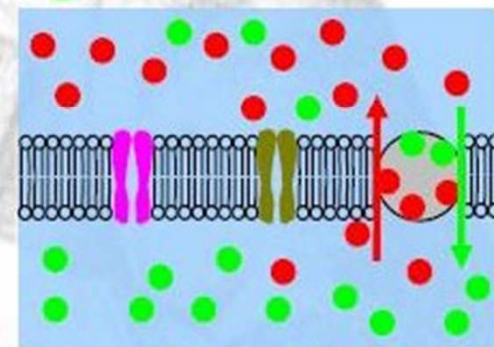
FONCTIONNEMENT DU NEURONE

POTENTIEL D'ACTION

0 Potentiel de REPOS



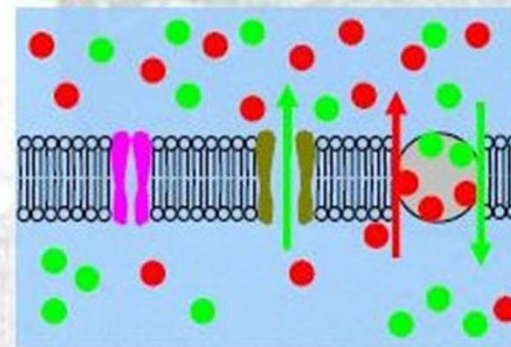
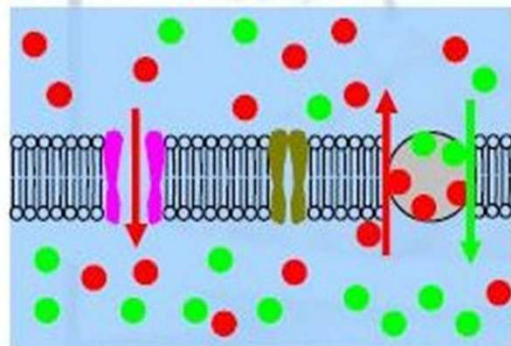
4 Retour au REPOS



3 Hyperpolarisation

2 Repolarisation

1 Dépolarisation

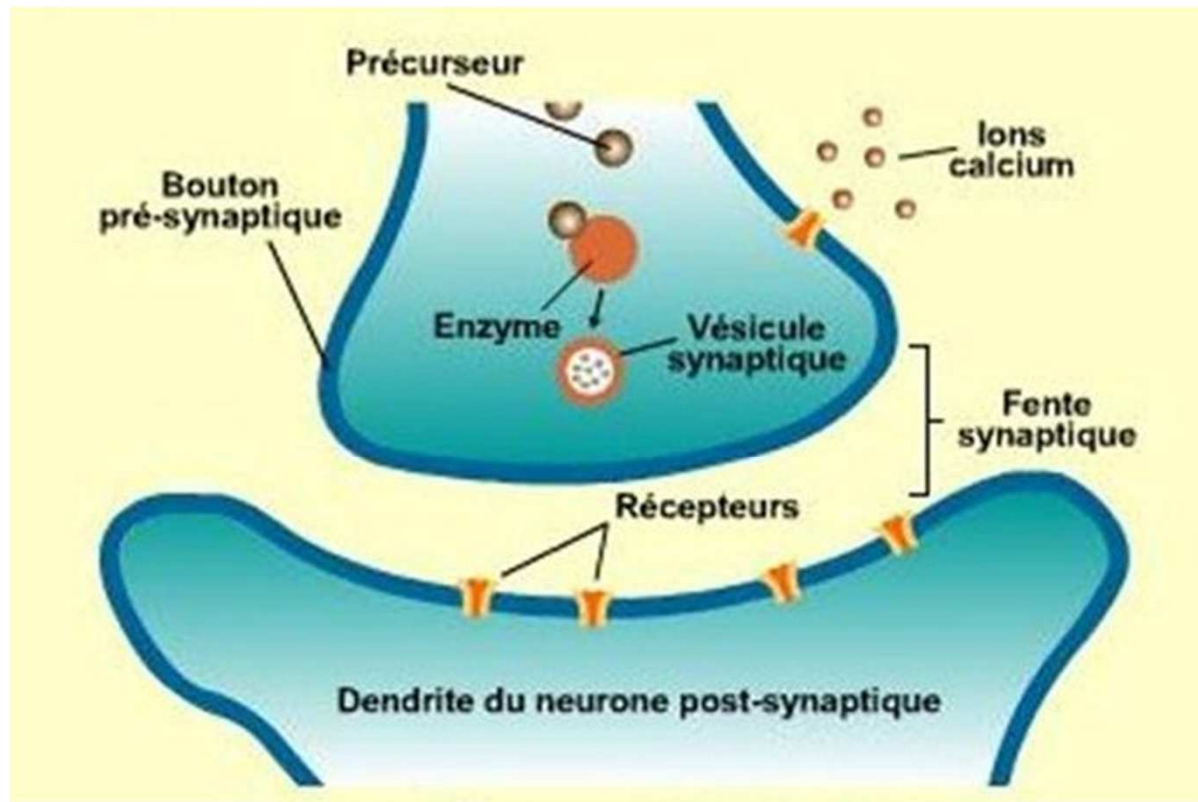


L'influx nerveux (2)

- Ces potentiels d'action s'additionnent (bouffées)
- Se propagent de proche en proche
 - De la naissance à la terminaison de l'axone
- Dans un seul sens
- Jusqu'à la synapse
- Qu'ils ne peuvent pas franchir...
- Nécessité de transformer un signal électrique en signal de nature chimique: **neurotransmetteurs**

Synapse au repos

- Neurotransmetteurs stockés dans des vésicules synaptiques

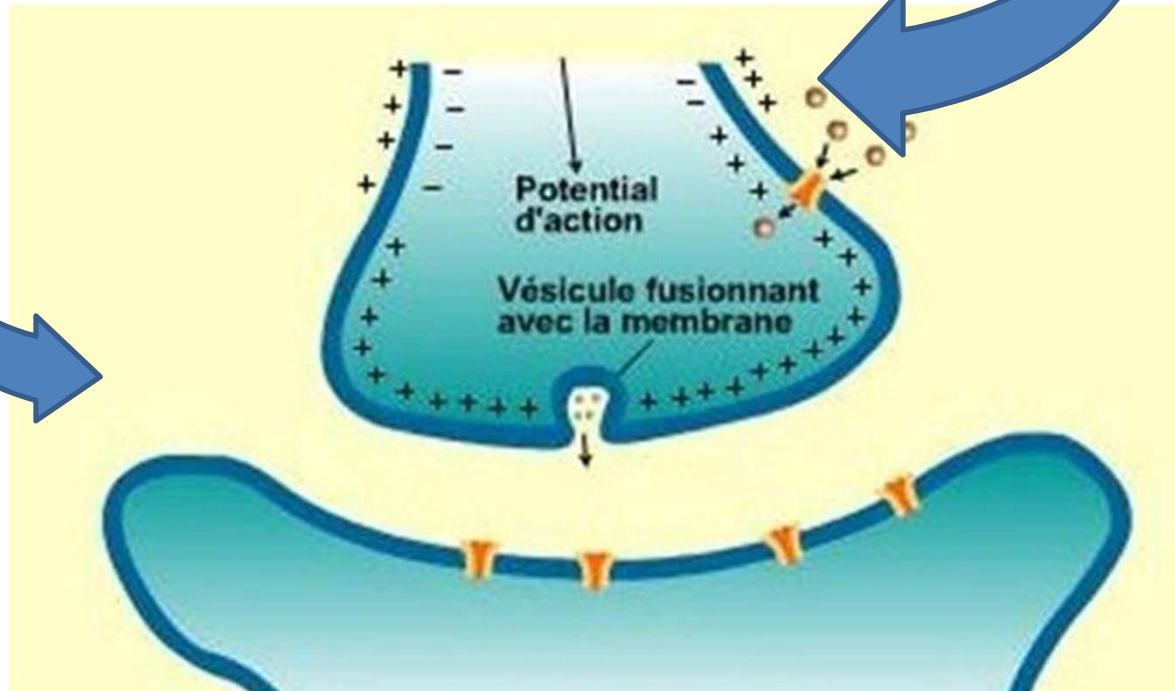


Synapse: arrivée du PA

- Ouverture canaux calciques
- Libération neurotransmetteurs (200)

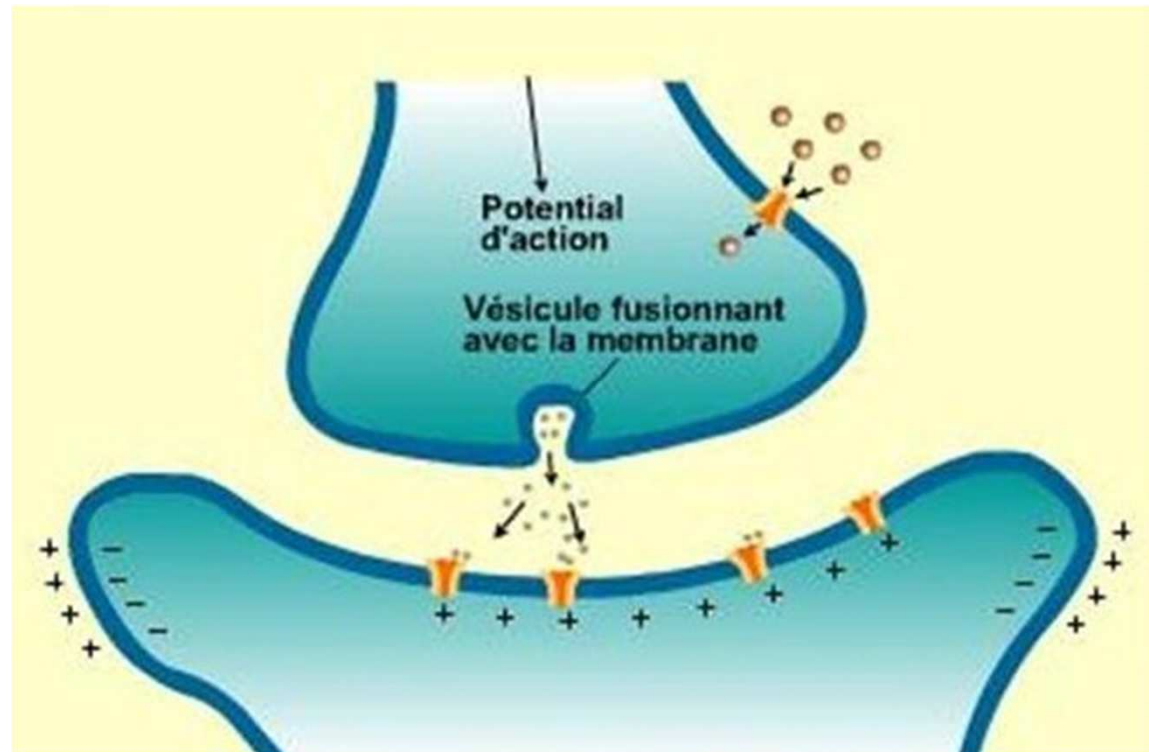
GABA: inhibiteur

Glutamate: excitateur

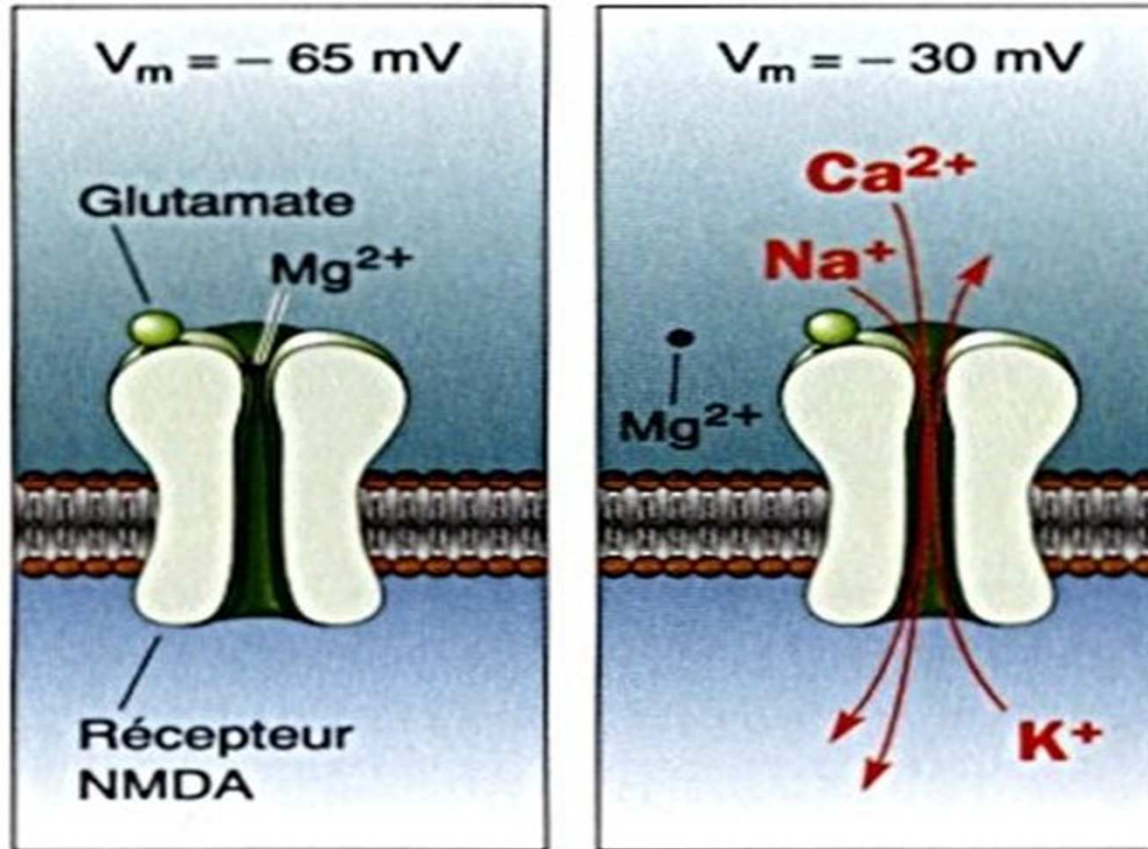


Synapse: potentiel post synaptique

- Fixation du NT à des récepteurs spécifiques
 - **Glutamate**: récepteurs NMDA et AMPA
 - **GABA**: récepteur GABA A, B et C
- Ouverture de canaux ioniques



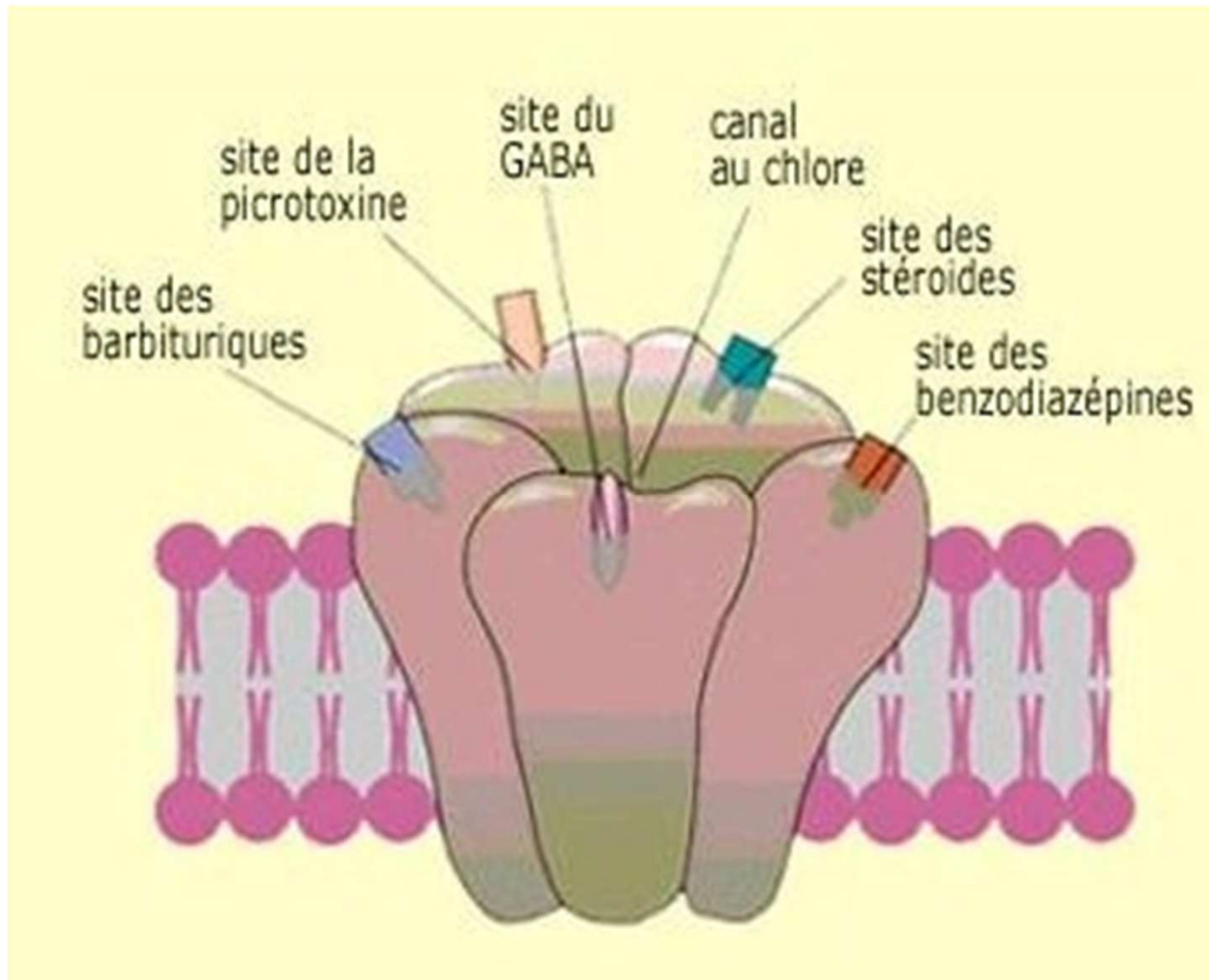
Récepteur NMDA



(a) Glutamate

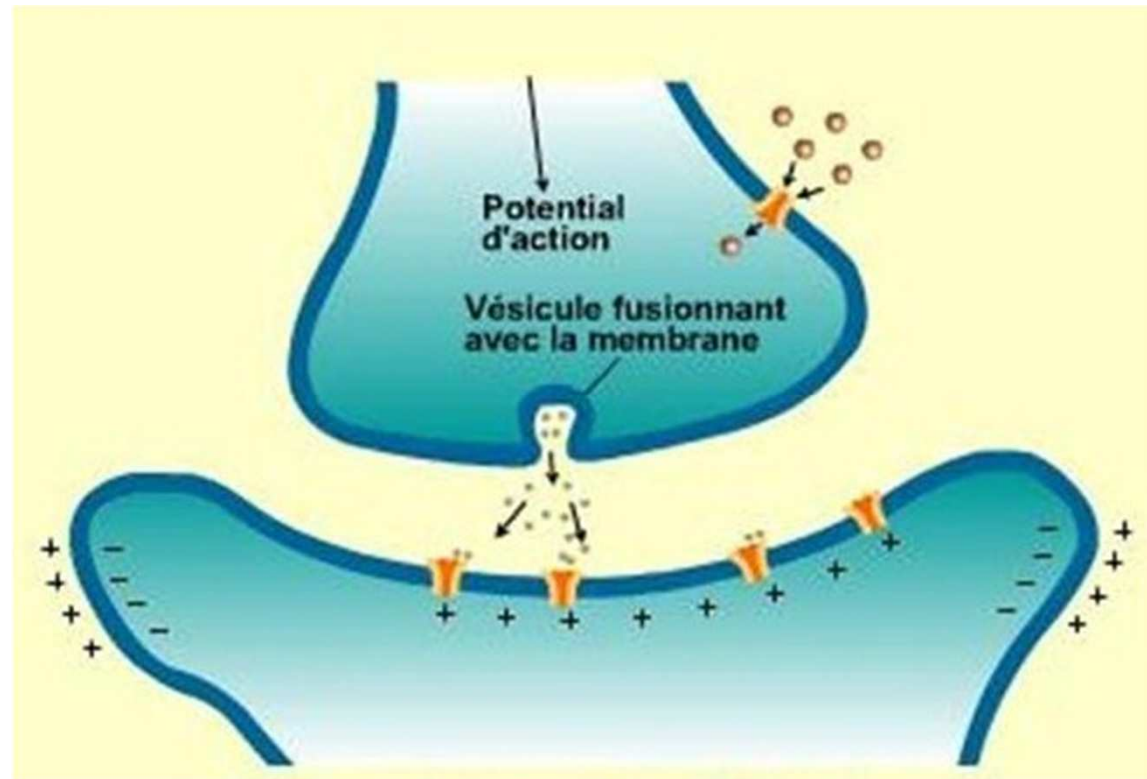
(b) Glutamate et
dépolarisation

Récepteur GABA



Synapse: potentiel post synaptique

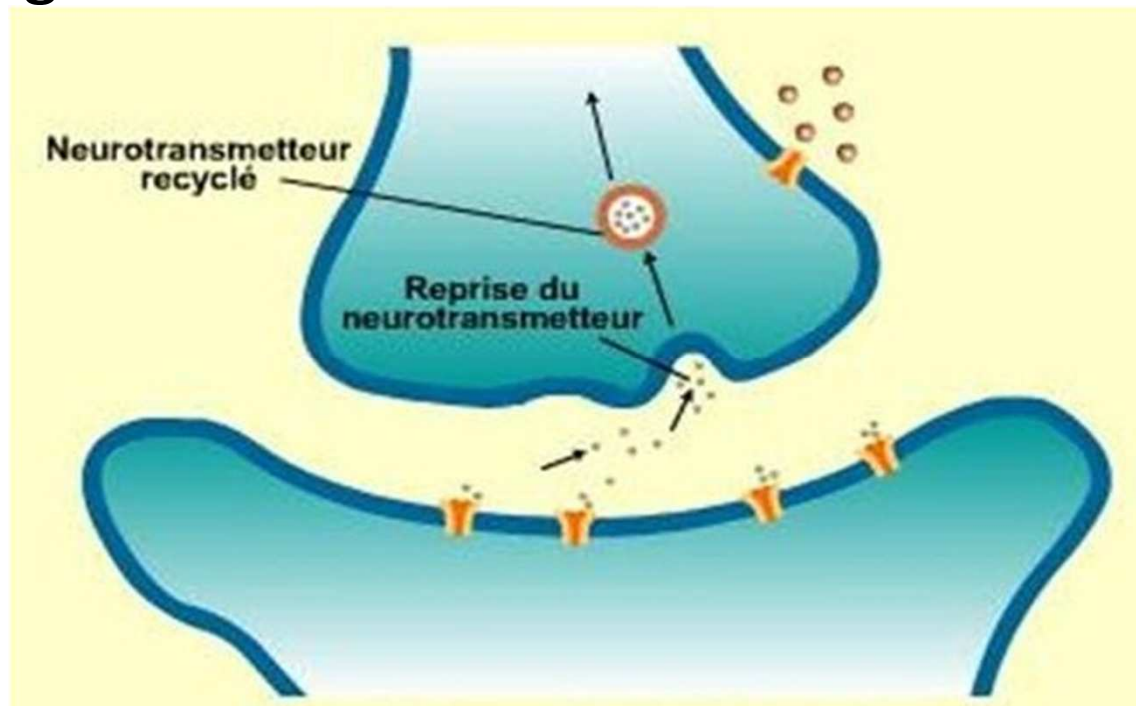
- PPS inhibiteurs: **rec GABA**, entrée Cl^- , sortie K^+
- PPS excitateurs: **rec NMDA**, entrée Ca^{++}
rec AMPA, entrée Na^+

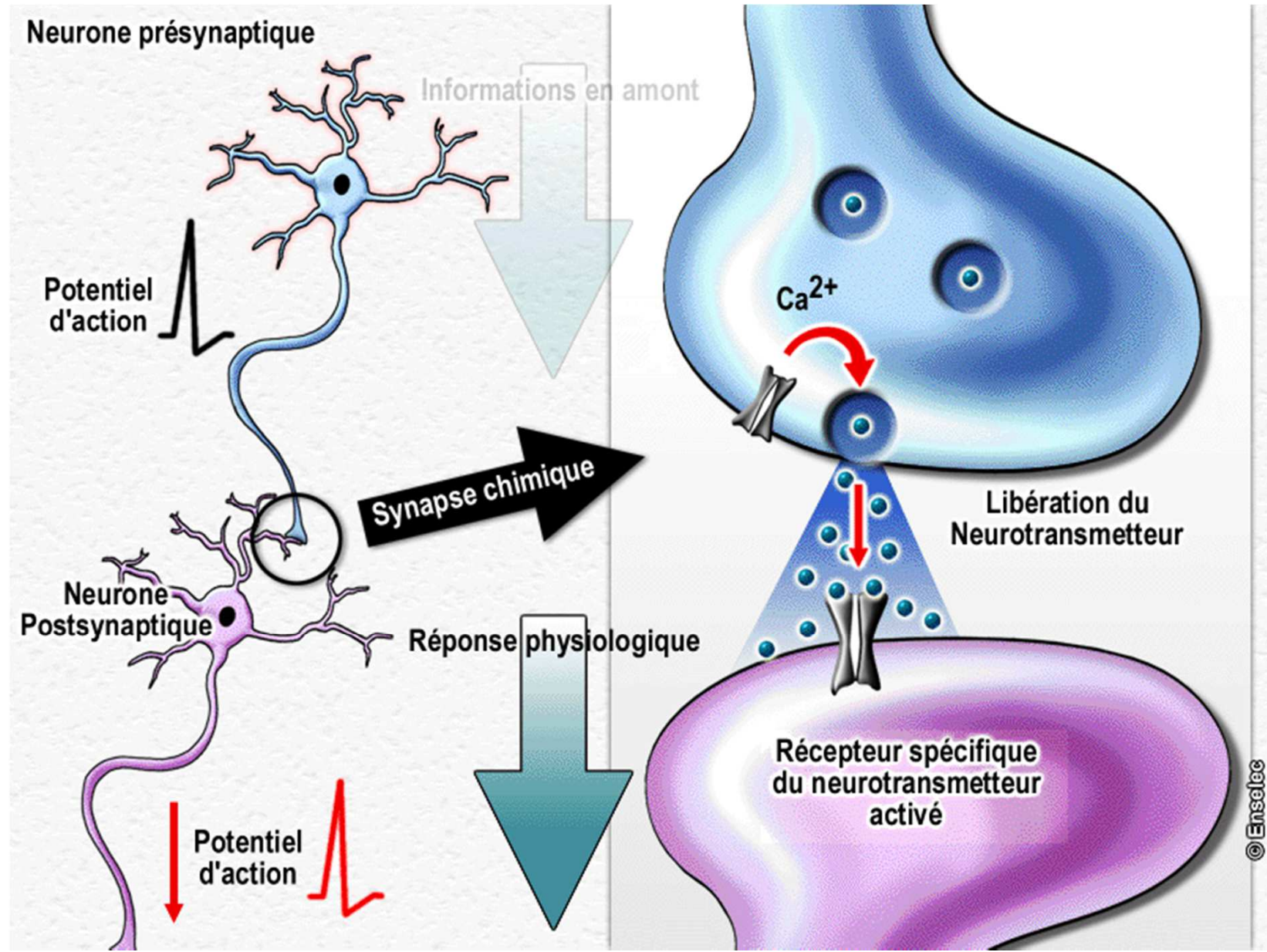


Retour à l'état de base:

➔ synapse à nouveau activable

- NT se libère du récepteur
- Soit détruit dans la fente synaptique
- Soit recapté par le neurone pré synaptique ou des cellules gliales





© Enselec

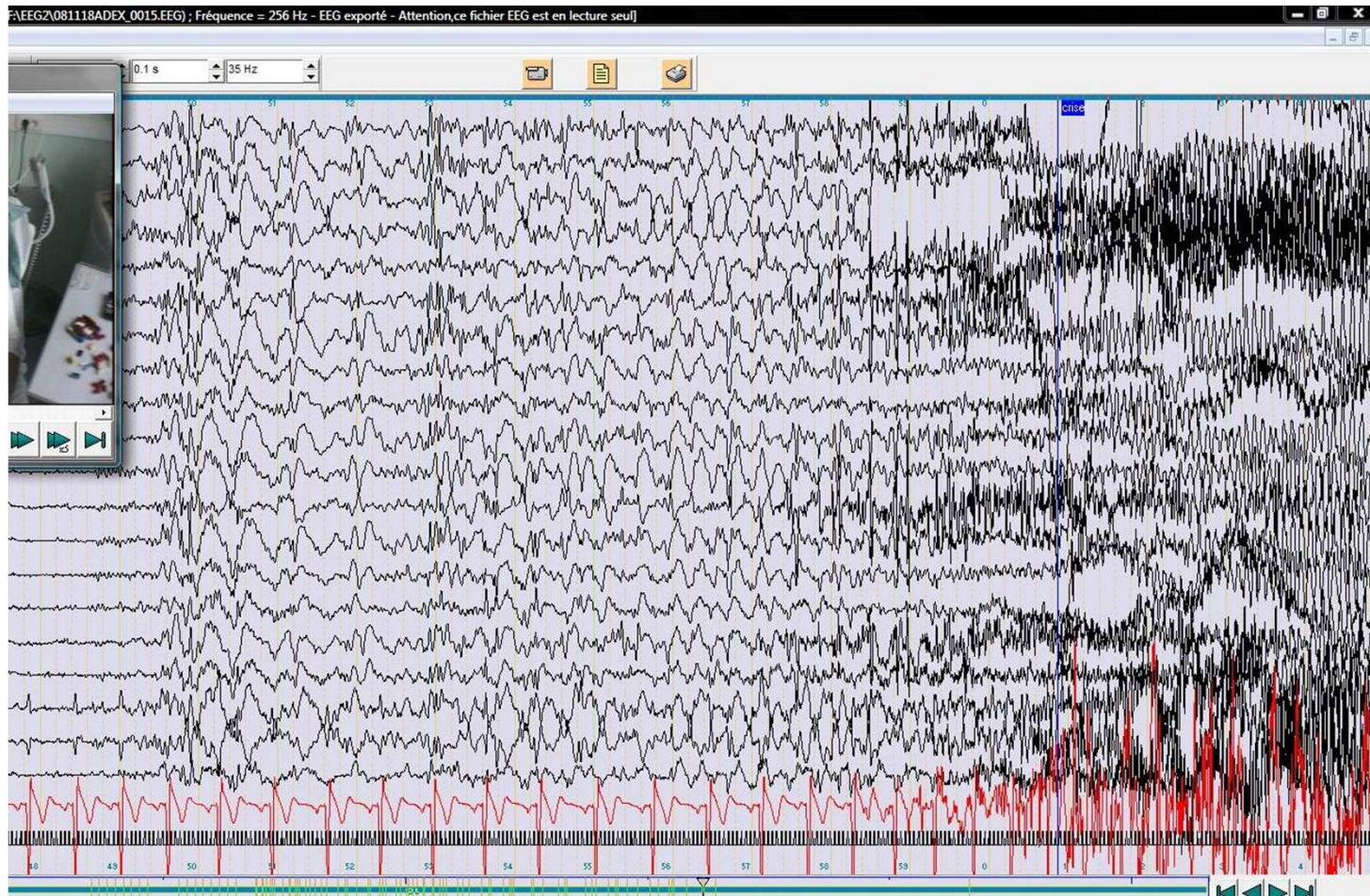
Propriétés des neurones

- Production
 - Potentiels d'action
 - Phénomènes oscillatoires (plus prolongés)
 - Ouverture canaux calciques :dépolarisation
 - Ouverture canaux potassiques: repolarisation
- Modulation
 - De synapses excitatrices
 - Amplification: post décharge
 - Réduction: hyperpolarisation post décharge
 - De synapses inhibitrices
 - Amplification: retard après inhibition
 - Réduction: rebond excitateur post inhibiteur

« Fonctionnement cérébral normal »

- Neurones interconnectés par des synapses
- Formation de réseaux organisés en systèmes
- Individualisés anatomiquement
- Assurant des fonctions correspondant à leur topographie
- Grâce à des signaux électriques et chimiques se propageant dans le temps et l'espace
- Contrôlés par des mécanismes de régulation
 - **Inhibition** % **excitation**

Épilepsies




Quelques chiffres

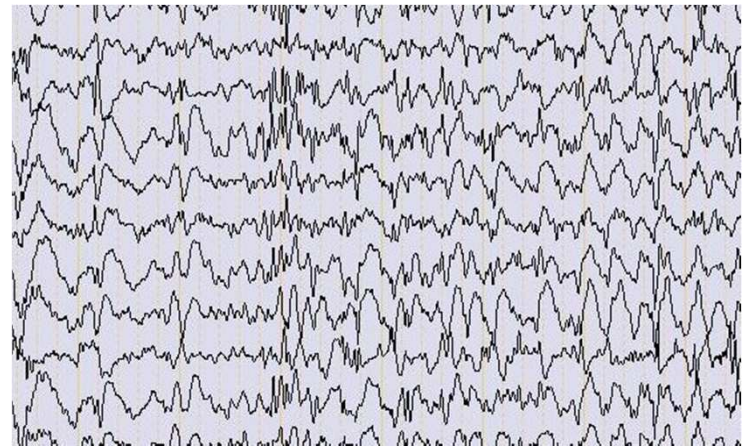
- Prévalence: +/- 1%
- Incidence: 50-100/100.000
- 500.000 en France
- 50 millions dans le monde
- 2^{ème} pathologie neurologique en fréquence

Épilepsies (2)

- Perturbation de l'équilibre **inhibition/excitation** de la transmission de l'influx nerveux dans le cerveau
- Réseau de neurones devient hyperexcitable: **circuit initiateur**
- Modulé par des **circuits de propagation et de contrôle**

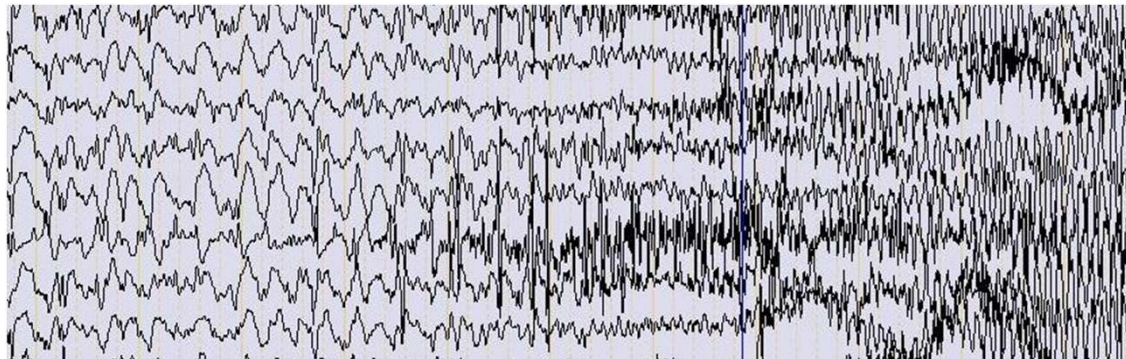
Conséquences

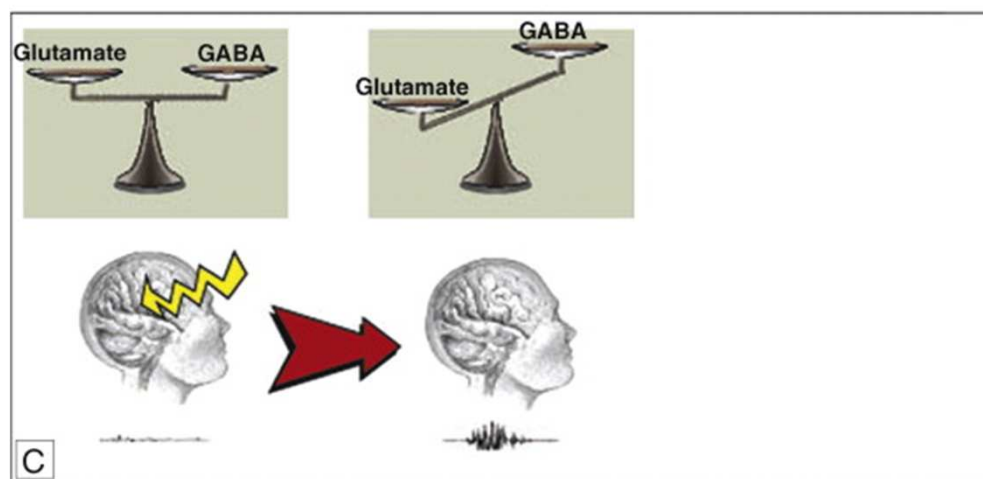
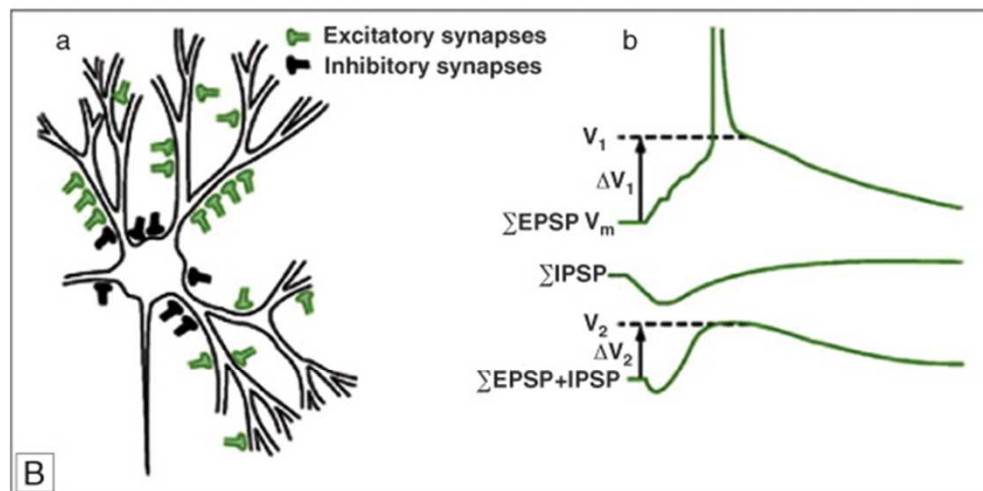
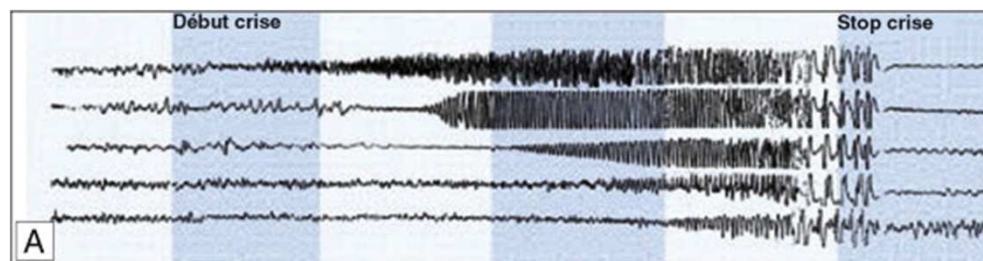
- À distance des crises:
 - Stimulus 
 - 1: dépolarisation massive et prolongée des neurones: bouffée de potentiels d'action
 - 2: forte hyperpolarisation: limite la durée des paroxysmes inter critiques



Conséquences (2)

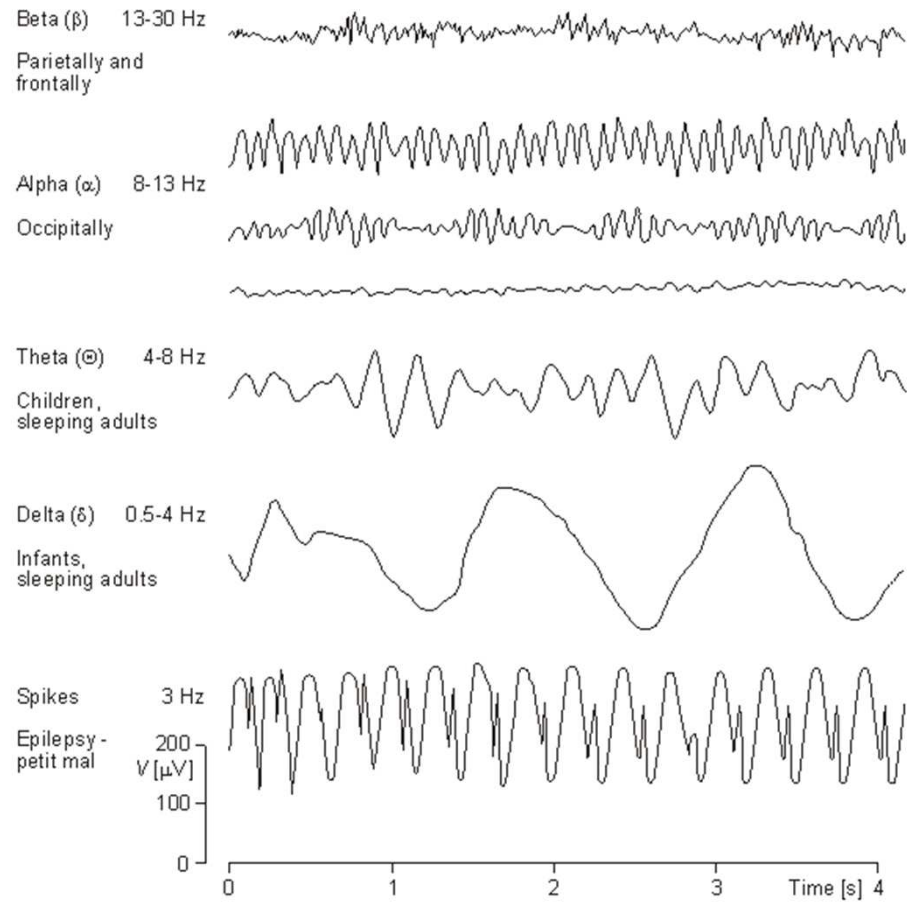
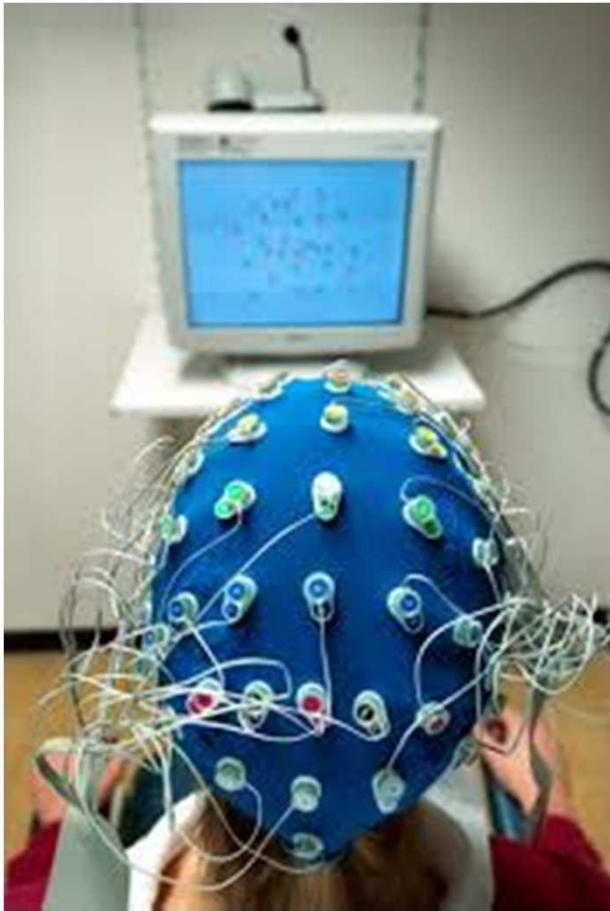
- Lors d'une crise:
 - Dépolarisation brutale, massive, prolongée sans repolarisation
 - Bouffées continues de potentiels d'action
 - Propagation à d'autres neurones
 - Ce recrutement conduit à la crise





Définitions

- Crise épileptique:
 - Traduction clinique et/ou EEG de l'hyperactivité paroxystique d'un réseau de neurones corticaux
- Epilepsie:
 - répétition de crises épileptiques spontanées
 - À différencier de
 - Crises situationnelles
 - Crises partielles isolées

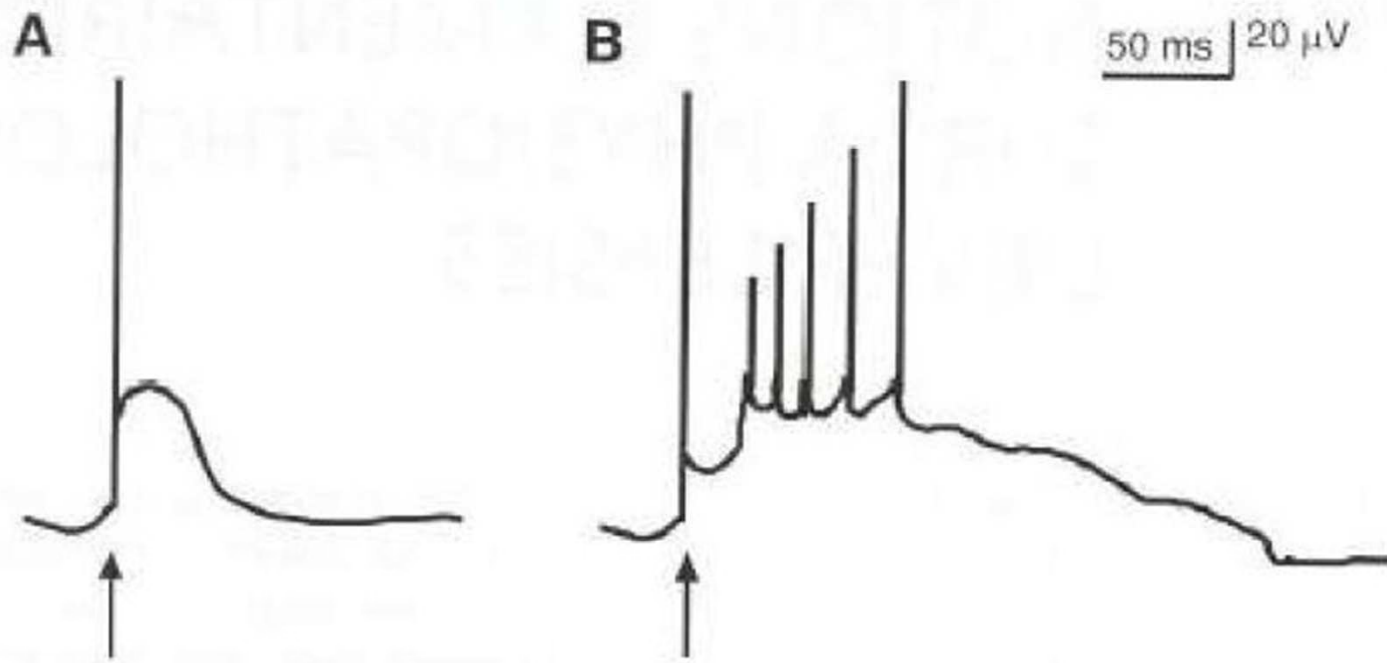


Mécanismes de base

- La normale:
 - 1 réponse d'un neurone pour une stimulation
 - Propagation de proche en proche
- Crise épileptique:
 - **Hyperexcitabilité**: décharges répétées d'un neurone en réponse à 1 stimulation
 - **Hypersynchronie**: réponse simultanée d'un groupe de neurones

Figure 1:

Enregistrement intracellulaire sur pièce de résection chirurgicale de cortex épileptique humain.
(D'après Schwarzkroin, 1987).



En A : neurone avec potentiel d'action unique. En B : neurone hyperexcitable épileptique : la stimulation électrique entraîne une bouffée de potentiels d'action répétitifs.

Mécanismes de base

- **Circuit d'initiation** hyperactif
 - Population + ou – étendue de neurones
 - Localisé: *crise partielle*
 - D'emblée bilatéral: *crise généralisée*
- Diffusion de la crise vers structures distantes par **circuits de propagation**
- **Circuits de contrôle** permettent l'arrêt de la crise

Crises partielles

- Décharge épileptique initialement limitée à la zone épileptogène (**circuit initiateur**)
- Propagation à différentes structures qu'elle désorganise
- Cette désorganisation induit une succession de signes cliniques dépendant de la fonction des régions cérébrales rencontrées
- Cette dynamique spatio-temporelle est en général reproductible chez un même patient en tout ou partie
- Apparition ou non de nouveaux signes pendant la crise en fonction de la capacité des circuits de contrôle
- Au maximum: se termine par crise généralisée

Crises généralisées

- D'emblée ou secondairement
- Décharge bilatérale
- Absences
- Myoclonies
- Crises tonico-cloniques

Les différents types d'épilepsie

- E généralisées
 - Crises d'emblée généralisée
- E focales ou partielles
 - Crises à début focal
- E idiopathiques: génétiques **pronostic+**
- E symptomatiques: lésionnelles **pronostic-**
- E cryptogéniques (ES?)

E idiopathiques

Anomalies génétiques des récepteurs

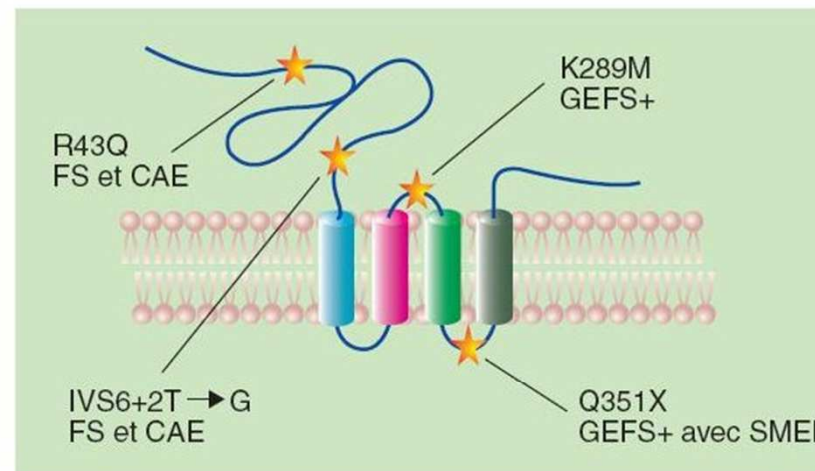


Figure 1. Mutations de la sous-unité γ_2 du récepteur GABA A. Les positions des mutations sont indiquées par une étoile rouge. Le phénotype correspondant est indiqué en dessous des mutations.
FS : crises fébriles ; GEFS+ : épilepsies généralisées avec convulsions fébriles + ; CAE : épilepsie-absences de l'enfance ; SMEI : épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (syndrome de Dravet). Avec la permission de Gourfinkel-An, ^[10] reprinted with permission from Elsevier (*Lancet Neurol* 2004;**3**:209-18).

E idiopathiques (2)

Anomalies génétiques des canaux ioniques

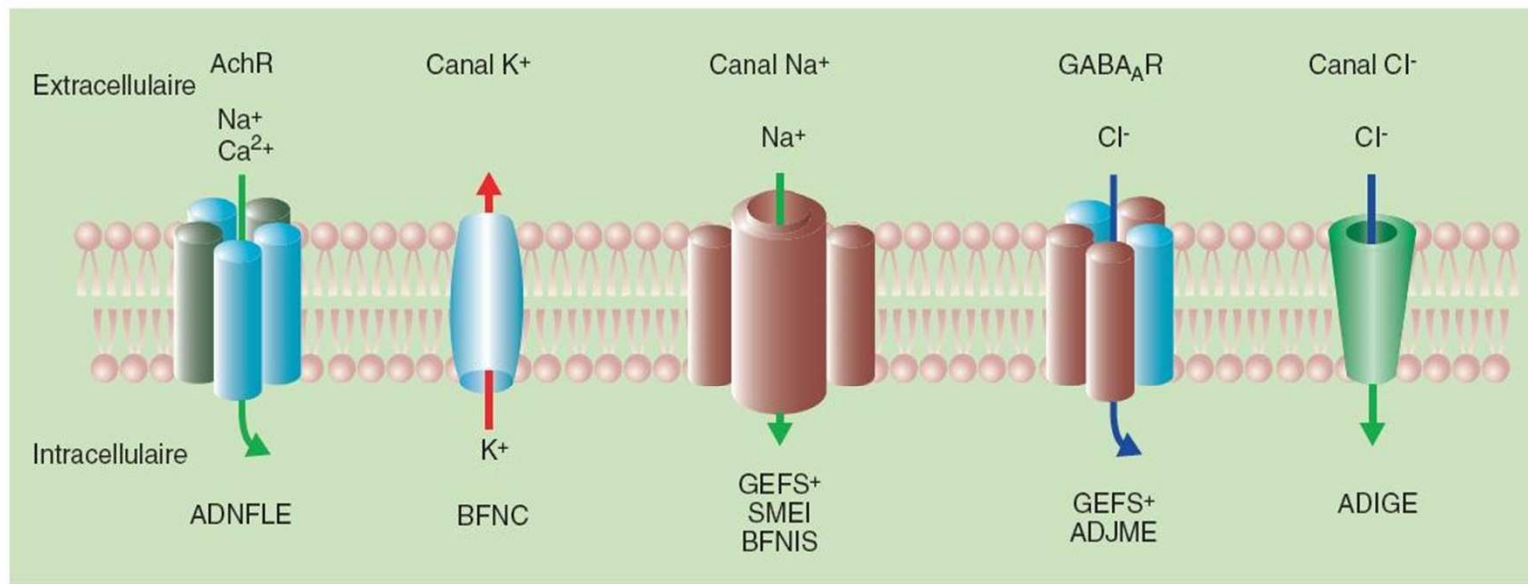
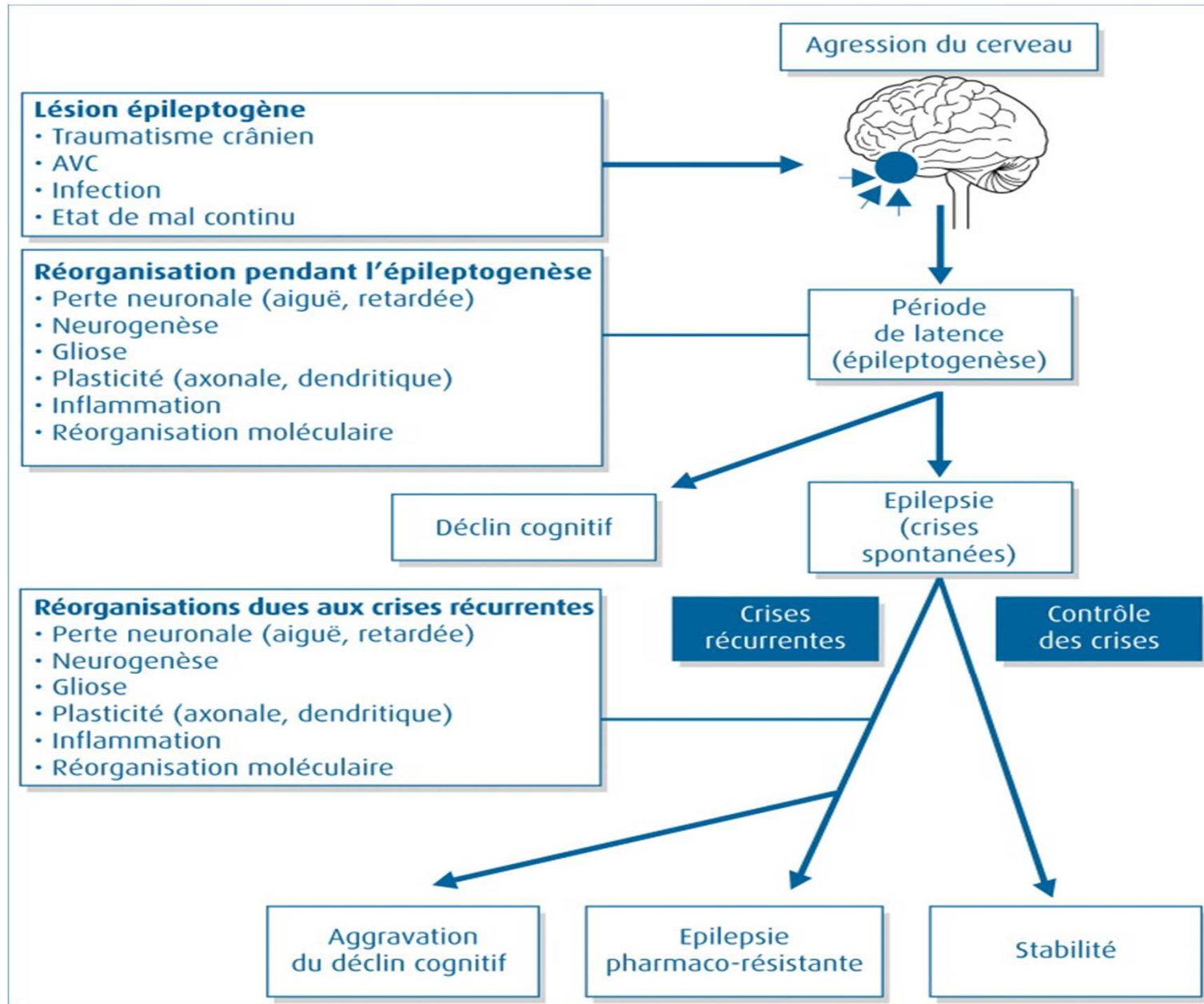


Figure 2. Canaux ioniques voltage- ou ligand-dépendants impliqués dans des épilepsies à hérédité monogénique. Les sous-unités dans lesquelles ont été identifiées des mutations sont indiquées. Les phénotypes correspondants sont mentionnés. ADIGE : épilepsie généralisée idiopathique autosomale dominante ; ADJME : épilepsie myoclonique juvénile autosomale dominante ; ADNFLE : épilepsie frontale nocturne autosomale dominante ; BFNC : crises néonatales familiales bénignes ; BFNIS : crises néonatales-infantiles familiales bénignes ; GEFS+ : épilepsies généralisées avec convulsions fébriles + ; SMEI : épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (syndrome de Dravet). Avec la permission de Gourfinkel-An, ^[10] *reprinted with permission from Elsevier (Lancet Neurol 2004;3:209-18)*.

Epilepsies symptomatiques

- lésions du cortex provoquant une désorganisation des réseaux neuronaux
 - Vasculaire
 - Tumorale
 - Traumatique
 - Infectieuse
 - Dysplasique
 - Maladies métaboliques
- Sclérose hippocampe



















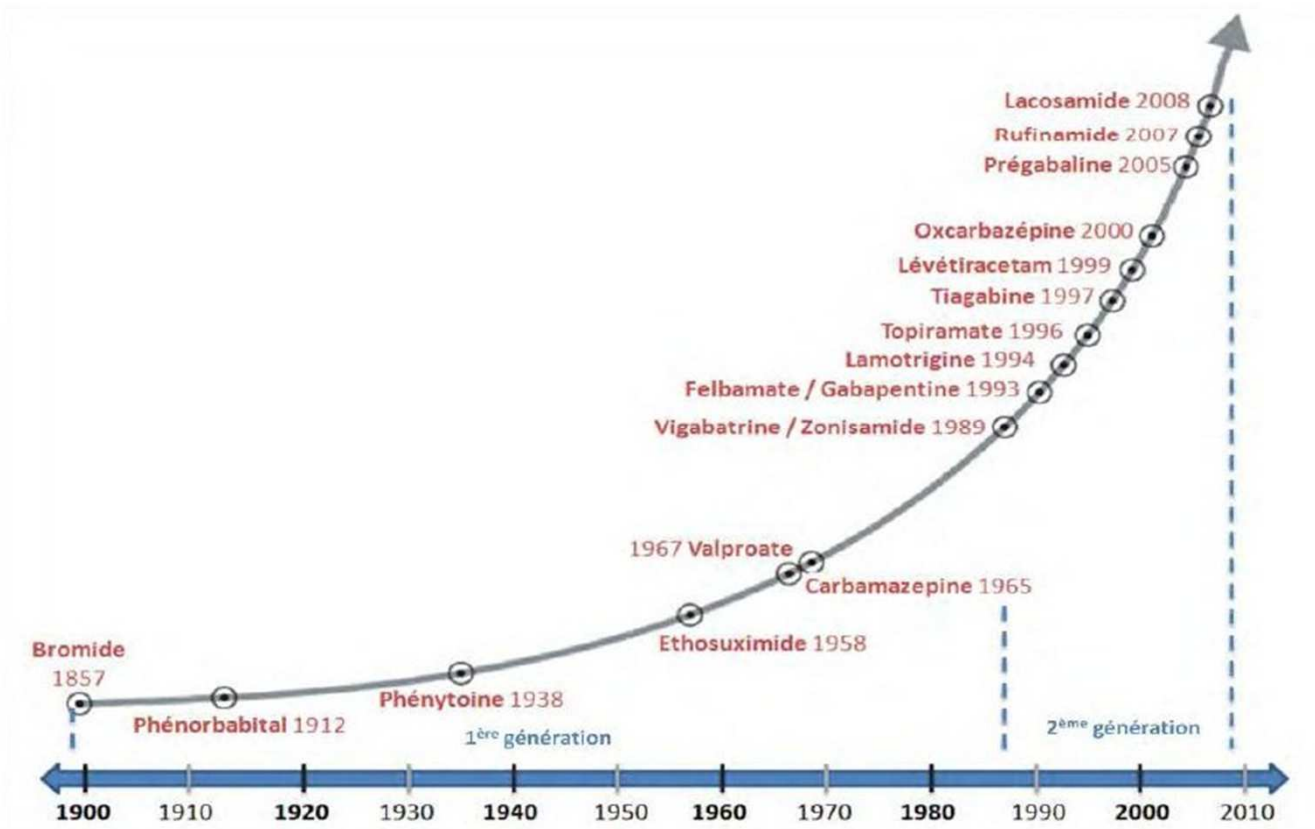
Les traitements



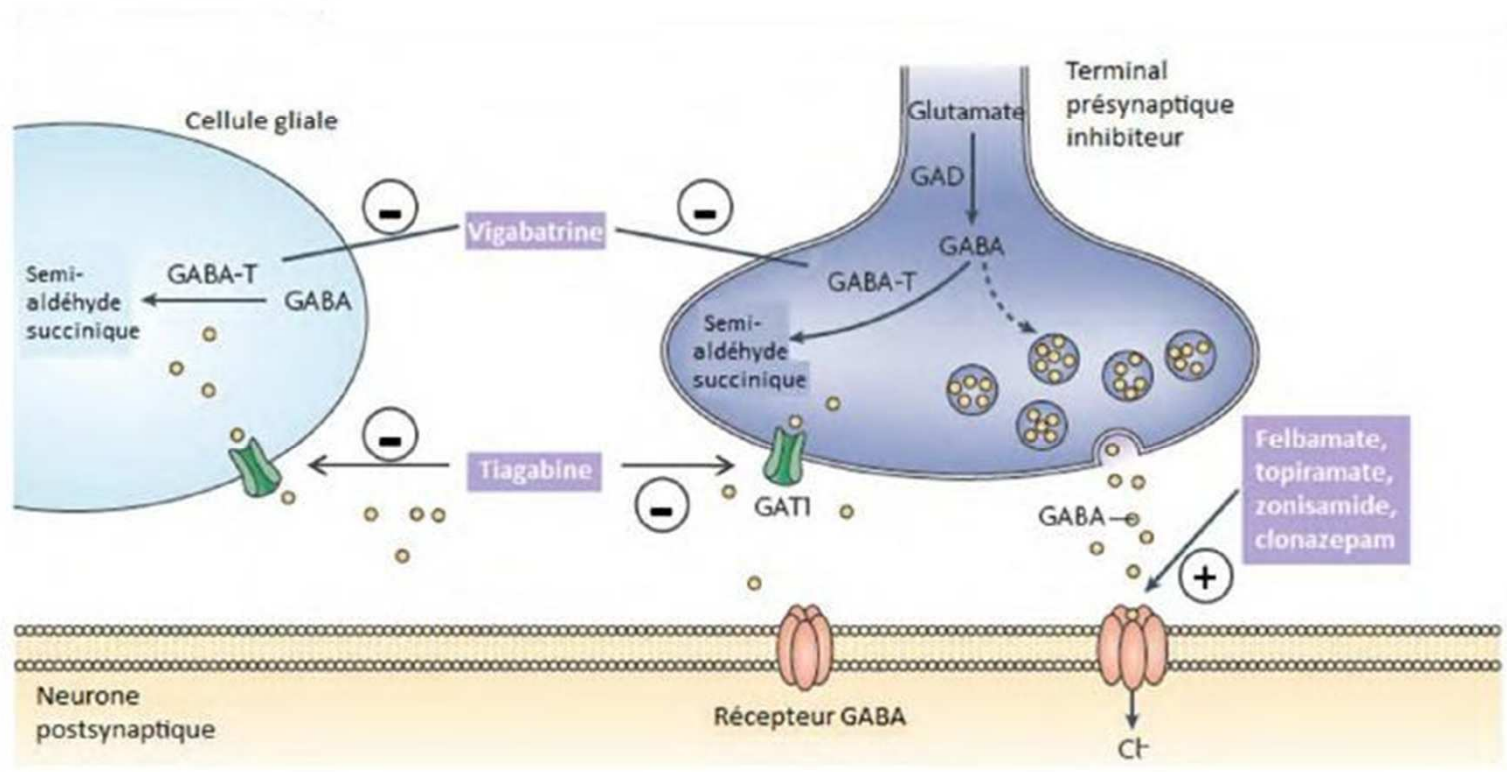
Traitements médicamenteux

- 5 jusqu'en 1970
- Aucun nouveau pendant 20 ans
- 15 nouveaux depuis 1989
- Efficacité appréciée sur le taux de répondeurs et pas sur le taux de « zéro crise »
- Agissent sur des cibles le plus souvent multiples
- L'apport des nouveaux médicaments est modéré
 - Aucun supérieur à la carbamazépine

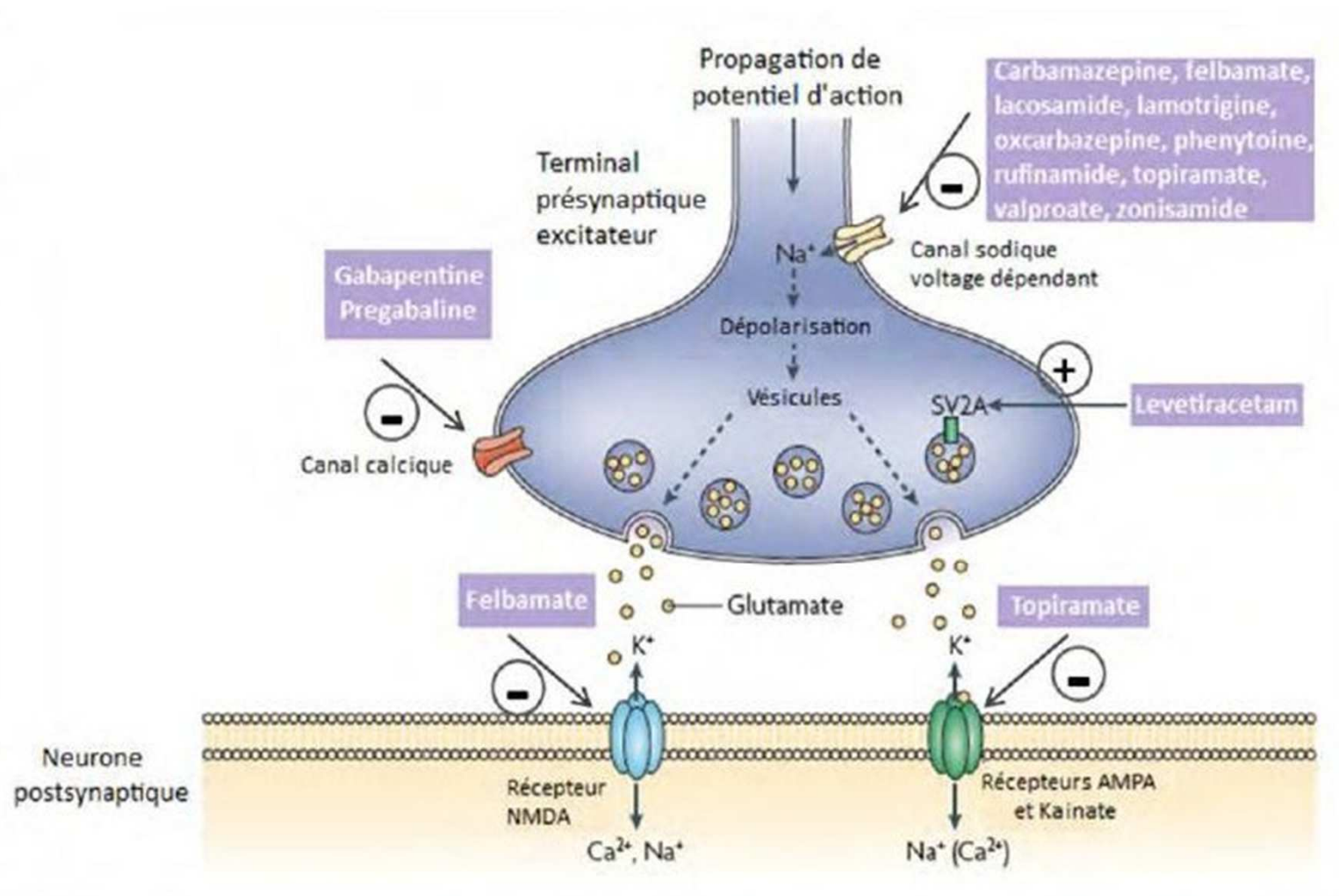
Traitements médicamenteux



Mécanismes d'action



- Mécanisme niveau synapse gabaergique



- Mécanisme niveau synapse glutamatergique



ZONEGRAN
ZONISAMIDE



1 PRISE PAR JOUR POSSIBLE
1 OU 2 PRISES PAR JOUR EN PHASE D'ENTRETIEN

**En association dans le traitement de l'épilepsie partielle
de l'adulte avec ou sans généralisation secondaire**

**Instauration du traitement après échec
d'au moins deux monothérapies⁽¹⁾**

hvc
human health care



(1) HAS - Conférence de consensus, Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. Textes de recommandations, Mars 2004.

En association dans le traitement de l'épilepsie partielle de l'adulte avec ou sans généralisation secondaire

→ Instauration du traitement après échec d'au moins deux monothérapies

2 MODE D'ACTION

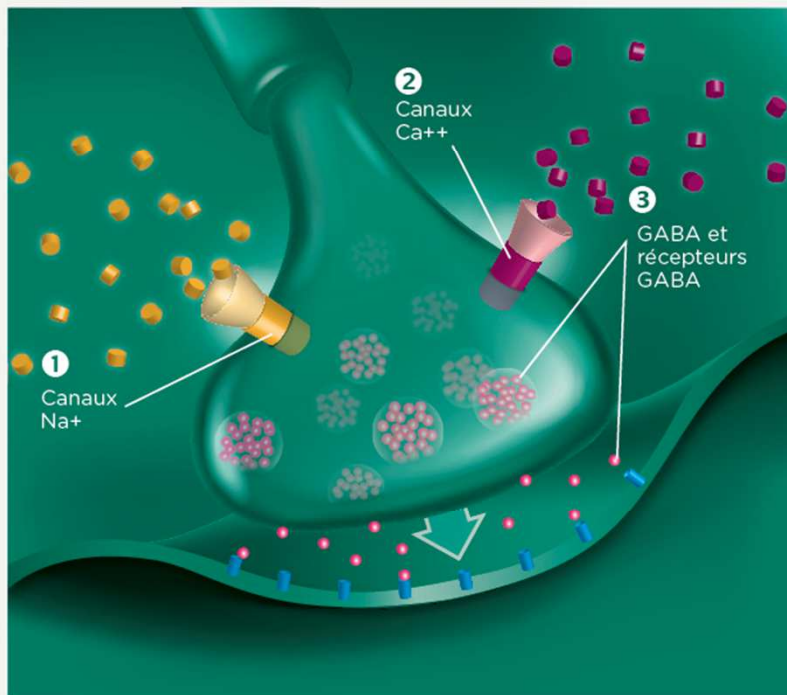
En association dans le traitement de l'épilepsie partielle de l'adulte avec ou sans généralisation secondaire



Instauration du traitement après échec d'au moins deux monothérapies

PROFIL PHARMACOLOGIQUE

LE ZONISAMIDE, UN LARGE SPECTRE D'ACTIVITÉ^(2,3)



1 Blocage des canaux Na⁺ voltage-dépendants

2 Blocage des canaux Ca⁺⁺ voltage-dépendants

3 Modulation de l'inhibition GABAergique

(2) Résumé des caractéristiques du produit Zonegran®.

(3) Zonegran® : European Public Assessment Report (EPAR). European Medicines Agency EMEA-H-577-00-00. 10/03/05.

DONNÉES D'EFFICACITÉ : ÉTUDE FAUGHT ET AL⁽⁴⁾

→ **Essai randomisé contrôlé du zonisamide dans le traitement en association de l'épilepsie partielle réfractaire**

Objectif :

- Évaluer l'efficacité et la tolérance du zonisamide en association chez des patients présentant une épilepsie partielle réfractaire.

Méthode :

- Étude multicentrique, randomisée, en double insu, contrôlée contre placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance du zonisamide* et la relation dose réponse chez 203 patients âgés de plus de 12 ans présentant une épilepsie partielle avec des crises partielles simples ou complexes, avec ou sans généralisation secondaire, non contrôlée par un traitement en cours par un ou deux antiépileptiques.



CRITÈRE PRINCIPAL D'EFFICACITÉ⁽⁴⁾



DONNÉES D'EFFICACITÉ : ÉTUDE FAUGHT ET AL
Essai randomisé contrôlé du zonisamide dans le traitement en association de l'épilepsie partielle réfractaire

Taux médian de modification de la fréquence des crises partielles par rapport à la période initiale.

- La comparaison principale pour ce critère a été faite entre le groupe A (placebo) et les groupes B1 plus B2 (patients recevant le zonisamide 400 mg/j) au cours des semaines 8 à 12.
- Les modifications de la fréquence des crises par rapport à la fréquence initiale ont également été évaluées pour le groupe B1 au cours des semaines 1 à 5 (zonisamide 100 mg/j), et pour le groupe B2 au cours des semaines 1 à 6 (zonisamide 200 mg/j). Ces observations ont été comparées aux modifications observées dans le groupe placebo pendant les mêmes périodes de temps.
- La fréquence des crises dans le groupe A au cours des semaines 16 à 20, après le passage à 400 mg/j de zonisamide, a été évaluée et comparée à la fréquence initiale dans ce groupe (cross-over).

En association dans le traitement de l'épilepsie partielle de l'adulte avec ou sans généralisation secondaire

→ Instauration du traitement après échec d'au moins deux monothérapies

CRITÈRE SECONDAIRE D'EFFICACITÉ⁽⁴⁾

→ **DONNÉES D'EFFICACITÉ : ÉTUDE FAUGHT ET AL**
Essai randomisé contrôlé du zonisamide dans le traitement en association de l'épilepsie partielle réfractaire

→ **TAUX DE PATIENTS RÉPONDEURS**
(diminution $\geq 50\%$ de la fréquence des crises par rapport à la fréquence initiale)

En association dans le traitement de l'épilepsie partielle de l'adulte avec ou sans généralisation secondaire

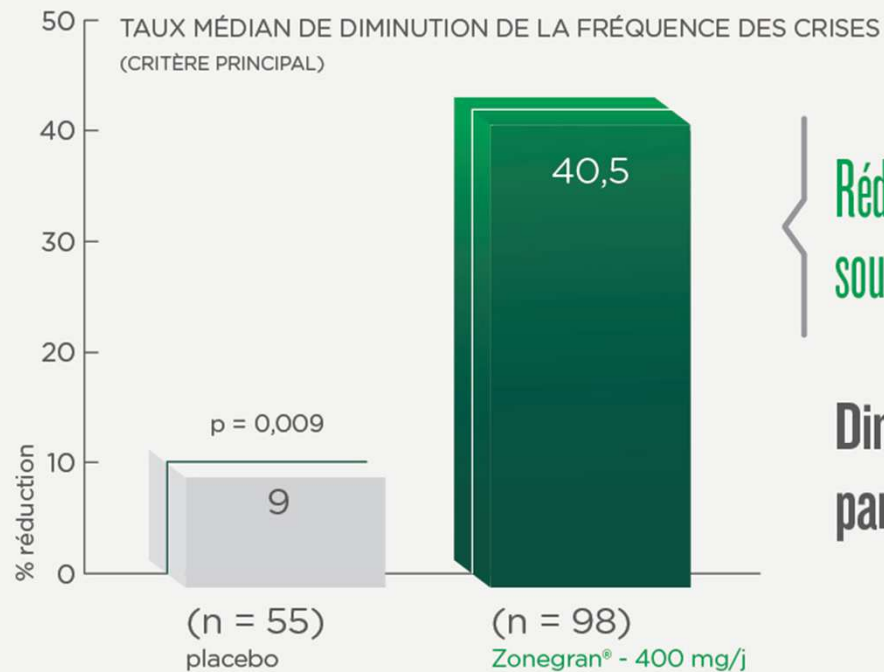


Instauration du traitement après échec d'au moins deux monothérapies

CRITÈRE PRINCIPAL D'EFFICACITÉ⁽⁴⁾



DONNÉES D'EFFICACITÉ : ÉTUDE FAUGHT ET AL
Essai randomisé contrôlé du zonisamide dans le traitement en association de l'épilepsie partielle réfractaire



Réduction de 40,5%
sous 400 mg/j de Zonegran®

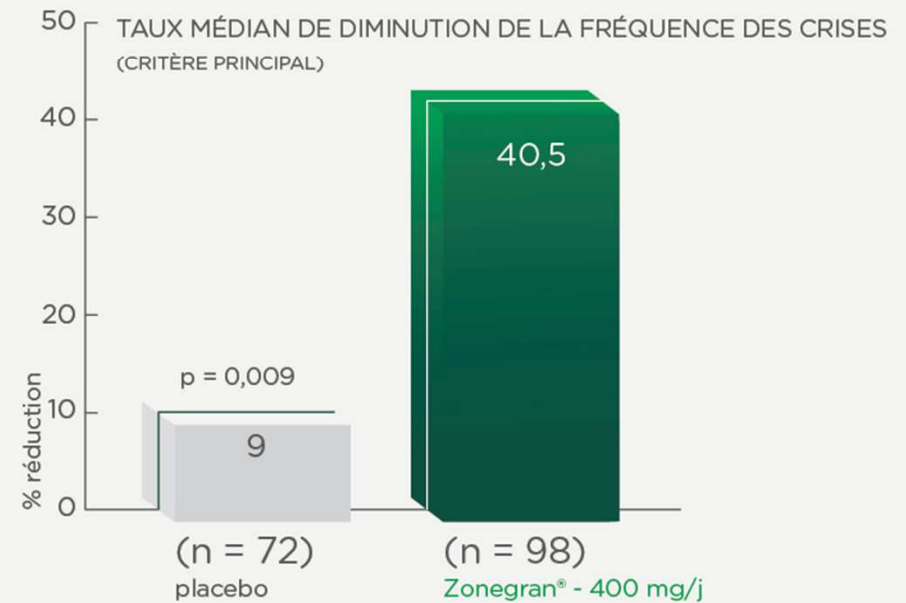
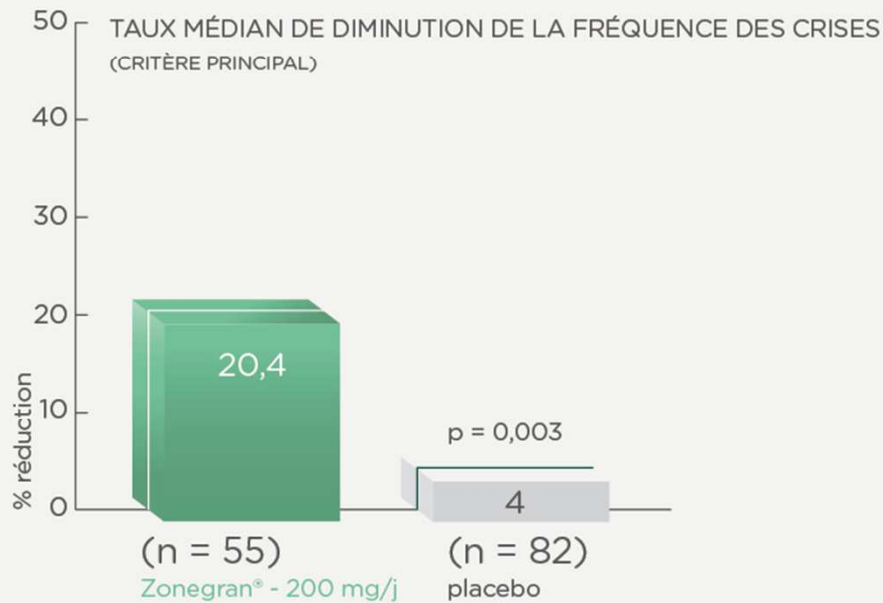
Diminution significative de la fréquence des crises partielles en association à la posologie de 400 mg/jour

En association dans le traitement de l'épilepsie partielle de l'adulte avec ou sans généralisation secondaire

→ Instauration du traitement après échec d'au moins deux monothérapies

CRITÈRE PRINCIPAL D'EFFICACITÉ⁽⁴⁾

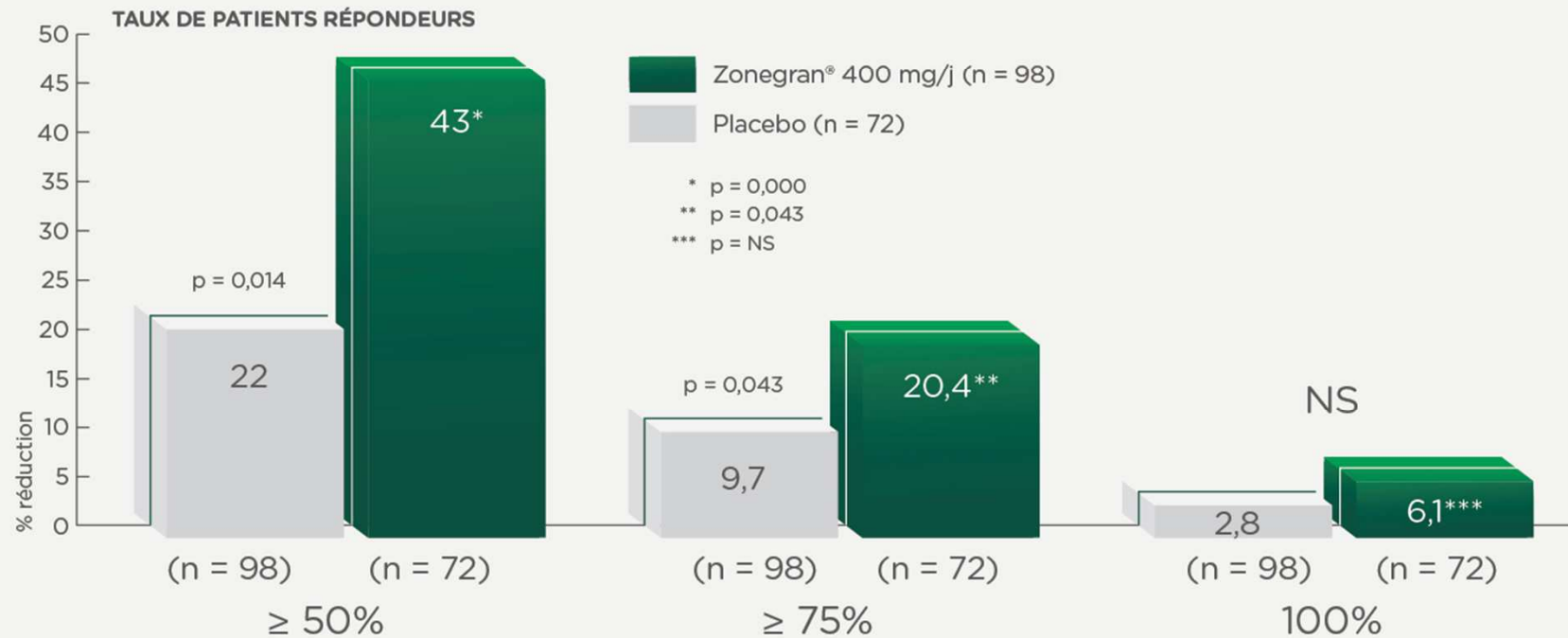
→ **DONNÉES D'EFFICACITÉ : ÉTUDE FAUGHT ET AL**
Essai randomisé contrôlé du zonisamide dans le traitement en association de l'épilepsie partielle réfractaire



UNE EFFICACITÉ DOSE-DÉPENDANTE PROBABLE

CRITÈRE SECONDAIRE D'EFFICACITÉ⁽⁴⁾

→ **DONNÉES D'EFFICACITÉ : ÉTUDE FAUGHT ET AL**
Essai randomisé contrôlé du zonisamide dans le traitement en association de l'épilepsie partielle réfractaire



En association dans le traitement de l'épilepsie partielle de l'adulte avec ou sans généralisation secondaire

→ Instauration du traitement après échec d'au moins deux monothérapies

CRITÈRE SECONDAIRE D'EFFICACITÉ⁽⁴⁾

→ **DONNÉES D'EFFICACITÉ : ÉTUDE FAUGHT ET AL**
Essai randomisé contrôlé du zonisamide dans le traitement en association de l'épilepsie partielle réfractaire

6,1%

Patients libres de crise de la semaine
8 à 12 sous Zonegran[®] 400 mg/j = 6,1%
(contre placebo = 2,8%)

Augmentation significative du taux de répondeurs à 400 mg/jour sur tous les types de crises partielles

En association dans le traitement de l'épilepsie partielle de l'adulte avec ou sans généralisation secondaire

→ Instauration du traitement après échec d'au moins deux monothérapies

4

DONNÉES DE TOLÉRANCE DE L'ÉTUDE FAUGHT ET AL





DONNÉES DE TOLÉRANCE DE L'ÉTUDE FAUGHT ET AL ^(2,4)

ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES \geq 10% pendant la phase de traitement, n (%)

ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES	SEMAINE 1 - 5			SEMAINE 1 - 12	
	GROUPE A (placebo) (n = 85)	GROUPE B1 (100 mg) (n = 60)	GROUPE B2 (200 mg) (n = 58)	GROUPE A (placebo) (n = 85)	GROUPE B1 + B2 (100, 200 et 400 mg) (n = 118)
SOMNOLENCE	8 (9,4)	11 (18,3)	3 (5,2)	13 (15,3)	18 (15,3)
ANOREXIE	3 (3,5)	4 (6,7)	5 (8,6)	8 (9,4)	17 (14,4)
RHINITES	7 (8,2)	7 (11,7)	3 (5,2)	13 (15,3)	17 (14,4)
ÉTOURDISSEMENTS	7 (8,2)	6 (10,0)	4 (6,9)	12 (14,1)	16 (13,6)
NAUSÉES OU VOMISSEMENTS	8 (9,4)	4 (6,7)	3 (5,2)	15 (17,6)	14 (11,9)
ATAXIE	3 (3,5)	2 (3,3)	4 (6,9)	6 (7,1)	12 (10,2)
FATIGUE	8 (9,4)	2 (3,3)	3 (5,2)	12 (14,1)	11 (9,3)
CÉPHALÉES	10 (11,8)	3 (5,0)	6 (10,3)	11 (12,9)	11 (9,3)

(2) Résumé des caractéristiques produits de Zonegran®

(4) Faught E. et al Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial seizures neurology 2001, 57(10) 1774-1779

DONNÉES DE TOLÉRANCE DE L'ÉTUDE FAUGHT ET AL (2,4)

Sorties d'essai pour évènements indésirables

8,2% sous placebo

Patients du groupe A jusqu'au début de la semaine I2

10,0%

Patients du groupe B1, B2 et A entrant en semaine I3

(2) Résumé des caractéristiques produits de Zonegran®

(4) Faught E. et al Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial seizures neurology 2001, 57(10) 1774-1779



En association dans le traitement de l'épilepsie partielle de l'adulte avec ou sans généralisation secondaire



Instauration du traitement après échec d'au moins deux monothérapies

DONNÉES DE TOLÉRANCE DE ZONEGRAN[®] (2,4)

EFFETS INDÉSIRABLES TRÈS FRÉQUENTS ($\geq 10\%$) RAPPORTÉS AU COURS DU TRAITEMENT PAR ZONEGRAN[®] (2,4)

- Troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie
- Affections psychiatriques : agitation, irritabilité, états confusionnels
- Affections du système nerveux : ataxie, vertiges, troubles de la mémoire, somnolence
- Affections oculaires : diplopie

Des cas isolés de mort subite inexpliquée chez des patients épileptiques (SUDEP : Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients) ont également été décrits chez des sujets traités par Zonegran[®]

(2) Résumé des caractéristiques produits de Zonegran[®]

(4) Faught E. et al Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial seizures neurology 2001, 57(10) 1774-1779



En association dans le traitement de l'épilepsie partielle de l'adulte avec ou sans généralisation secondaire



Instauration du traitement après échec d'au moins deux monothérapies

DONNÉES DE TOLÉRANCE DE L'ÉTUDE FAUGHT ET AL (2,4)

Précautions d'emploi (3)



Une différence significative sur la perte de poids :
21,6% des patients sous Zonegran® ont perdu
2,3 kg ou plus contre 10,4% chez des patients
sous placebo ($p = 0,044$) (2)

Zonegran® peut provoquer une perte de poids. Des suppléments nutritionnels ou une augmentation de l'apport calorique sont recommandés si le patient perd du poids ou présente une insuffisance pondérale pendant le traitement (3)

(2) Résumé des caractéristiques produits de Zonegran®

(4) Faught E. et al Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial seizures neurology 2001, 57(10) 1774-1779

En association dans le traitement de l'épilepsie partielle de l'adulte avec ou sans généralisation secondaire



→ Instauration du traitement après échec d'au moins deux monothérapies

5

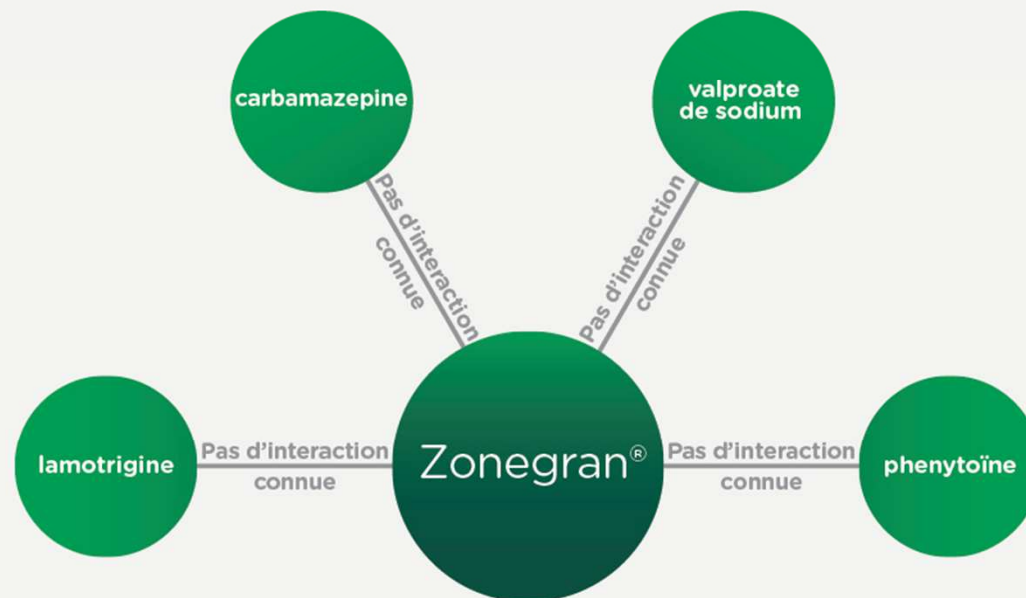
PROFIL PHARMACOLOGIQUE

En association dans le traitement de l'épilepsie partielle de l'adulte avec ou sans généralisation secondaire

→ Instauration du traitement après échec d'au moins deux monothérapies

PROFIL PHARMACOLOGIQUE DE ZONEGRAN®

LE ZONISAMIDE : DES CARACTÉRISTIQUES PHARMACOLOGIQUES FAVORABLES À L'ASSOCIATION (2)



Possibilité de maintenir la dose du traitement initial à l'introduction de Zonegran®

PAS D'EFFET INHIBITEUR NI INDUCTEUR DU CYTOCHROME P450 SUPPOSÉ (2)

- Pas d'interaction avec les autres médicaments antiépileptiques (2)
- Pas de modification pharmacocinétique du traitement antiépileptique associé (2)

(2) Résumé des caractéristiques du produit Zonegran®.



En association dans le traitement de l'épilepsie partielle de l'adulte avec ou sans généralisation secondaire



Instauration du traitement après échec d'au moins deux monothérapies

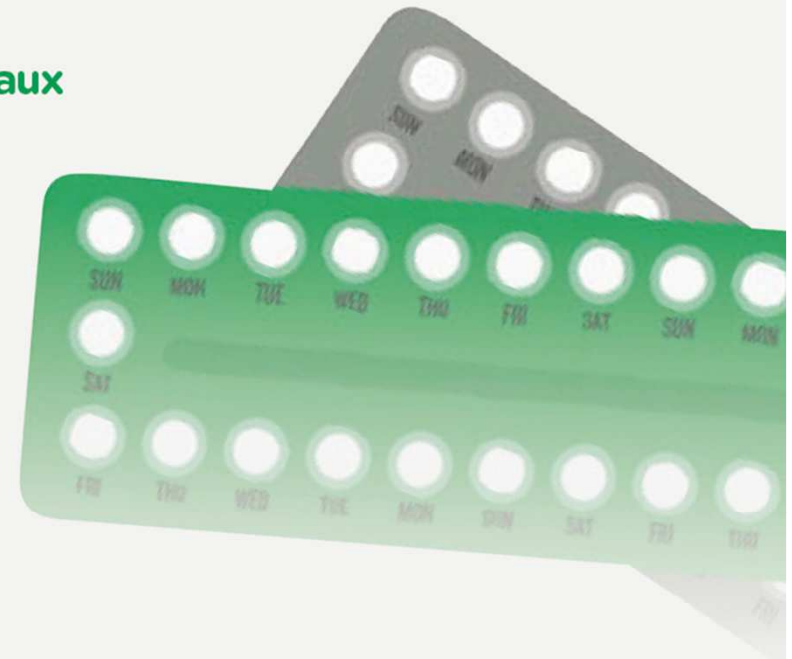
PROFIL PHARMACOLOGIQUE DE ZONEGRAN®

ZONEGRAN® : DES CARACTÉRISTIQUES PHARMACOLOGIQUES FAVORABLES A L'ASSOCIATION (2)

Pas d'interaction connue avec les **contraceptifs oraux oestroprogestatifs** (2)

Dans les études cliniques menées sur des sujets sains, l'administration de Zonegran® à l'état d'équilibre n'a pas eu d'effet sur les concentrations sériques d'éthinylestradiol ou de noréthistérone d'un contraceptif oral combiné.

L'introduction de Zonegran®
n'a pas d'effet sur les contraceptifs
oraux (2)



(2) Résumé des caractéristiques du produit Zonegran®.





En association dans le traitement de l'épilepsie partielle de l'adulte avec ou sans généralisation secondaire



→ Instauration du traitement après échec d'au moins deux monothérapies

6

POSOLOGIE ZONEGRAN® EN PRATIQUE

En association dans le traitement de l'épilepsie partielle de l'adulte avec ou sans généralisation secondaire

→ Instauration du traitement après échec d'au moins deux monothérapies

LA POSOLOGIE DE ZONEGRAN® EN PRATIQUE (2)

DISPONIBLE EN 3 DOSAGES



ZONEGRAN®, Gélule à 25 mg
Boîtes de 14



ZONEGRAN®, Gélule à 50 mg
Boîtes de 14



ZONEGRAN®, Gélule à 100 mg
Boîtes de 56

CTJ : 2,91€ - 4,85€

Taux de remboursement : 65%



En association dans le traitement de l'épilepsie partielle de l'adulte avec ou sans généralisation secondaire



Instauration du traitement après échec d'au moins deux monothérapies

LA POSOLOGIE DE ZONEGRAN[®] EN PRATIQUE ⁽²⁾

ZONEGRAN[®] : UNE POSOLOGIE ADAPTÉE EN FONCTION DE LA RÉPONSE CLINIQUE



1 PRISE PAR JOUR POSSIBLE
après la période d'adaptation posologique

Zonegran[®] : demie-vie 60H

(2) Résumé des caractéristiques du produit Zonegran[®].





En association dans le traitement de l'épilepsie partielle de l'adulte avec ou sans généralisation secondaire



Instauration du traitement après échec d'au moins deux monothérapies

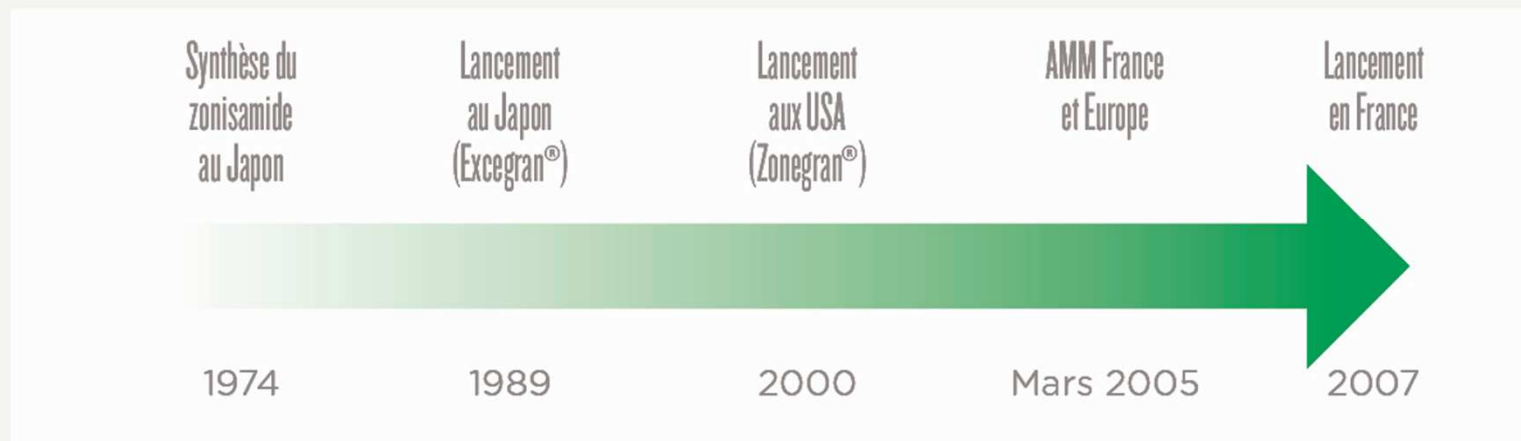
EXPÉRIENCE INTERNATIONALE

ZONISAMIDE À L'INTERNATIONAL, LE BÉNÉFICE DE 23 ANNÉES D'EXPÉRIENCE

- Disponible au Japon depuis 1989, le zonisamide bénéficie d'une expérience clinique de 23 ans au cours desquels plus de 2 millions de patients adultes ont été traités ^(3,5)



Zonegran[®] : Historique



(3) Zonegran[®] : European Public Assessment Report (EPAR). European Medicines Agency EMEA-H-577-00-00. 10/03/05.

(5) Baulac M. Efficacy and safety of adjunctive zonisamide Therapy for refractory partial seizures. Epilepsy Res 2007;75:75-83.



Zonegran[®]
zonisamide

Etude
européenne

Nombre de jours libres de crise

Augmentation du nombre de jours LIBRES DE CRISE ⁽¹⁾ (critère secondaire)

Médiane du nombre de jours libres de crise par période de 28 jours pendant la période d'évaluation à dose fixe

Initialement	Placebo	Zonisamide 100 mg/j	Zonisamide 300 mg/j	Zonisamide 500 mg/j
3 jours	1,2 jours	1,2 jours	21 jours	23 jours



INOVELON[®]

rufinamide

Traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients âgés de 4 ans ou plus



NOUVEAU
Suspension
buvable
40mg/ml



Caractéristiques du médicament

Pharmacocinétique

Données cliniques

Tolérance

Inovelon[®] en pratique

Place d’Inovelon[®] dans la stratégie thérapeutique



Syndrome de Lennox Gastaut

- Caractérisé par des crises toniques-atoniques (drop attacks)¹
- Les patients atteints de SLG peuvent rarement vivre de façon autonome²
- La diminution des crises toniques-atoniques apporte une amélioration à la qualité de vie des patients³

1- Arzimanoglou et al. Lancet Neurol 2009;8(1):81-93

2- Crumrine PK. J Child Neurol 2002;17 (Suppl 1): S70-5

3- French JA. Neurology 2004;62(8):1261-1273

Caractéristiques du médicament



Rufinamide (INOVELON®)

Traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients âgés de 4 ans ou plus

Un médicament pour l'enfant de 4 ans et plus
et l'adulte atteints du syndrome de Lennox-Gastaut

Un médicament pour une maladie Orpheline
maintenant disponible en suspension

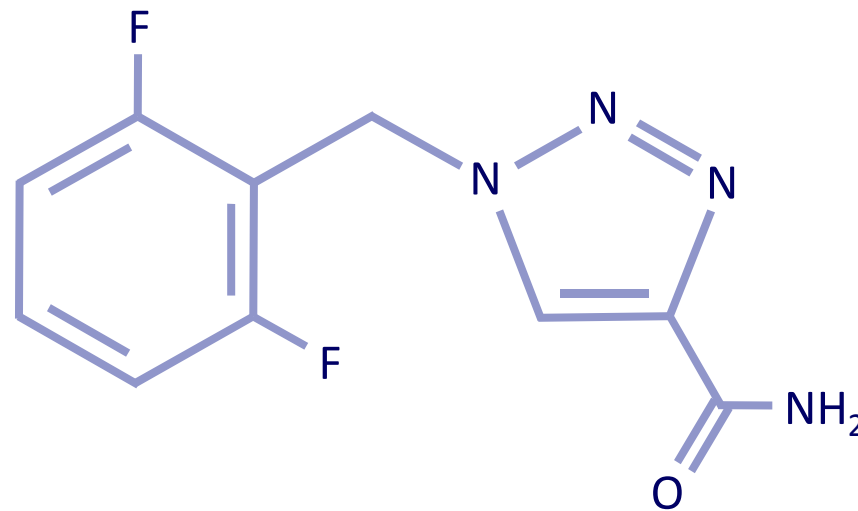
buvable goût orange



Rufinamide: structure moléculaire

Dérivé du Triazole

Aucune parenté structurale avec les autres AE ^{4, 5, 6}

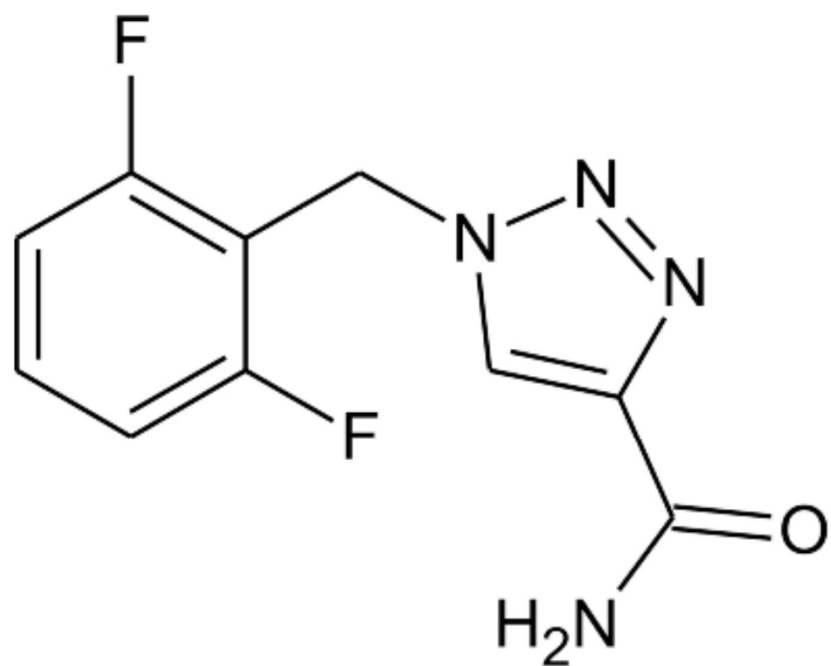


1-[(2,6-difluorophenyl)methyl]-1H-1,2,3-triazole-4 carboxamide

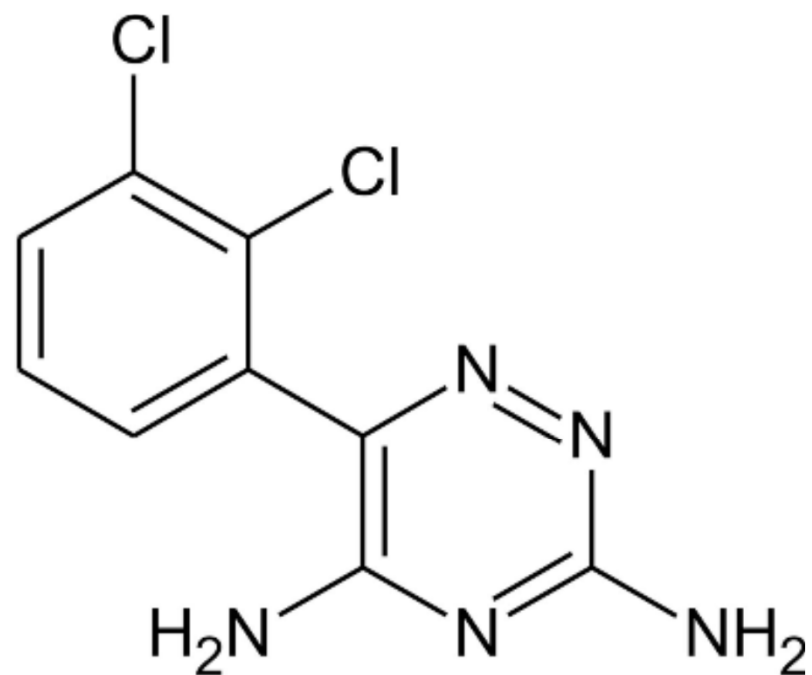
4- Cheng-Hakimian A, et al. Rufinamide : pharmacology, clinical trials, and role in clinical practice. Int J Clin Pract, November 2006, 60, 11, 1497-1501

5- RCP Inovelon®

6- Epar- Scientific Discussion



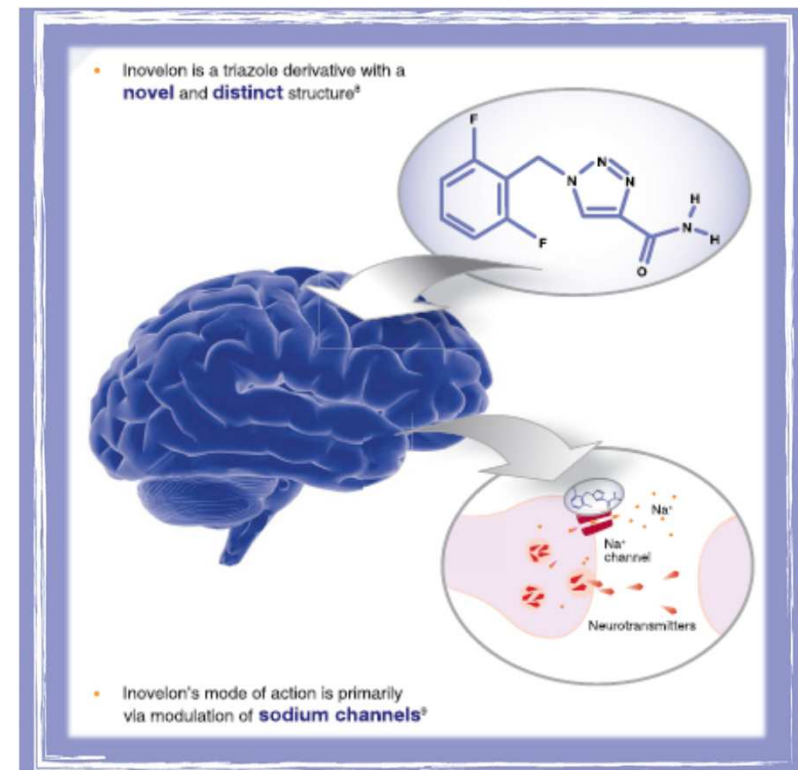
Rufinamide



Lamotrigine

Mécanisme d'action⁵

- Mécanismes d'action (hypothèses)⁵
- Module l'activité des canaux sodiques
 - Prolonge leur période en état inactif





Pharmacocinétique



Éléments de pharmacologie^{5,6}

- Pharmacocinétique
 - **Demi-vie** : 6-10h
 - Fonction rénale indépendante
 - Âge indépendant (de l'enfant à la personne âgée)
 - Biodisponibilité peu modifiée par les aliments (\uparrow ASC \approx 34%)
 - Faible liaison protéique (30%)
 - **Métabolisme**
 - Hydrolyse / carboxylestérase \rightarrow composé inactif
 - Non dépendant du cytochrome P450
 - Élimination rénale
 - Inducteur du CYP3A4

5- RCP Inovelon®

6- Epar- Scientific Discussion



Données cliniques





Étude Glauser et al. Etude pivotale du dossier de l'AMM Inovelon®⁷

36 centres

Europe

(Allemagne, Belgique,
Espagne, Hongrie,
Italie, Norvège,
Pologne)

USA

Amérique du sud
(Brésil)

● Méthode

multicentrique, double insu, contrôlée contre placebo, groupes parallèles, menée chez 138 patients sur une durée de 84 jours

● Évaluer l'efficacité (ITT) et la tolérance du RFN, en association,

chez des patients atteints de syndrome de Lennox-Gastaut ayant des crises mal contrôlées

● Critères d'inclusion

- 4-30 ans
- Syndrome de Lennox-Gastaut
- Crises (absences atypiques, « drop attacks » obligatoires) mal contrôlées sous 1 à 3 antiépileptiques à dose stable
- > 90 crises dans le mois précédant la phase initiale

Étude Glauser et al.

Critères⁷



- **Critères principaux**
 - Modification de la fréquence totale des crises (/28j)
 - Modification de la fréquence des crises toniques/atoniques «drop attacks » (/28j)
 - Score d'intensité des crises (évaluation globale de l'état du patient)

- **Critères secondaires**
 - Réponse au traitement (diminution $\geq 50\%$ des crises toniques/atoniques)
 - Modification de la fréquence des crises autres que drop attacks (/28j)
 - Score composite d'évaluation globale du patient

Étude Glauser et al.

Population⁷

- Nombre mensuel moyen de crises à l'inclusion

	Tous types	Toniques atoniques	Absences / Absences atypiques	Toniques	Atoniques	Toniques cloniques	Myocloniques
RFN	290	92	63,5	66,3	56	18	80
PCB	205	92,5	53	49	49	15	50,8

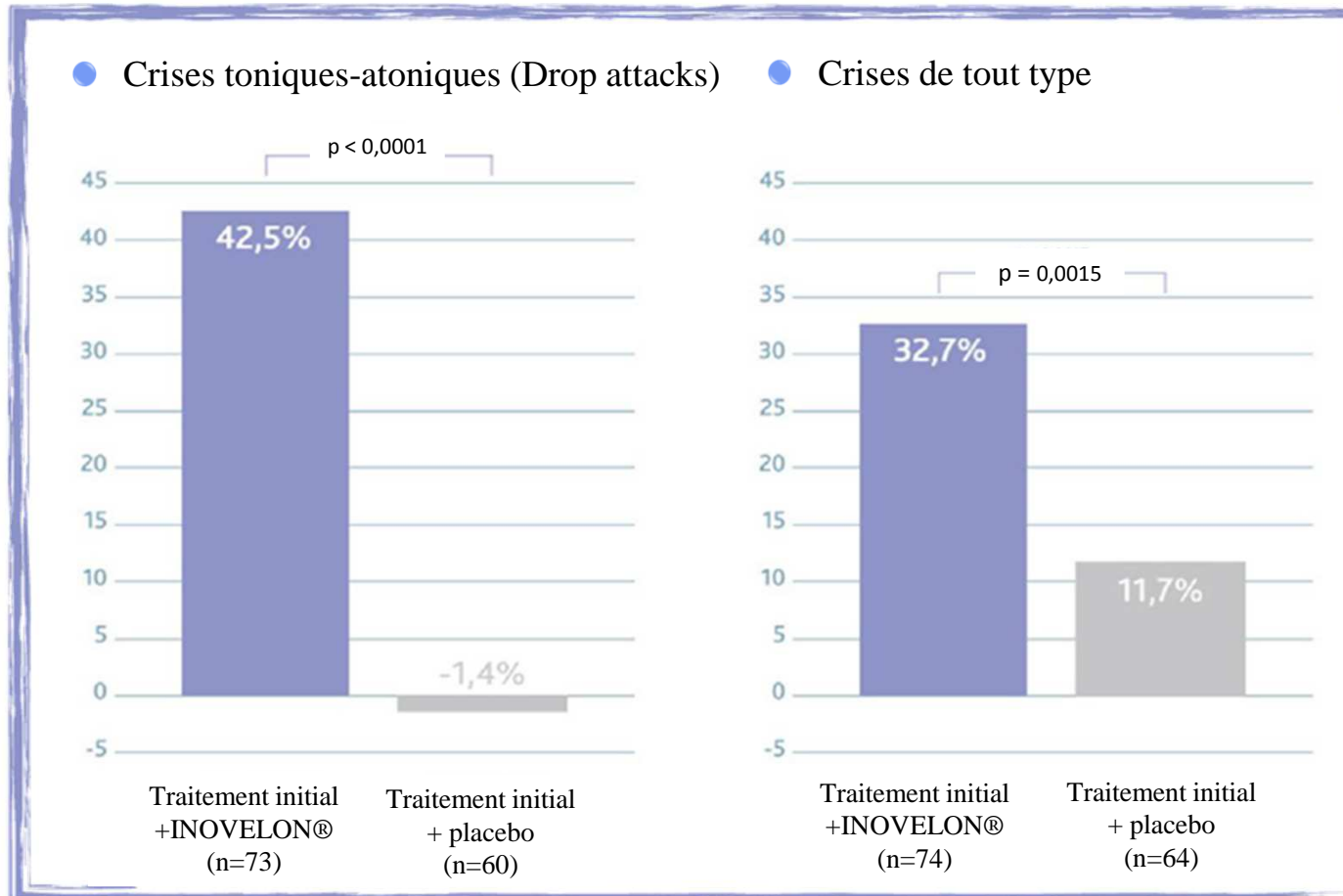
- ≈ 90% des sujets prenaient 2 à 3 antiépileptiques au total
- Principaux AE associés (>25%)
 - VPA, LTG, TPM
 - autres (>10%) : CBZ
- Dose cible maximale: 45mg/kg/j

7- Glauser et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome - Neurology 2008; 70; 1950-1958

Étude Glauser et al.

*Critères principaux*⁷

- Réduction médiane de la fréquence de crises sur 28 jours par rapport à la fréquence initiale



7- Glauser et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome - Neurology 2008; 70; 1950-1958

Étude Glauser et al.

Critères principaux⁷



- Amélioration de la sévérité des crises

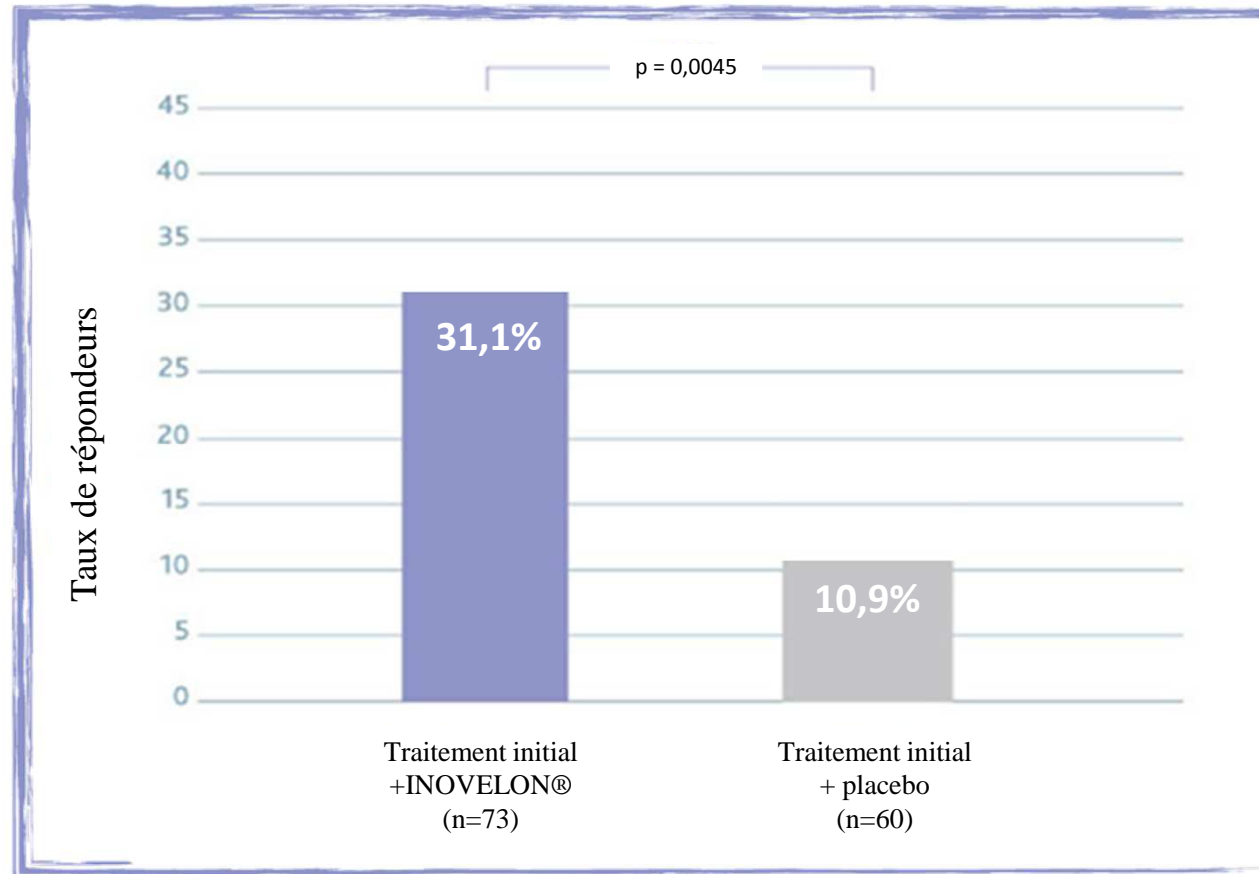
Amélioration significative de la sévérité des crises : groupe INOVELON[®] 53,4% vs groupe placebo 30,6% (p=0,0041)

Étude Glauser et al.

Critères secondaires⁷



- Taux de répondeurs : patients présentant une réduction $\geq 50\%$ de la fréquence des crises totales sur 28 jours par rapport à la fréquence initiale⁷

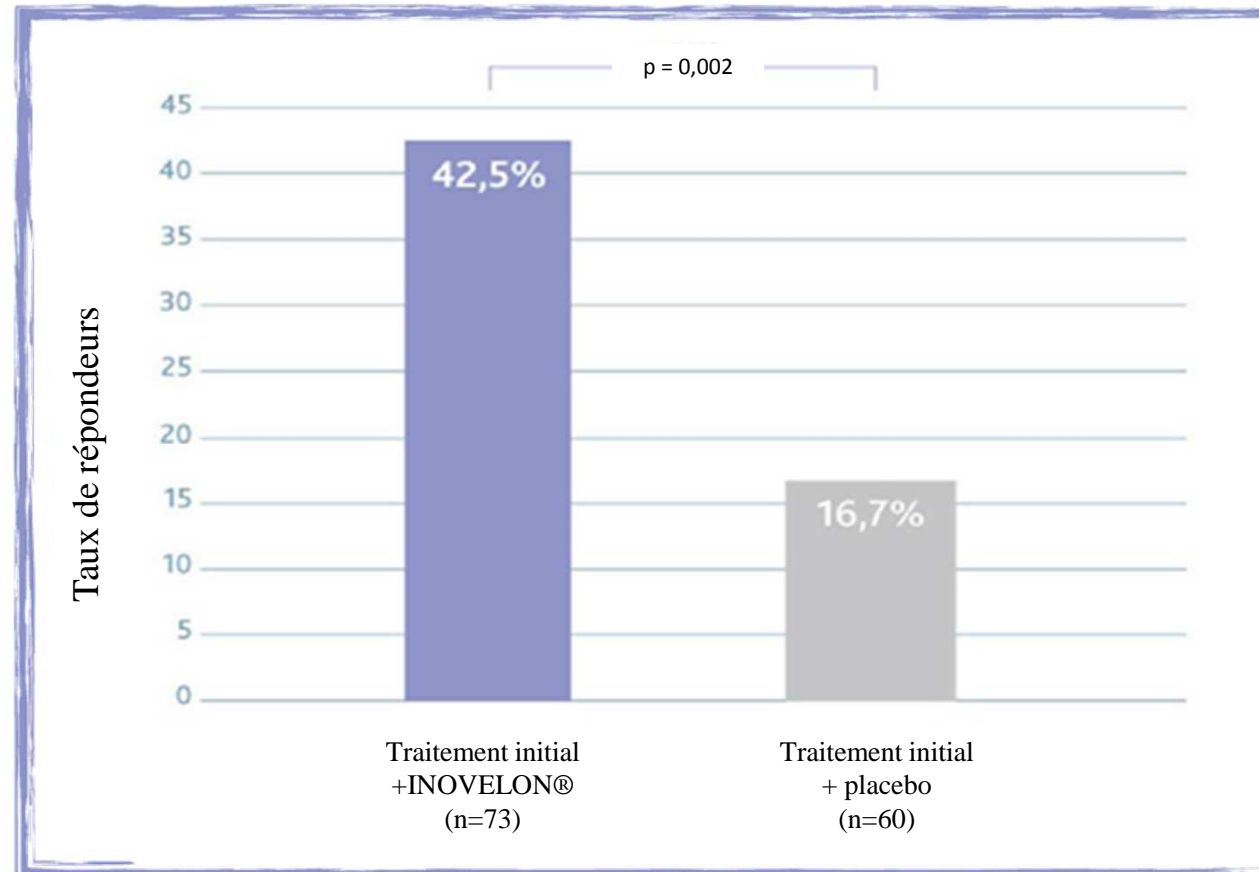


7- Glauser et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome - Neurology 2008; 70; 1950-1958

Étude Glauser et al.

Critères secondaires⁷

- Taux de répondeurs : patients présentant une réduction $\geq 50\%$ de la fréquence des crises toniques/atoniques sur 28 jours par rapport à la fréquence initiale⁷

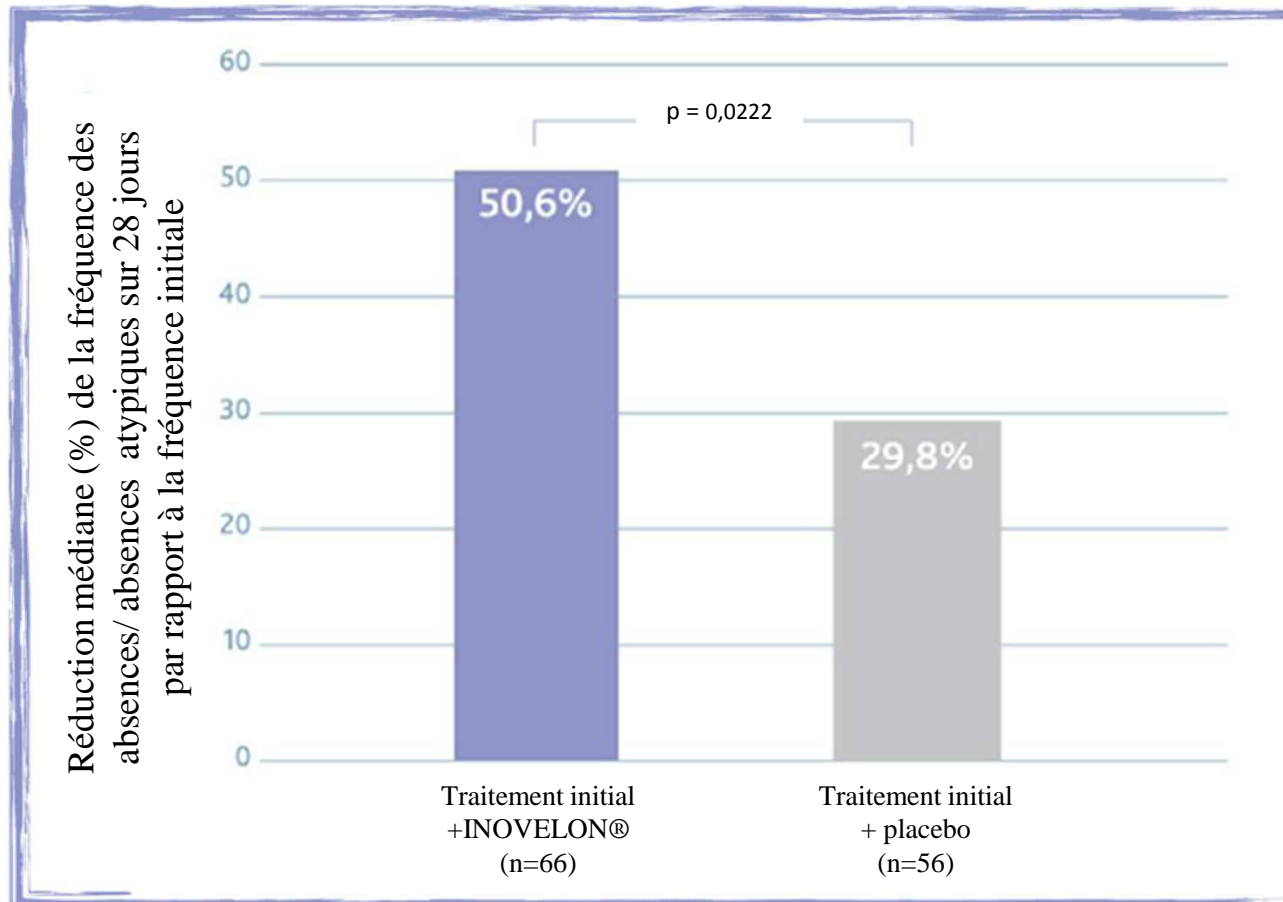


7- Glauser et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome - Neurology 2008; 70; 1950-1958

Étude Glauser et al.

*Critères secondaires*⁷

- Réduction médiane (%) de la fréquence des absences/absences atypiques sur 28 jours par rapport à la fréquence initiale



7- Glauser et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome - Neurology 2008; 70; 1950-1958

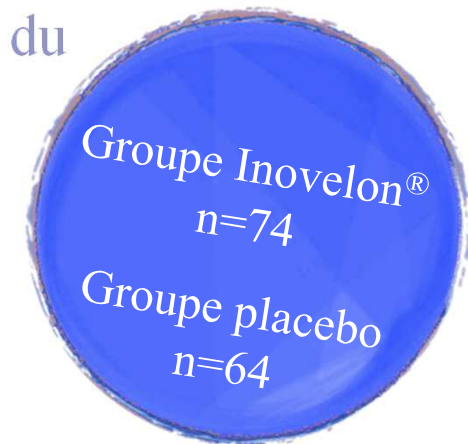


Tolérance



Étude Glauser et al. *Tolérance*⁷

- Sorties d'essai pour évènements indésirables
Groupe Inovelon® : 6 patients vs 0 dans le groupe placebo⁷.
- Les évènements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été :
 - Des vomissements (n=3)
 - Somnolence (n=2)
 - Rashes cutanés (n=2)
- Sorties d'essai pour effet thérapeutique non satisfaisant
Groupe Inovelon® : 3 patients vs 1 dans le groupe placebo.



Étude Glauser et al. Tolérance⁷



- Evènements indésirables graves :
 - Groupe Inovelon[®] (n=74)
 - 1 patient avec diarrhée, infection respiratoire haute, vomissements
 - 1 patient avec rash, fatigue, vomissements
 - Groupe placebo (n=64)
 - 2 patients avec sinusite et petit mal

- Evènements indésirables:
 - Au moins 1 évènement indésirable : Groupe Inovelon[®] 81,1% vs Groupe placebo 81,3%

Étude Glauser et al.

Tolérance⁷



- Evènements indésirables rapportés par au moins 10% des patients pendant la phase de traitement, n(%) :

Evènements indésirables	Somnolence	Vomissements	Fièvre	Diarrhées
Traitement initial + INOVELON® (n = 74)	24,3%	21,6%	13,5%	5,4%
Traitement initial + placebo (n = 64)	12,5%	6,3%	17,2%	10,9%

7- Glauser et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome - Neurology 2008; 70; 1950-1958

Étude Glauser et al. *Tolérance*⁷



● Evènements indésirables cognitifs/psychiatriques :

Chez un plus faible pourcentage de patients dans le groupe Inovelon[®] (17,6%) que dans le groupe placebo (23,4%). Dans le groupe Inovelon[®], ces évènements ont été le plus souvent des agitations psychomotrices (3 patients)



INOVELON[®] en pratique





INOVELON[®]
rufinamide

NOUVEAU :
INOVELON[®] EN
SUSPENSION BUVABLE
Au goût d'orange
40mg / ml



Comprimés

400 mg



200 mg



100 mg



- Administration
 - De préférence au cours des repas
 - 2 fois par jour, matin et soir en deux doses égales
- Comprimés
 - » Prise orale avec de l'eau
- Nouveau : Suspension buvable goût orange
 - » Peut être interchangeée avec les comprimés à doses égales
 - » Plus adaptée aux patients qui ont du mal à avaler les comprimés ou qui préfèrent les formulations liquides

Pour les patients < 30 kg^{5,7}

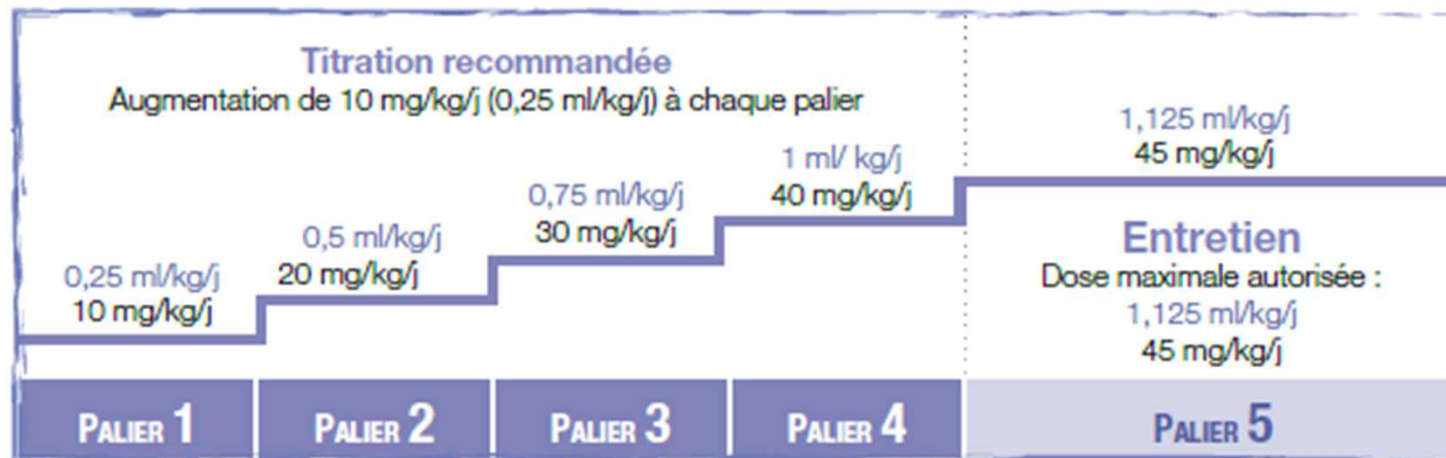
L'augmentation des doses se fait par paliers posologiques sur appréciation du médecin, après un intervalle de temps d'au moins 2 jours⁵.

Posologie journalière maximale à ne pas dépasser pour les patients < 30 kg⁵

	PALIER 1	PALIER 2	PALIER 3	PALIER 4	PALIER 5
Patients non traités par Valproate	5 ml 200 mg	10 ml 400 mg	15 ml 600 mg	20 ml 800 mg	25 ml 1000 mg
Patients traités par Valproate	5 ml 200 mg	10 ml 400 mg	15 ml 600 mg	15 ml 600 mg	15 ml 600 mg

Doses journalières administrées en 2 doses égales matin et soir

En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose peut être augmentée par paliers de 200 mg (5 ml) jusqu'à la dose maximale recommandée selon le schéma posologique suivant^{5,7} :



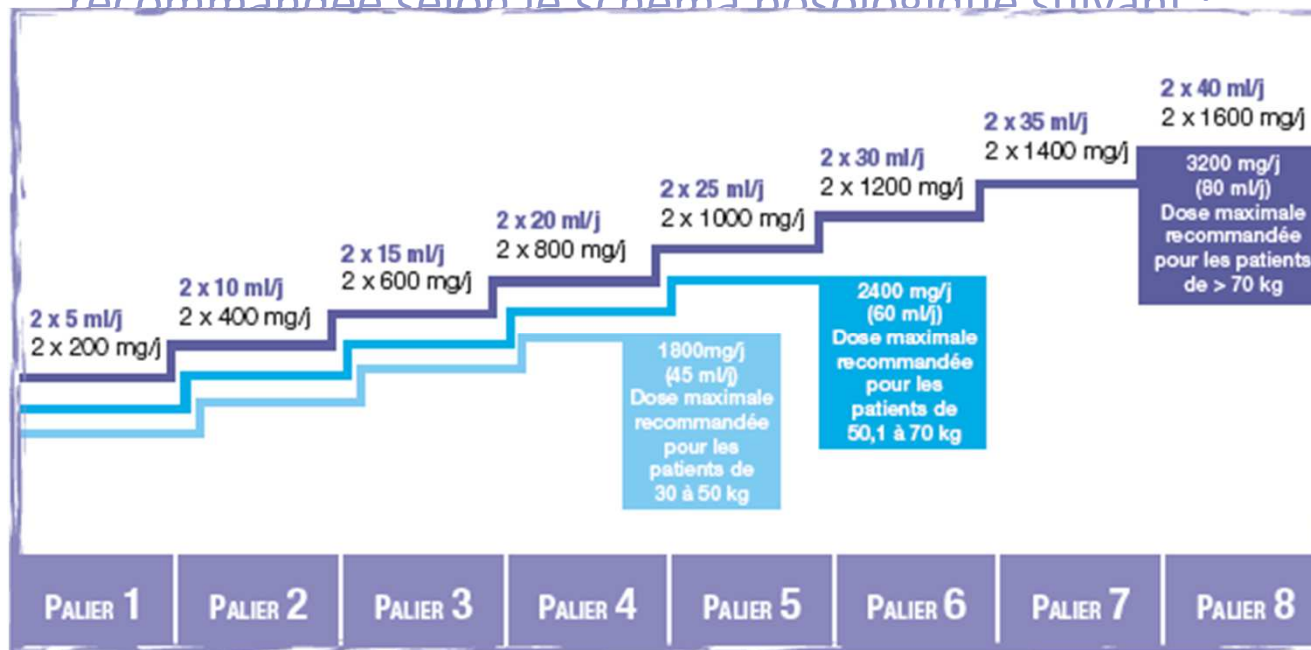
10 mg = 0,25 ml

5- Résumé des caractéristiques produit d'Inovelon[®]

7- Glauser et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome - Neurology 2008; 70; 1950-1958

Pour les patients à partir de 30 kg⁵

- L'augmentation des doses se fait par paliers posologiques sur appréciation du médecin, après un intervalle de temps d'au moins 2 jours⁵.
- En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose peut être augmentée par paliers de 400 mg (10 ml) jusqu'à la dose maximale recommandée selon le schéma posologique suivant :



100 mg = 2,5 ml

Interactions médicamenteuses^{5,6}

	Effets possibles d'autres antiepileptiques sur Inovelon®	Effets possibles d'Inovelon® sur d'autres antiepileptiques
Valproate	↖*	-
Carbamazépine	#	-
Phénobarbital	#	-
Phénytoïne	#	-
Lamotrigine	-	-
Topiramate	-	-
Benzodiazépines	-	NE

↖ concentration augmentée - concentration non affectée NE non évalué

Aucune modification chimiquement pertinente des concentrations du rufinamide n'a été observée lors de l'administration concomitante de médicaments antiépileptiques connus pour être des inducteurs enzymatiques.

Effet des autres anti-épileptiques sur le RFN

- Inducteurs du CYP450 ⇒ augmentation légère de la Cl_{RFN}
- Sans traduction clinique
- VPA ⇒ précaution lors de l'association

Augmentation de la clairance des autres médicaments métabolisés par le CYP450 3A4

5- RCP Inovelon®

6- Epar- Scientific Discussion

Populations particulières^{5,8}

Sujets âgés et insuffisants rénaux :

- Aucune adaptation posologique nécessaire chez ces patients

Patients insuffisants hépatiques :

- Insuffisance hépatique légère à modérée : Augmenter la dose avec prudence et précaution
- Insuffisance hépatique sévère : Utilisation non recommandée

5- Résumé des caractéristiques du produit Inovelon®

8- HAS - Avis CT Inovelon® – 6044 du 18 février 2009

- **Contre-indications :**

Hypersensibilité à la substance active, aux dérivés triazolés ou à l'un des excipients (Cf Données pharmaceutiques).

- **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :**

- Etat de mal épileptique :

Le rapport bénéfice/risque doit être réévalué si de nouveaux types de crises d'épilepsie apparaissent et/ou si la fréquence de l'état de mal épileptique augmente par rapport à l'état initial du patient.

- Sevrage du rufinamide :

Le rufinamide doit être arrêté progressivement afin de réduire le risque possible de crises d'épilepsie à l'arrêt. Dans les études cliniques, le traitement était arrêté en réduisant la dose d'environ 25 % tous les deux jours. Les données sur l'arrêt des traitements antiépileptiques associés, une fois l'épilepsie contrôlée par l'association du rufinamide, sont insuffisantes.

- **Effets sur le système nerveux central :**

le traitement par le rufinamide a été associé à des vertiges, une somnolence, une ataxie et des troubles de la marche, qui pourraient augmenter la survenue de chutes accidentelles dans cette population (Cf. Effets Indésirables). Les patients et les aidants doivent exercer leur vigilance jusqu'à ce qu'ils soient familiarisés avec les effets possibles de ce médicament.

- **Réactions d'hypersensibilité :**

En cas de suspicion de cette réaction, il convient d'arrêter le rufinamide et d'instaurer un autre traitement. Tous les patients développant une éruption cutanée sous rufinamide doivent être étroitement surveillés

- **Raccourcissement de l'intervalle QT :**

Les cliniciens doivent utiliser leur jugement clinique avant de prescrire du rufinamide à des patients exposés à un risque accru de raccourcissement de l'intervalle QTc (par exemple, dans le cas d'un syndrome congénital du QT court ou chez les patients ayant des antécédents familiaux de ce syndrome).

- **Femmes en âge de procréer :**

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Inovelon[®]. Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer et sous contraceptifs hormonaux d'utiliser un moyen de contraception supplémentaire sûr et efficace.

- **Lactose :**

Inovelon[®] contient du lactose. Ce médicament ne doit pas être administré chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose/galactose (maladies héréditaires rares).

- **Idées suicidaires :**

Le mécanisme du risque d'idées ou de comportement suicidaire n'est pas connu et les données disponibles ne permettent pas d'exclure la possibilité d'un risque accru avec Inovelon[®]. Il convient donc de surveiller les patients afin de détecter les signes d'idées et de comportements suicidaires et d'envisager un traitement approprié. Les patients (et leurs aidants) doivent être informés qu'ils doivent consulter un médecin en cas d'apparition de signes d'idées ou de comportements suicidaires.



Place d' INOVELON[®] dans la stratégie thérapeutique



Les points clés de l'avis de la CT

SMR : important

- « Le SLG : syndrome épileptique parmi les + graves de l'enfant
- Réfractaire aux traitements et fréquemment associé à un retard mental
- **Taux de mortalité de 5 %** : lié aux maladies intercurrentes ou aux accidents liés aux crises
- **Rapport efficacité / effets indésirables : important**
- Impact modéré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie des patients
- Faible fréquence du syndrome : intérêt de santé publique non attendu malgré le besoin car le SLG est responsable d'un handicap important. »

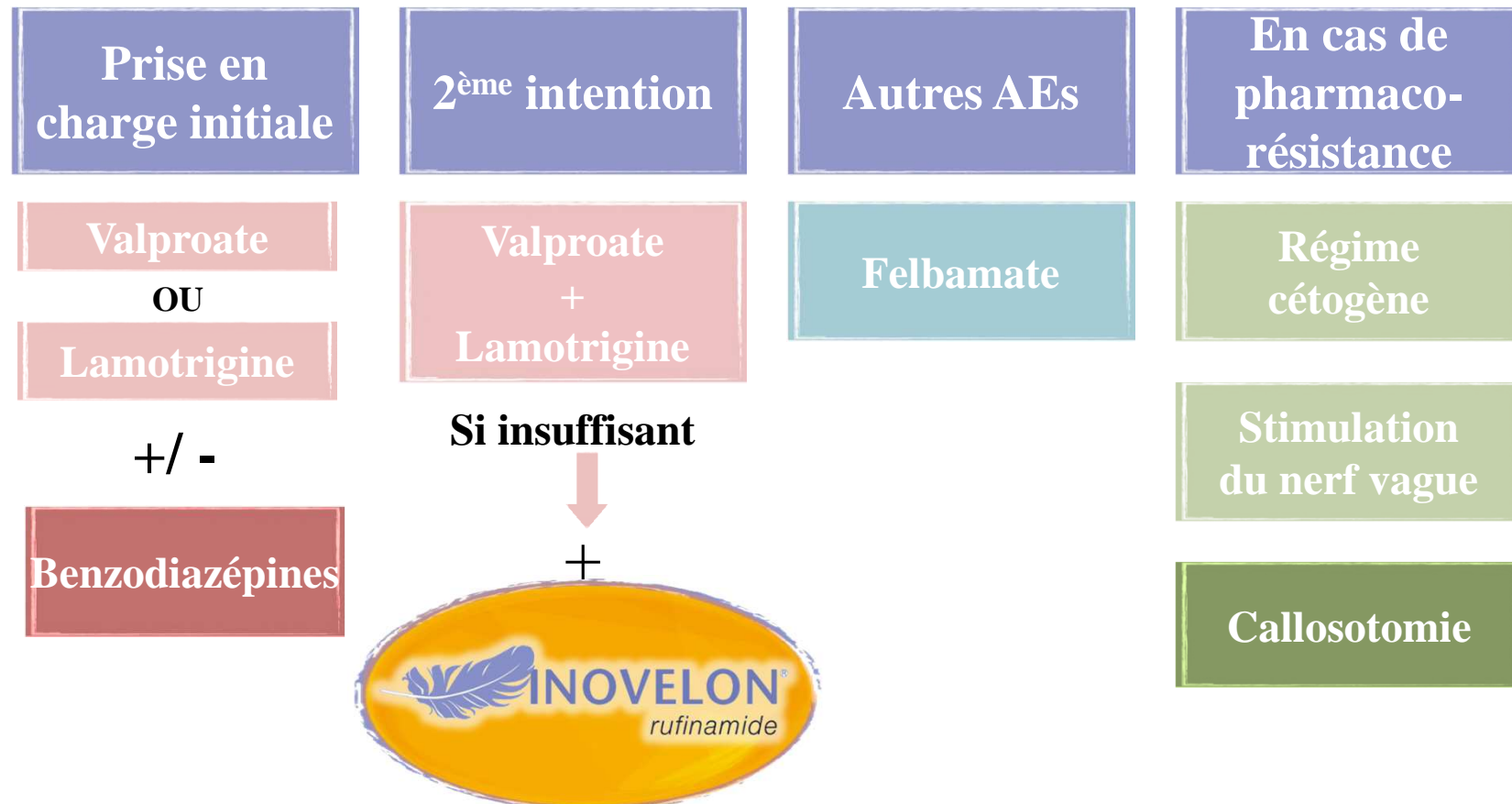
ASMR : IV

- « dans la prise en charge thérapeutique des patients âgés de plus de 4 ans ayant un syndrome de Lennox Gastaut résistant aux thérapeutiques de première intention »
- « Pas d'impact de Santé Publique attendu (maladie rare) »

Avis favorable au remboursement en ville à 65 % et prise en charge à l'Hôpital

Traitements

- **Choix du traitement complexe :**
Un des syndromes les plus graves de l'enfant, peu de consensus , polythérapies, patients réfractaires et EI liés aux traitements.






Zebinix® est indiqué en association chez le patient adulte dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire


Acétate d'eslicarbazépine

1 PRISE PAR JOUR

Un nouvel antiépileptique
en Post-Monothérapie¹
dans l'épilepsie partielle de l'adulte
(Après échec de la 2^{ème} monothérapie¹)

Zebinix® est sous licence de 



ZEBINIX®

acétate d'eslicarbazépine

Epidémiologie

Caractéristiques du médicament

Pharmacocinétique

Données cliniques

Tolérance

Zebinix® en pratique

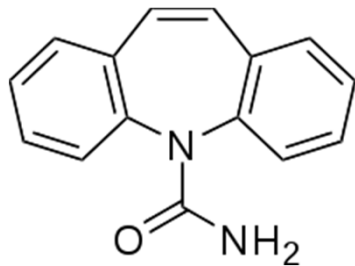


Caractéristiques du médicament

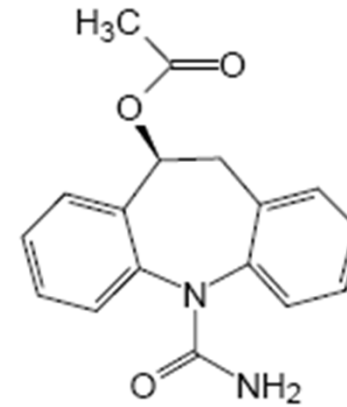
Zebinix® est sous licence de Bial



Structure de la molécule d'Acétate d'Eslicarbazepine

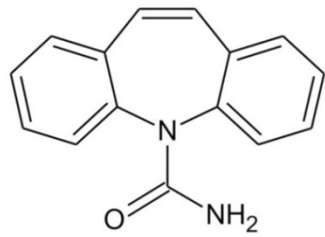


Carbamazepine

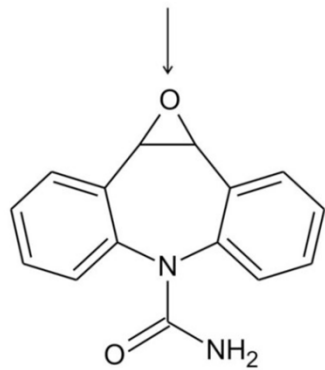


Acétate d'Eslicarbazepine

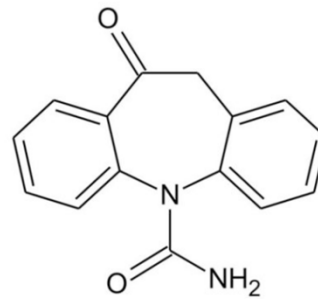
ZEBINIX[®] : pas de métabolite époxyde¹



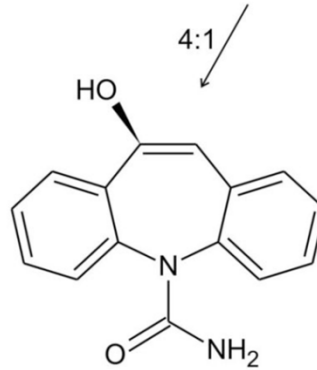
Carbamazepine



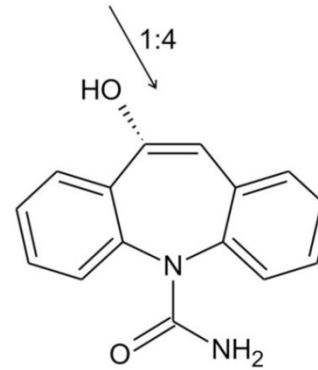
Carbamazepine-10,11-epoxide



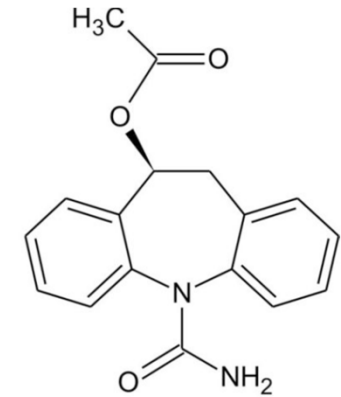
Oxcarbazepine



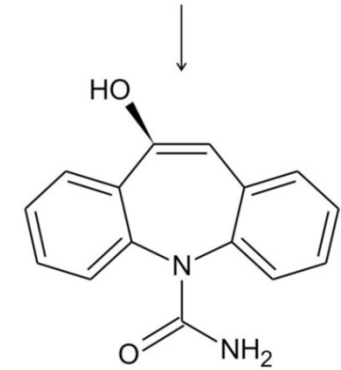
S(+)-Licarbazepine



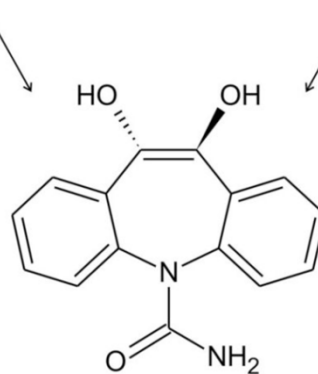
R(-)-Licarbazepine



BIA 2-093



S(+)-Licarbazepine



10,11-*Trans*-dihydrodiol [(R,R)/(S,S)]

ZEBINIX® ¹ PRISE PAR JOUR
UN NOUVEL ANTIÉPILEPTIQUE
EN POST MONOTHERAPIE
DANS L'ÉPILEPSIE PARTIELLE
(APRES ECHEC DE LA 2EME MONOTHERAPIE¹)

**Zebinix**[®]
acétate d'eslicarbazépine

Inhibiteur des canaux sodiques
voltage-dépendants²

1 - HAS Conférence de consensus. Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. Texte des recommandations, Mars 2004

2 - Résumé des caractéristiques du produit Zebinix[®]



Pharmacocinétique



Zebinix® est sous licence de Bial

Pharmacocinétique¹

Métabolisme

Acétate d'eslicarbazépine  eslicarbazépine

L'eslicarbazépine (également appelée S-licarbazépine) est le métabolite actif principal.

Cmax : 2-3 heures après l'administration

État d'équilibre : atteint après 4 à 5 jours d'administration quotidienne d'une dose

Demi-vie : 20-24 h

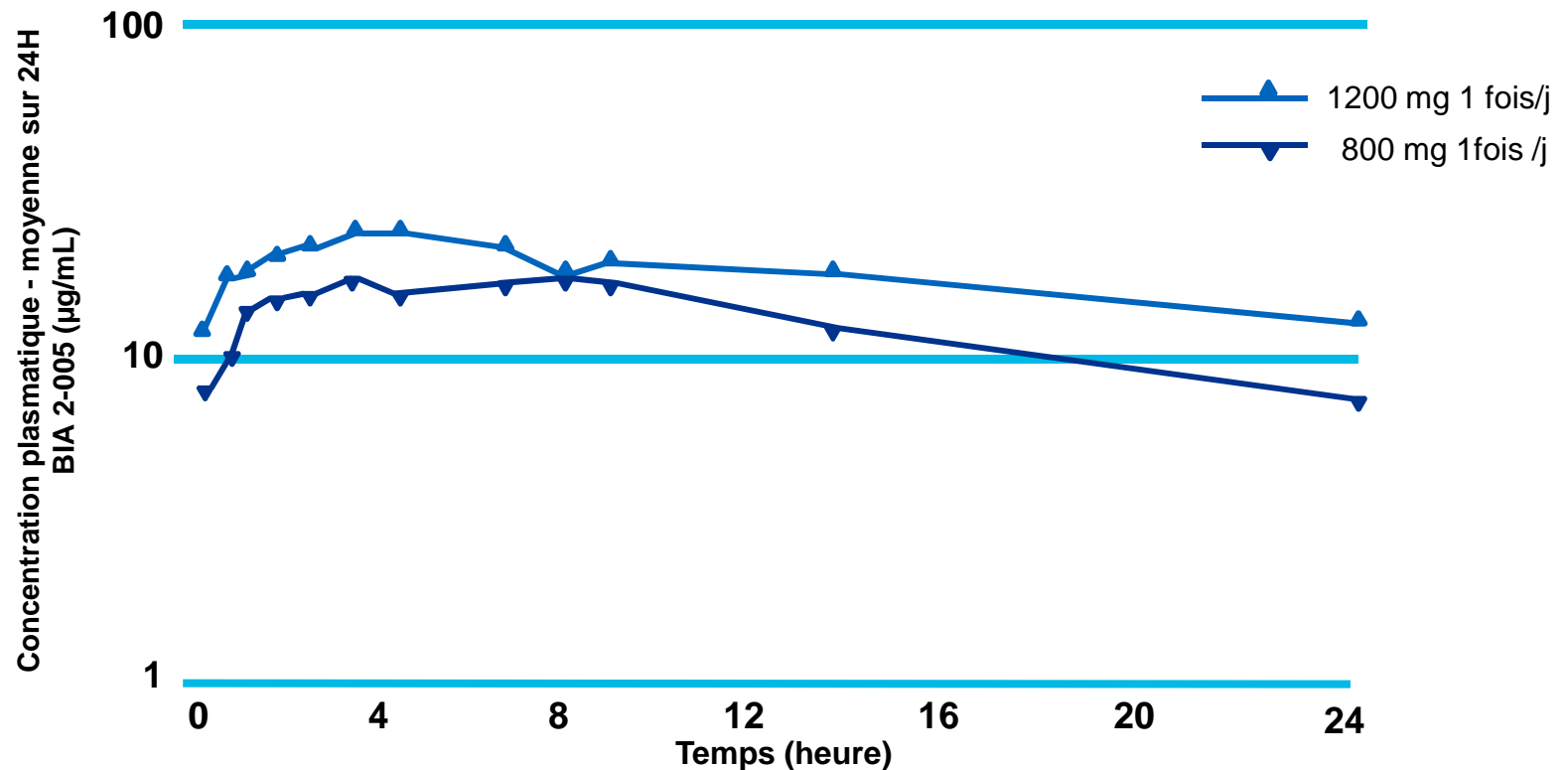
Zebinix[®] n'a aucun effet sur son propre métabolisme ou sa propre clairance.

Profil métabolique¹

- Principale voie de métabolisme : glucuronidation
- > 90% du produit est excrété dans les urines sous forme du métabolite principal de l'eslicarbazépine et d'eslicarbazépine inchangé
- Le profil pharmacocinétique de l'eslicarbazépine reste inchangé chez le sujet âgé de plus de 65 ans
- En cas d'insuffisance hépatique modérée, la pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine n'est pas modifiée

Concentrations plasmatiques¹

Après plusieurs doses



BIA 2-005 = Métabolites de l'acétate d'eslicarbazépine

1 – Almeida L. Soares-de-Silva P. Neurotherapeutics 2007;4 (&):88-96: Etude pharmacocinétique sur des sujets sains. n=6 par groupe (échelle semilog).



Données cliniques

Zebinix® est sous licence de Bial



Etude Elger C et al. Étude pivotale du dossier de l'AMM Zebinix¹

- **Objectif**

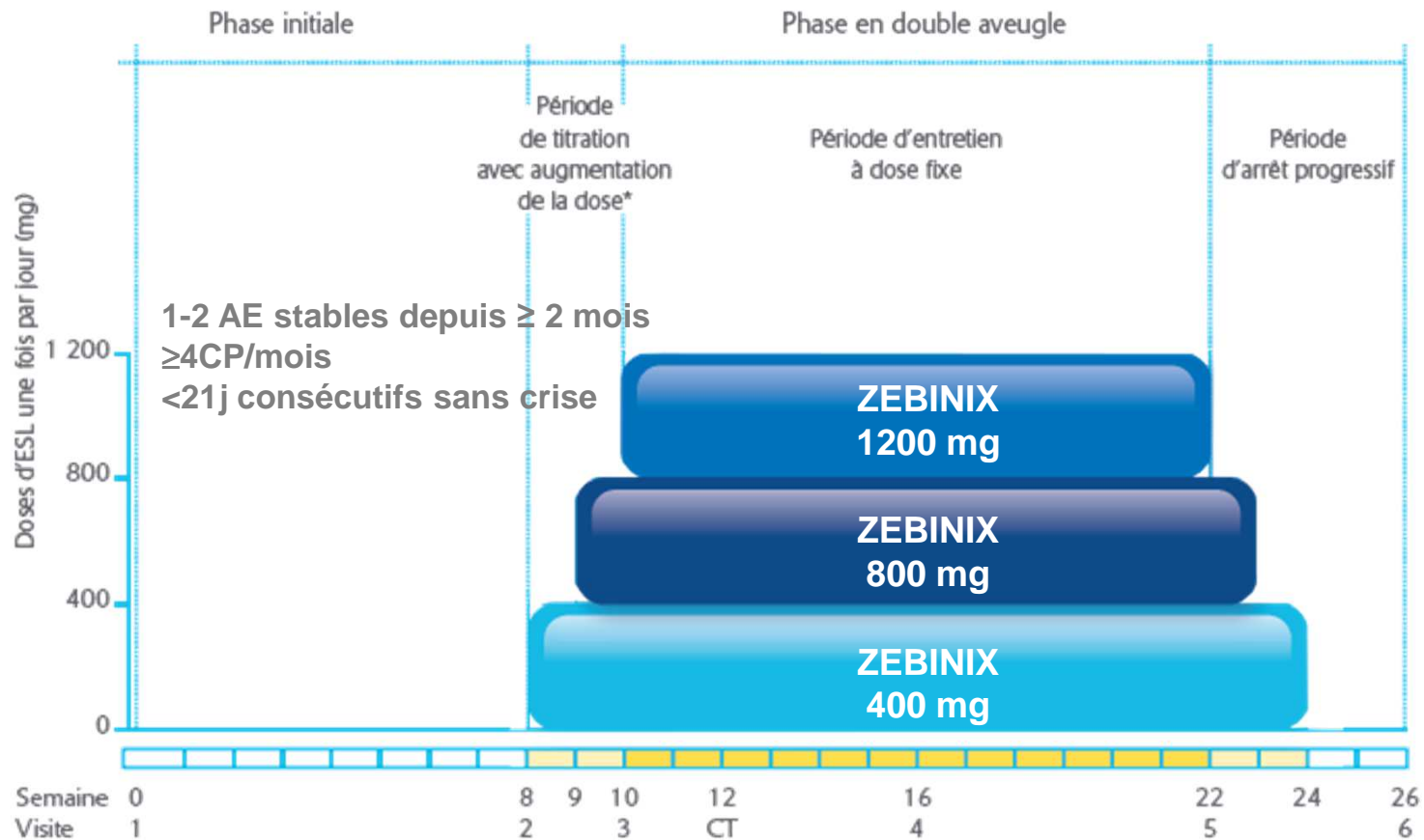
Etudier l'efficacité et la tolérance de l'acétate d'eslicarbazépine (ESL) en association dans l'épilepsie partielle de l'adulte

- **Méthode**

- Multicentrique
- Randomisée
- Double insu
- Contre placebo
- Groupes parallèles

Etude Elger

Méthodologie¹



*Tous les patients ont débuté par 400 mg une fois par jour (1/jour). Au bout d'une semaine, la dose a été augmentée à 800 mg chez les patients assignés aux groupes ZEBINIX[®] 800 mg et 1 200 mg. Au bout de deux semaines, les patients assignés au groupe ZEBINIX[®] 1 200 mg ont commencé à recevoir leur pleine dose. AE : antiépileptiques concomitants ; CT : contact téléphonique.

Reproduit avec autorisation à partir de Epilepsia 2009; 50: 454-63

Etude Elger


Critères¹

- **Critère principal**
 - Modification de la fréquence des crises /4 semaines
- **Critères secondaires**
 - Taux de répondeurs (réduction $\geq 50\%$ de la fréquence des crises par rapport à la fréquence initiale)
 - Réduction relative de la fréquence des crises
 - Nombre de jours avec crise
 - Proportion de patients libres de crise
 - Proportion de patients présentant une aggravation des crises $\geq 25\%$ par rapport à la fréquence initiale

Etude Elger

Population¹

- **Données démographiques**
 - Âge médian : 39 ans [18 - 76]
 - Hommes : 49%
 - Durée médiane d'évolution de la maladie : $\geq 18,0$ ans [1,0 - 55,2]
- **Nombre mensuel moyen de crises à l'inclusion**
 - 400mg/j : $11,4 \pm 9,7$
 - 800mg/j : $11,2 \pm 11,2$
 - 1200mg/j : $11,6 \pm 15,9$
 - PCB : $12,4 \pm 17,9$
- **Antiépileptiques associés à l'inclusion**
 - 1 AE : 35,5%
 - 2 AE : 64%
 - 3 AE : 0,5%



AE les plus fréquents
CBZ (56 – 62%)
LTG (25 – 27%)
VPA (22 – 28%)

Etude Elger C et al.

Critère principal¹

- Critère principal :
modification de la fréquence des crises / 4 semaines :

Fréquence des crises pendant la phase initiale	Fréquence des crises d'épilepsie ajustée par 4 semaines durant la phase d'entretien de 12 semaines		
Moyenne	Groupe	Moyenne* (IC à 95% pour la moyenne)	p vs placebo
11,6 ± 15,92	Zebinix 1 200 mg x 1 / jour	5,35 (4,63-6,12)	0,0003
11,2 ± 11,21	Zebinix 800 mg x 1 / jour	5,66 (4,92-6,45)	0,0028
11,4 ± 9,74	Zebinix 400 mg x 1 / jour	6,73 (5,93-7,60)	ns
12,4 ± 17,94	placebo	7,64 (6,78-8,58)	

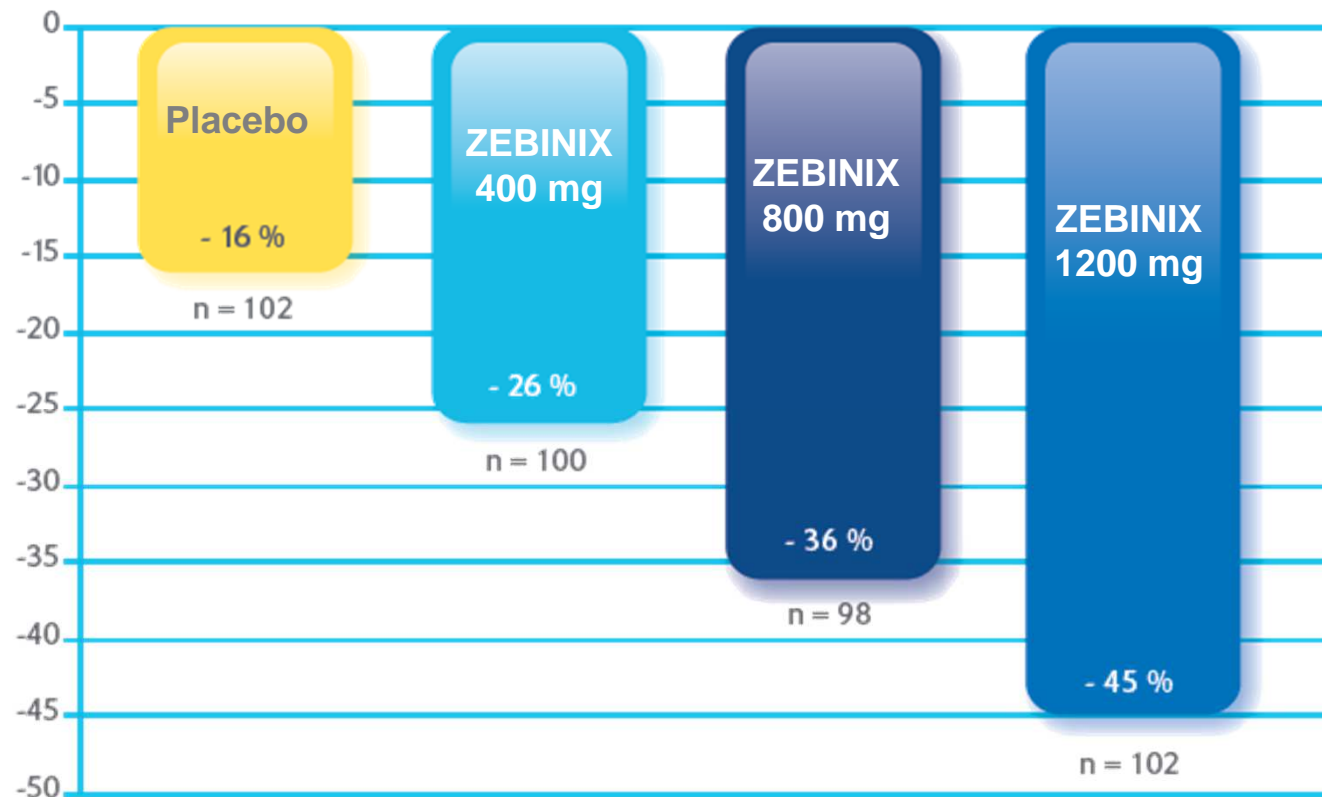
1-Elger et al. Epilepsia 2009;50(3):454-63

* la moyenne est calculée selon la méthode des moindres carrés
ns : non significatif

Etude Elger C et al.

Critères secondaires¹

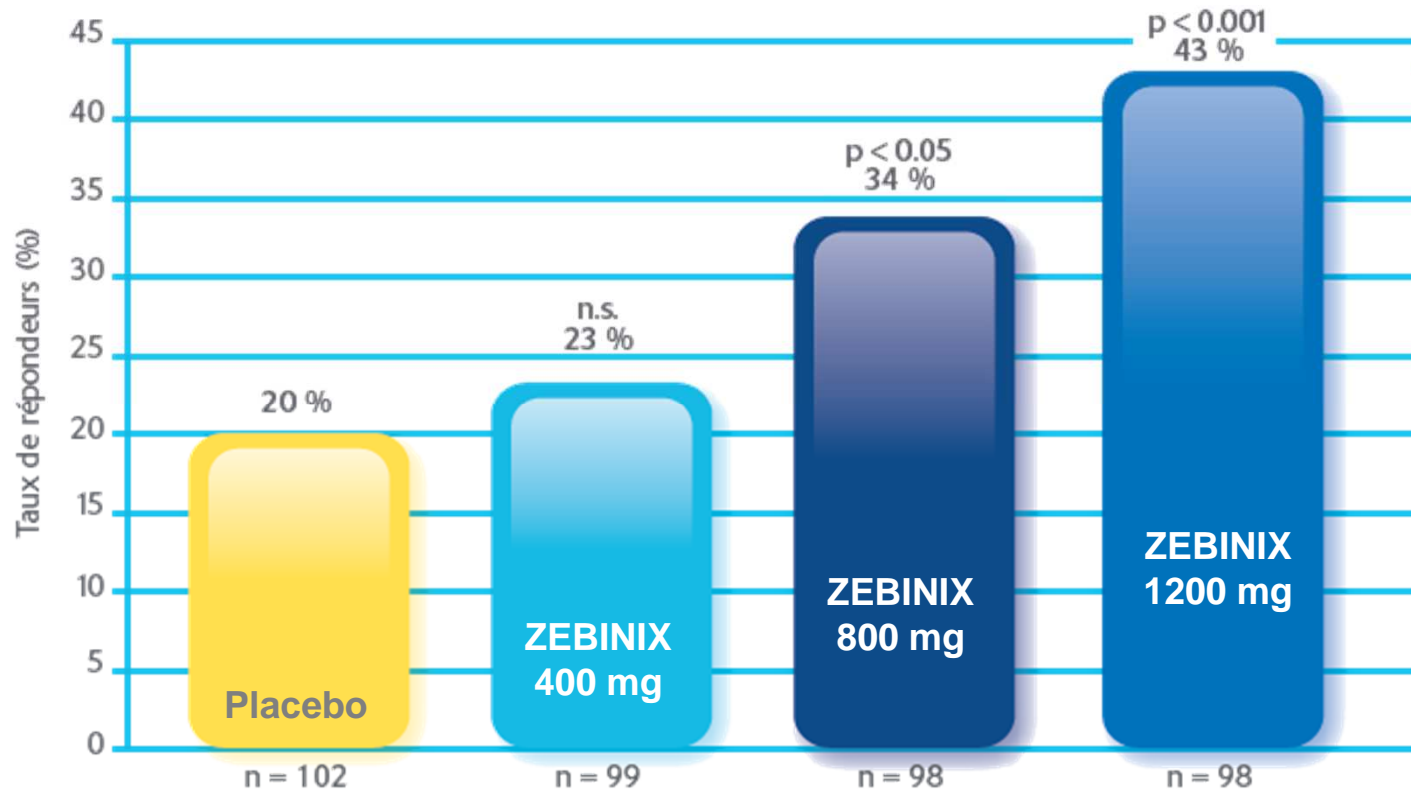
- Réduction relative de la fréquence des crises (médiane) :



Etude Elger C et al.

Critères secondaires¹

- Taux de répondeurs :



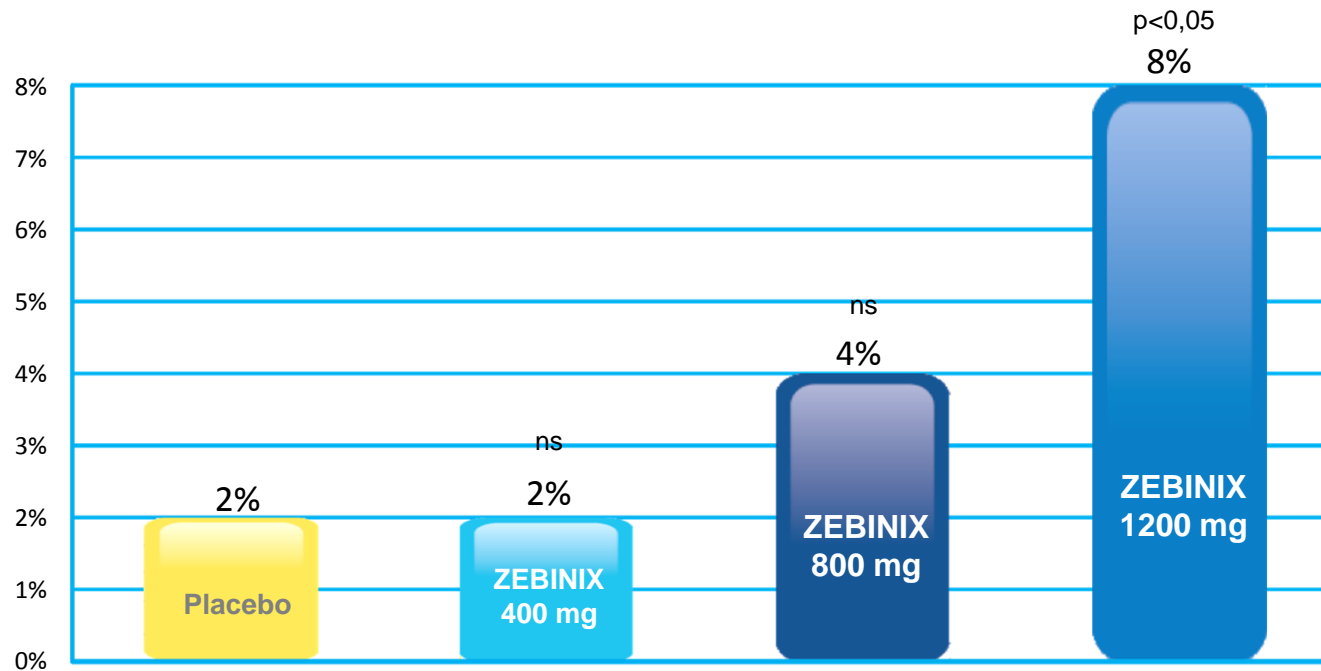
1- Elger C et al. *Epilepsia* 2009 ; 50(3):454-463

n.s = non significatif

Etude Elger C et al.

Critères secondaires¹

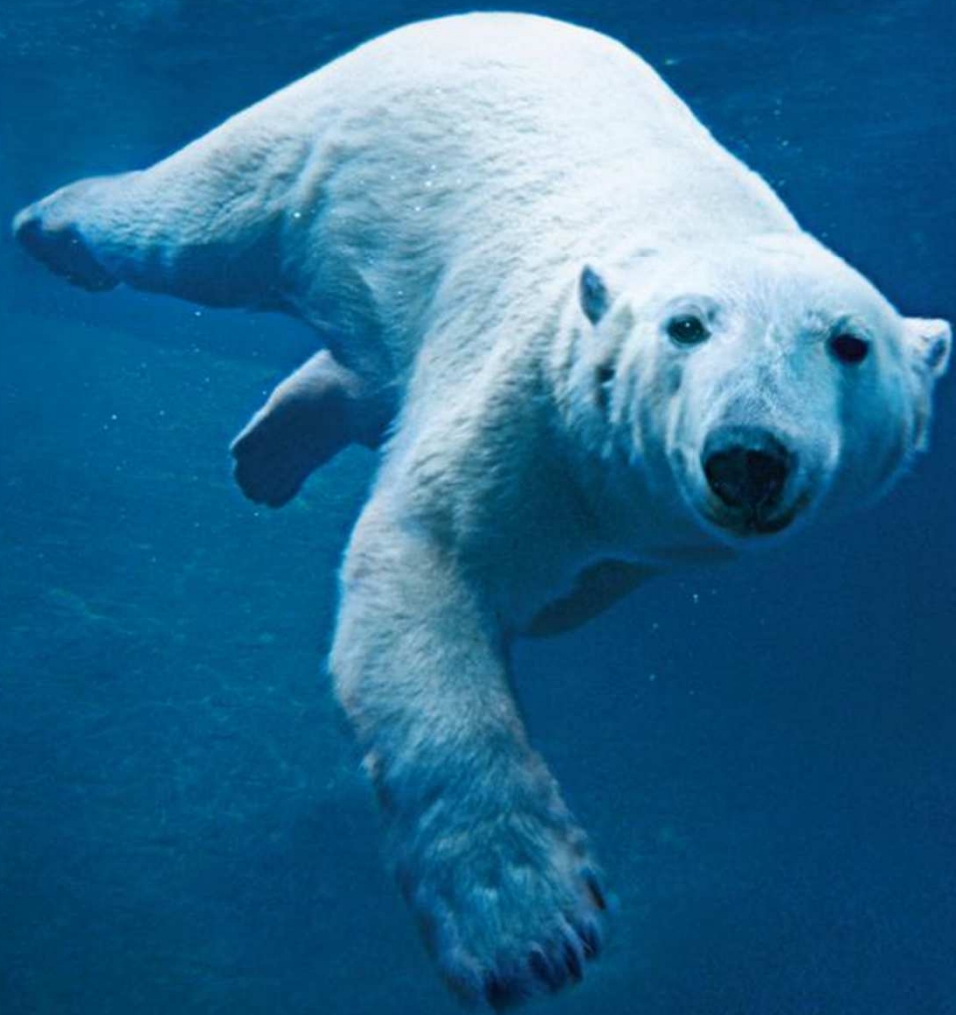
- Patients libres de crise:



Etude Elger C et al.

Critères secondaires¹

- **Exacerbation des crises $\geq 25\%$**
 - 22% dans le groupe placebo
 - $\leq 12\%$ dans tous les autres groupes



Tolérance



Zebinix® est sous licence de Bial

Etude Elger C et al.

*Tolérance*¹

- **Effets indésirables les plus fréquents (>5% des sujets dans l'un des groupes)**
 - Sensations vertigineuses
 - Céphalée
 - Somnolence
 - Diplopie
 - Vertiges
- **Effets indésirables graves : taux comparables dans les quatre groupes (3,9-5,9%)**
- **Sorties d'essai** : 3,9% placebo, 4% ESL 400mg, 8,2% ESL 800mg, 19,6% ESL 1200mg
- **Les effets indésirables observés étaient généralement d'intensité légère à modérée**

Tolérance globale

- Zebinix® présente un risque peu fréquent d'effets indésirables psychatriques²
 - Cas observés :
 - Anxiété (ESL 400mg : n=1)
 - Dépression (ESL 400mg : n=1)
 - Insomnie (ESL 400mg : n=1, ESL 800mg : n=2)
 - Irritabilité (ESL 400mg : n=2)
- Un profil de tolérance favorable

Effets indésirables	Incidence chez les patients traités par Zebinix®
Rash	1,1% ¹
Hyponatrémie	<1% ¹

1- Résumé des caractéristiques du produit Zebinix®

2- Elger C et al. *Epilepsia* 2009 ; 50(3):454-463



Zebinix[®] en pratique

Zebinix[®] est sous licence de Bial



Zebinix® en pratique

Contre-indications¹

- Hypersensibilité à la substance active, à d'autres dérivés des carboxamides (par ex., carbamazépine, oxcarbazépine) ou à l'un des excipients
- Antécédents connus de bloc auriculo-ventriculaire (AV) du deuxième ou troisième degré

Zebinix[®] en pratique

Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi¹

- Zebinix[®] peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux. L'utilisation de formes contraceptives non hormonales supplémentaires est par conséquent recommandée pendant le traitement par Zebinix[®]
- L'utilisation concomitante de Zebinix[®] et de l'oxcarbazépine n'est pas recommandée, car elle peut conduire à une surexposition aux métabolites actifs

Zebinix® en pratique

Posologie pour les populations particulières¹

- **Sujets âgés : à administrer avec précaution** en raison du peu de données disponibles concernant la tolérance de Zebinix® chez ces patients.
- **Population pédiatrique : administration déconseillée** en raison du manque de données disponibles concernant la tolérance et l'efficacité.
- **Patients atteints d'insuffisance hépatique sévère :** la pharmacocinétique de l'eslicarbazépine n'a pas été évaluée chez ces patients. L'administration est donc **déconseillée**.

Zebinix® en pratique

Posologie pour les populations particulières¹

Patients souffrant d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine	Recommandations pour l'ajustement de la dose
insuffisance légère CL_{CR} > 60 ml/min	Aucun ajustement posologique requis
insuffisance modérée CL_{CR} = 30-60 ml/min	Dose initiale : 400 mg tous les deux jours pendant 2 semaines, puis une dose de 400 mg une fois par jour. Cependant, la dose peut être augmentée en fonction de la réponse individuelle.
insuffisance sévère CL_{CR} < 30 ml/min	Déconseillée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère compte tenu de l'insuffisance des données.

1- Résumé des caractéristiques du produit Zebinix®

Zebinix® en pratique

Association simple aux autres anti-épileptiques

Pas d'ajustement posologique nécessaire avec¹

- **Lamotrigine**
- **Levetiracetam**
- **Topiramate**
- **Acide valproïque**
- **Phénytoïne** : il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose de Zebinix® et de réduire la dose de phénytoïne⁽¹⁾
- **Carbamazépine** : il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose de Zebinix®¹

Zebinix® en pratique

Interactions avec d'autres médicaments¹

Ajustement de la dose

Simvastatine → Diminution moyenne de 50 % de l'exposition systémique à la simvastatine. Une augmentation de la dose de simvastatine peut être nécessaire en cas d'utilisation concomitante d'acétate d'eslicarbazépine.

Warfarine → Diminution de l'exposition à la S-warfarine, pas d'effet sur la coagulation. L'INR doit être surveillé au cours des premières semaines suivant le début ou l'arrêt d'un traitement associé.

Zebinix® en pratique

Interactions avec d'autres médicaments¹

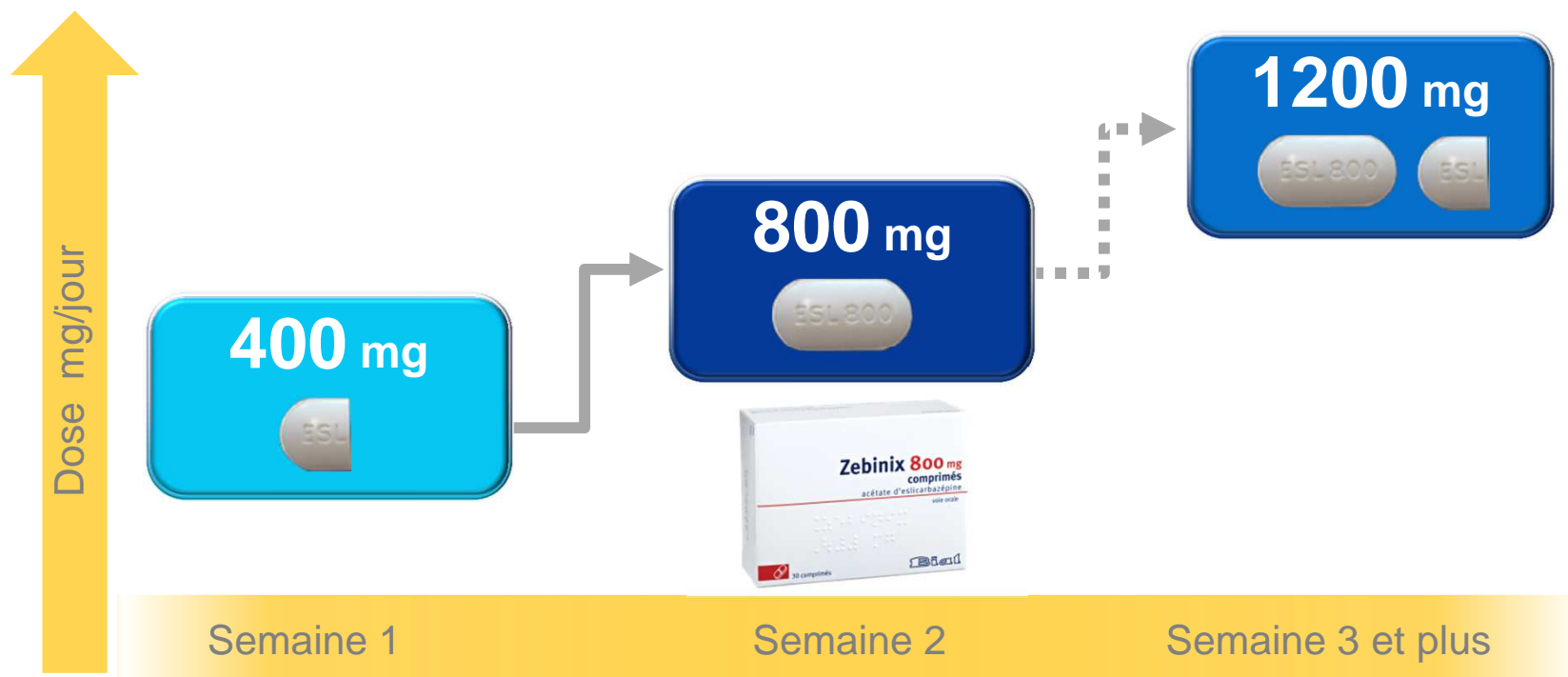
Ajustement de la dose

Digoxine → Aucun ajustement posologique n'est recommandé.

Inhibiteurs de la Monoamine oxydase (IMAO) → La structure de Zebinix® se rapproche de celle des antidépresseurs tricycliques. Ainsi, il est théoriquement possible de voir apparaître une interaction.

Zebinix[®] en pratique

Une titration simple



En fonction de la réponse individuelle, la dose pourra être augmentée jusqu'à une dose maximale de 1200 mg/j¹
Une titration plus longue est possible

Quelle place de Zebinix® dans la stratégie thérapeutique?

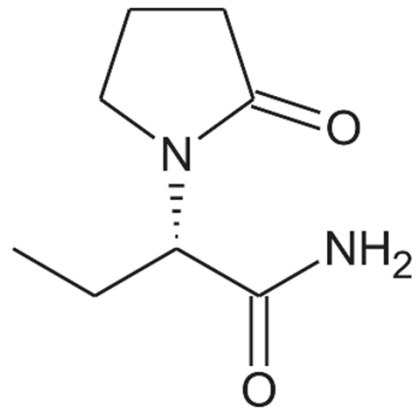
POST-MONOTHERAPIE¹ (Après échec de la 2ème monothérapie¹)



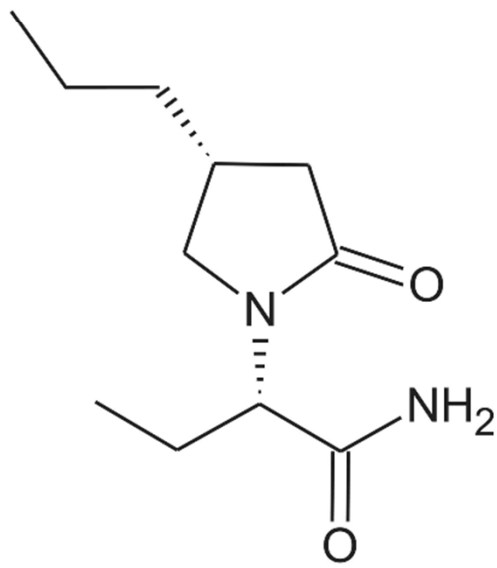
1- HAS – Conférence de consensus. Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes.
Textes des recommandations Mars 2004

KEPPRA

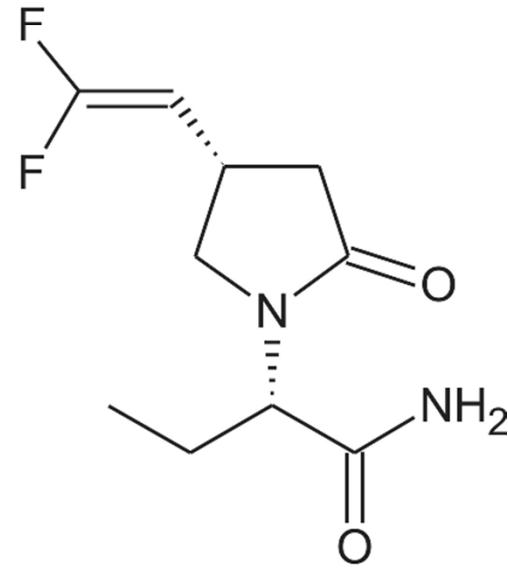
Levetiracetam



Levetiracetam



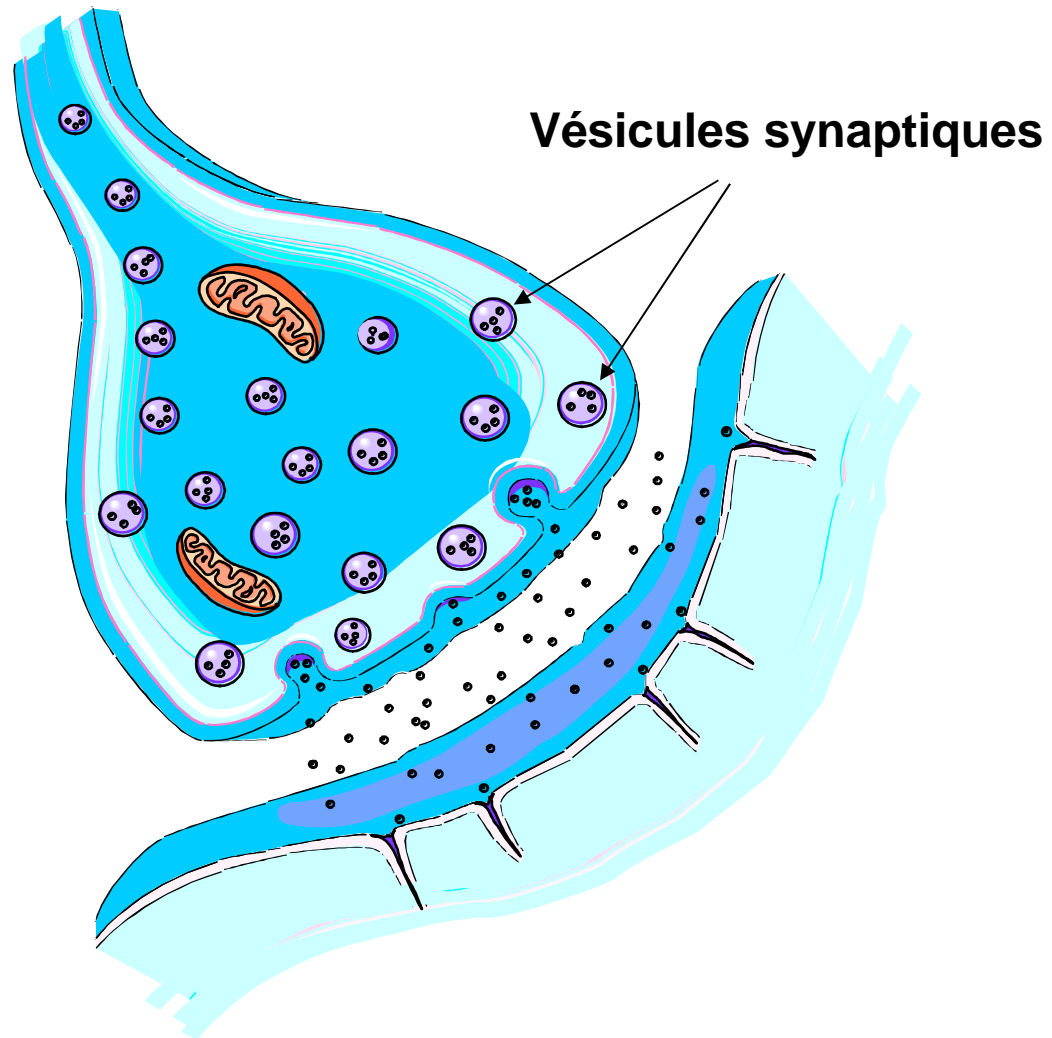
Brivaracetam



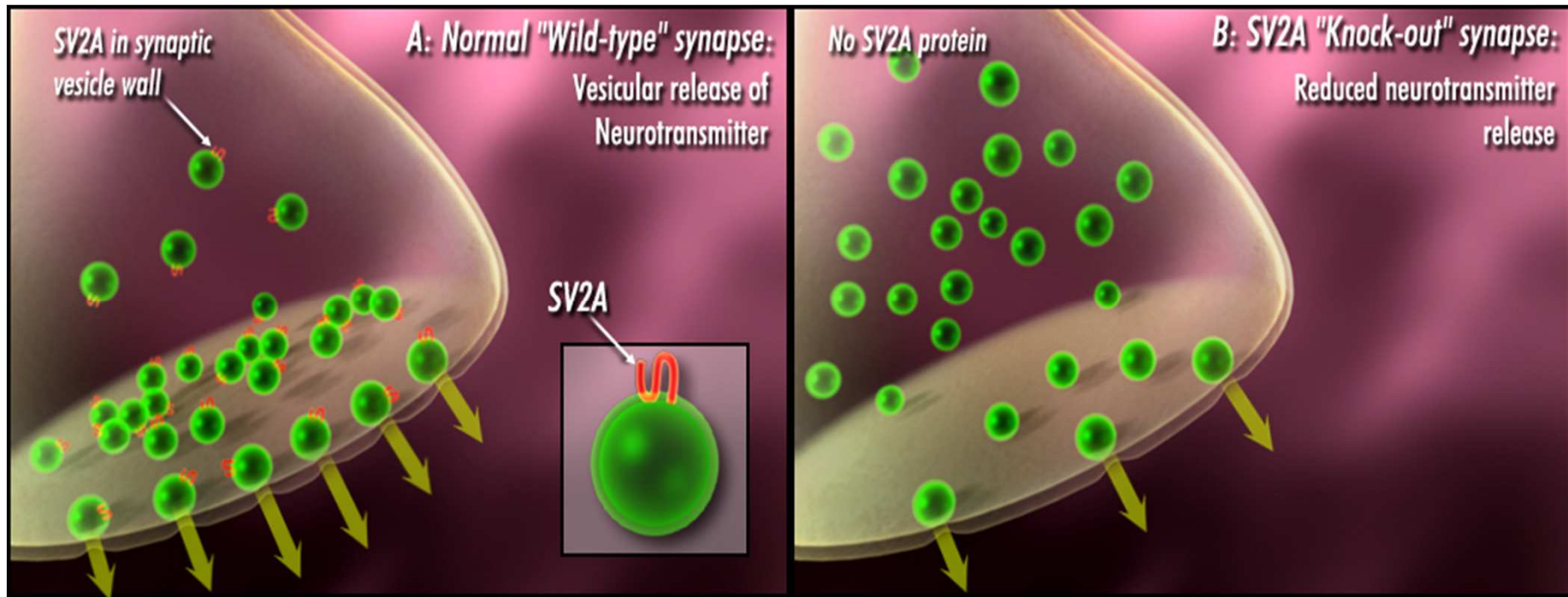
Seletracetam

MECANISME D'ACTION DU LEVETIRACETAM

Action du lévétiracetam sur la protéine SV2A

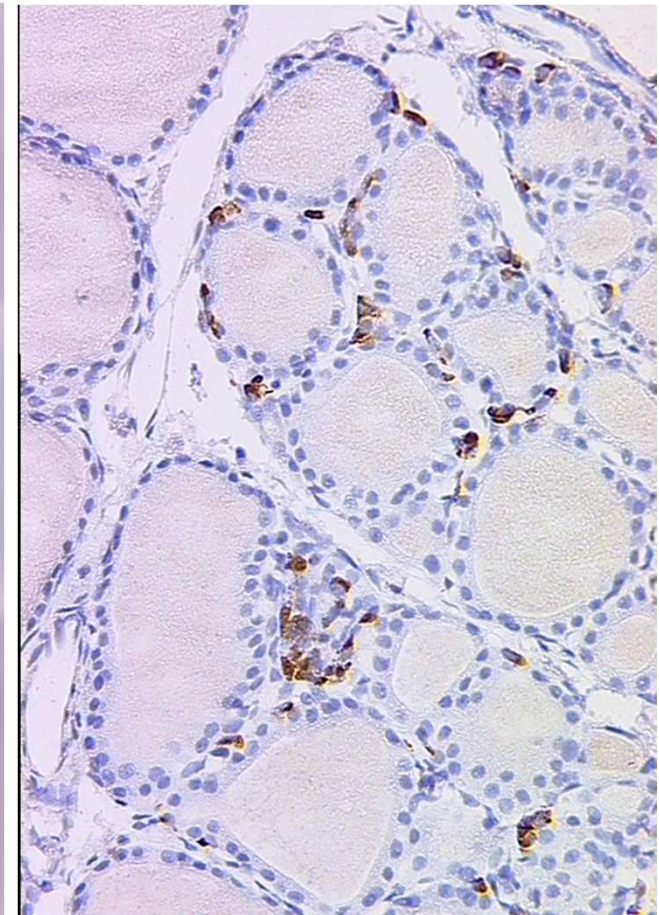
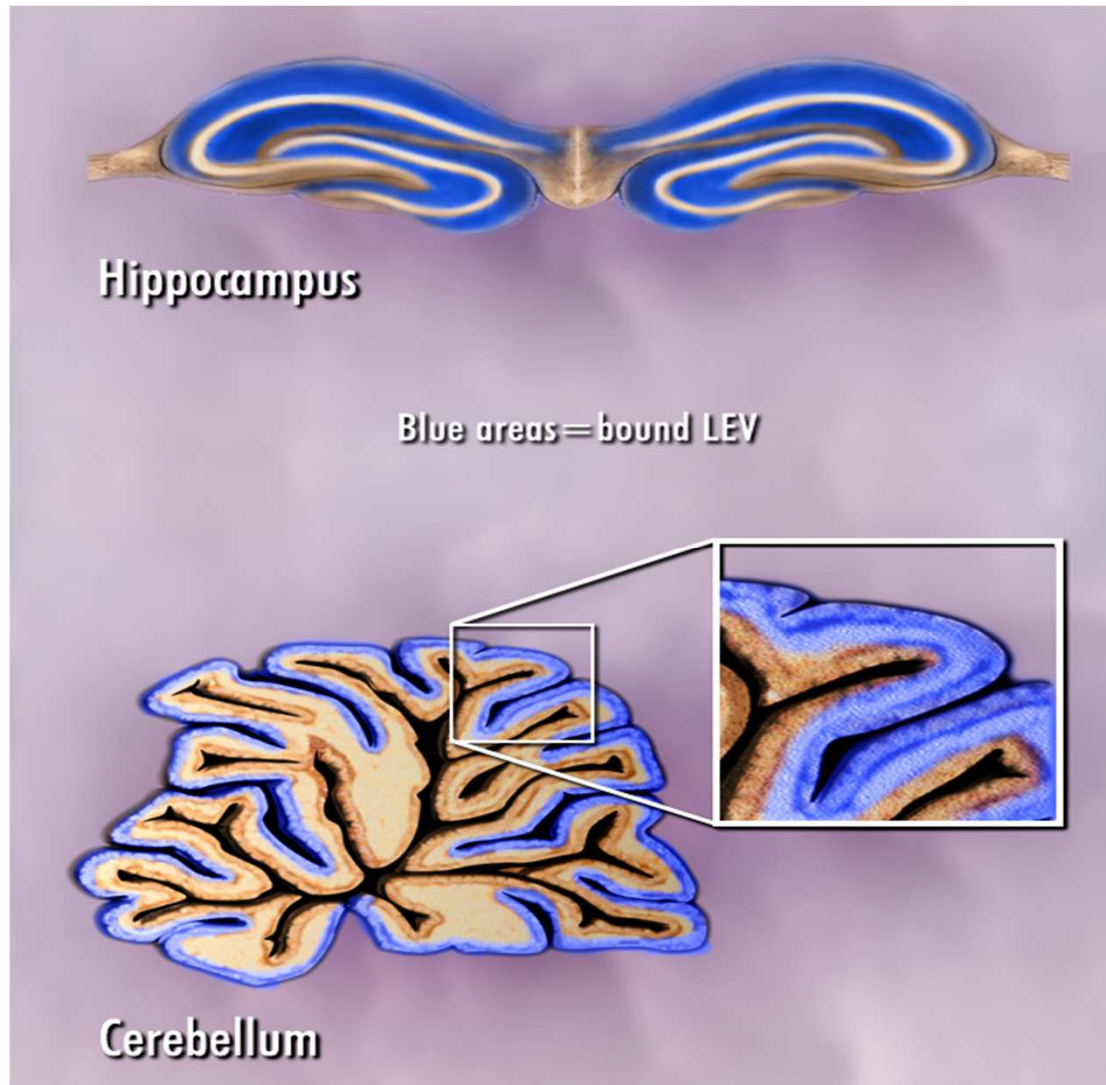


Protéine SV2A (*synaptic vesicle 2A*)



SV2A : glycoprotéine membranaire sur vésicules synaptiques (> SV2B > SV2C), et granules sécrétoires neuroendocrines (*estomac, intestin, pancréas, hypophyse, pinéale, thyroïde, parathyroïde, médullo-surrénale*)

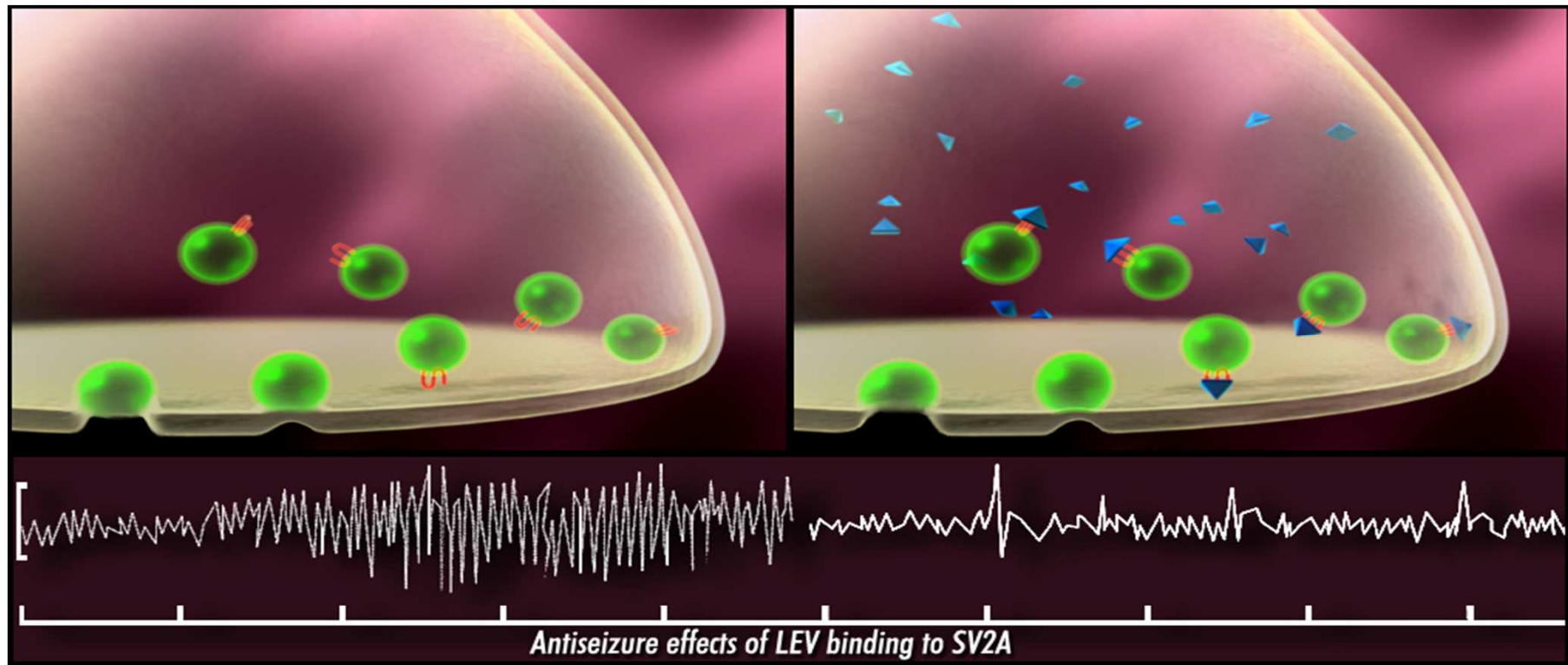
Expression ubiquitaire de SV2A dans le cerveau et les “glandes”



Cellules C thyroïdiennes

Adapté de Bajjalieh et al. 1994

Mécanisme d'action du Keppra sur la protéine SV2A



- SV2A** :
- Fonction supposée de modulation de la fusion vésiculaire
 - Knock-out associé à diminution de 50% de la neurotransmission
 - MAIS mécanisme moléculaire d'action du Keppra non connu

Autres mécanismes d'action potentielle du lévétiracetam

1. Blocage de l'inhibition des courants GABAergiques et Glycinergiques par le zinc et les β -carboline
2. Modulation sélective des canaux Ca^{++} activés à haut voltage
3. Réduction de la libération de Ca^{2+} intra-cellulaire

Rigo et al. 2002; Lukyanetz et al. 2002; Angehagen et al. 2003

Effacité du Levetiracetam en Monothérapie : Etude Pivot

**Etude randomisée en double aveugle versus Carbamazepine-
LP chez des patients épileptiques nouvellement
diagnostiqués présentant des crises partielles ou
généralisées tonico-cloniques**

Objectif Principal

Démontrer que LEV utilisé en monothérapie à des doses allant de 1000 à 3000 mg/jour, a une efficacité non inférieure à un traitement en monothérapie par CBZ-LP à des doses allant de 400 à 1200mg/jour, chez des patients présentant une épilepsie partielle ou généralisée tonico-clonique nouvellement ou récemment diagnostiquée.

Population étudiée

Critères d'inclusion

Patients épileptiques nouvellement ou récemment diagnostiqués:

- Age \geq 16 ans
- Crises Partielles (secondairement ou non généralisées)
- Crises généralisées tonico-cloniques (sans origine focale claire) [20% lors de la randomisation; 12-13% lors de la dernière évaluation]
- Au moins 2 crises non provoquées (> 48 heures entre chaque crise) durant l'année précédant la randomisation, dont au moins une dans les 3 mois avant la randomisation

Critères d'exclusion

Antécédents, anomalies cliniques ou à l'EEG, suggérant une Epilepsie Idiopathique Généralisée lors de la randomisation

Définition des populations

Intention de traiter (ITT)

Tous les patients randomisés ayant pris au moins une dose du traitement de l'étude

Per Protocole (PP)

Sous groupe de l'ITT regroupant les patients sans aucune déviation majeure au protocole affectant le critère principal d'efficacité

Sous groupe PP (SPP)

Sous groupe de PP, excluant les patients ayant interrompu l'étude avant les 6 mois sans crises pour des raisons autre que l'efficacité.

Critères d'efficacité

Critère principal

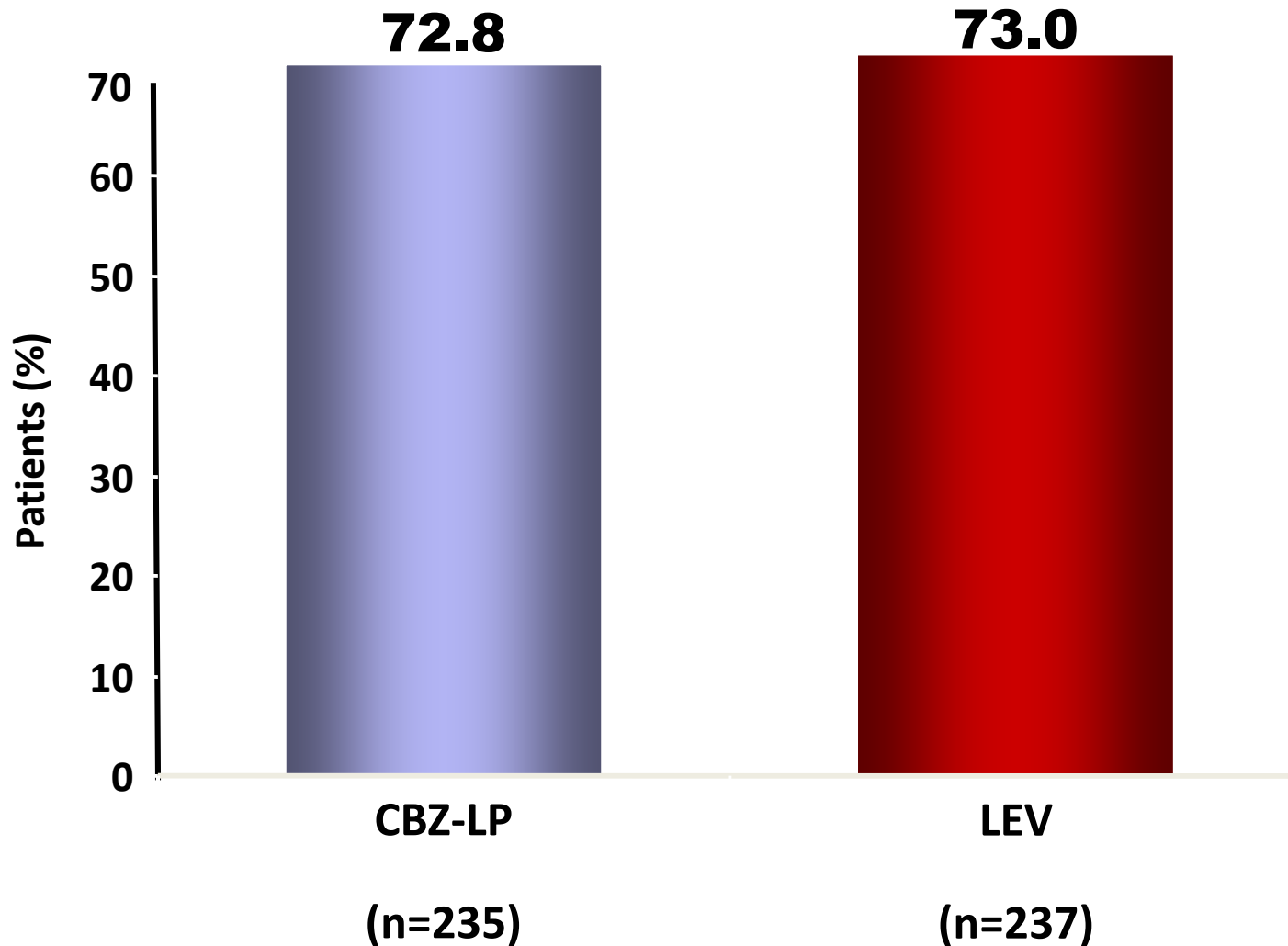
Taux de patient libres de crises à 6 mois, à la dernière dose évaluée (population PP)

Critères secondaires

- Taux de patient libres de crises à 6 mois, à la dernière dose évaluée (population ITT)
- Taux de patient libres de crises à 6 mois, à la dernière dose évaluée (population SPP)
- Taux de patient libres de crises à 1 an, à la dernière dose évaluée (population PP)
- Délai d'apparition de la 1^{ère} crise sous la dernière dose évaluée (pop PP)
- Taux de rétention sous la dernière dose évaluée (pop PP)

CRITERE PRINCIPAL (Population PP):

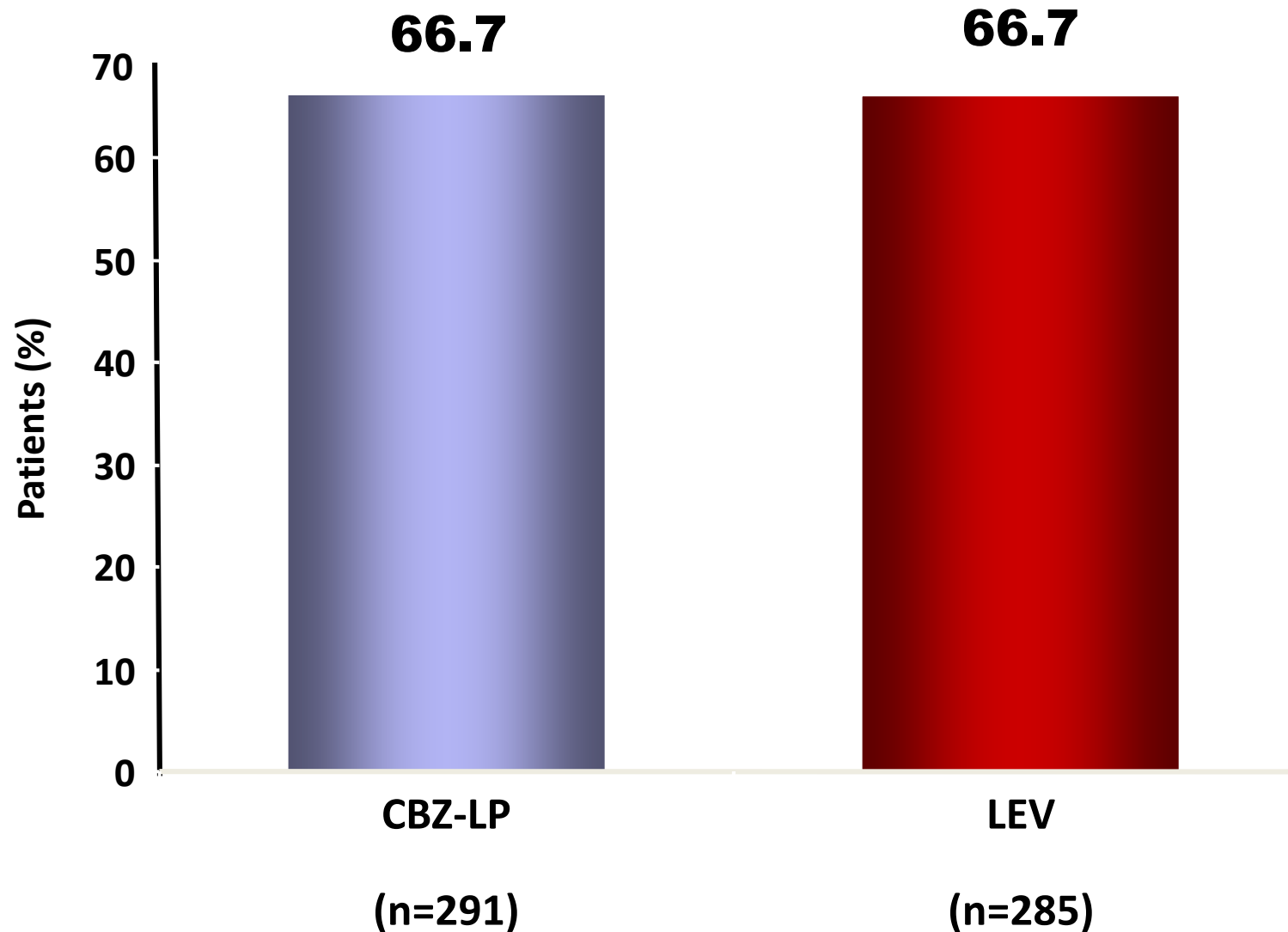
liberté de crise à 6 mois, à la dernière dose évaluée



UCB Data on file

CRITERE SECONDAIRE (Population ITT):

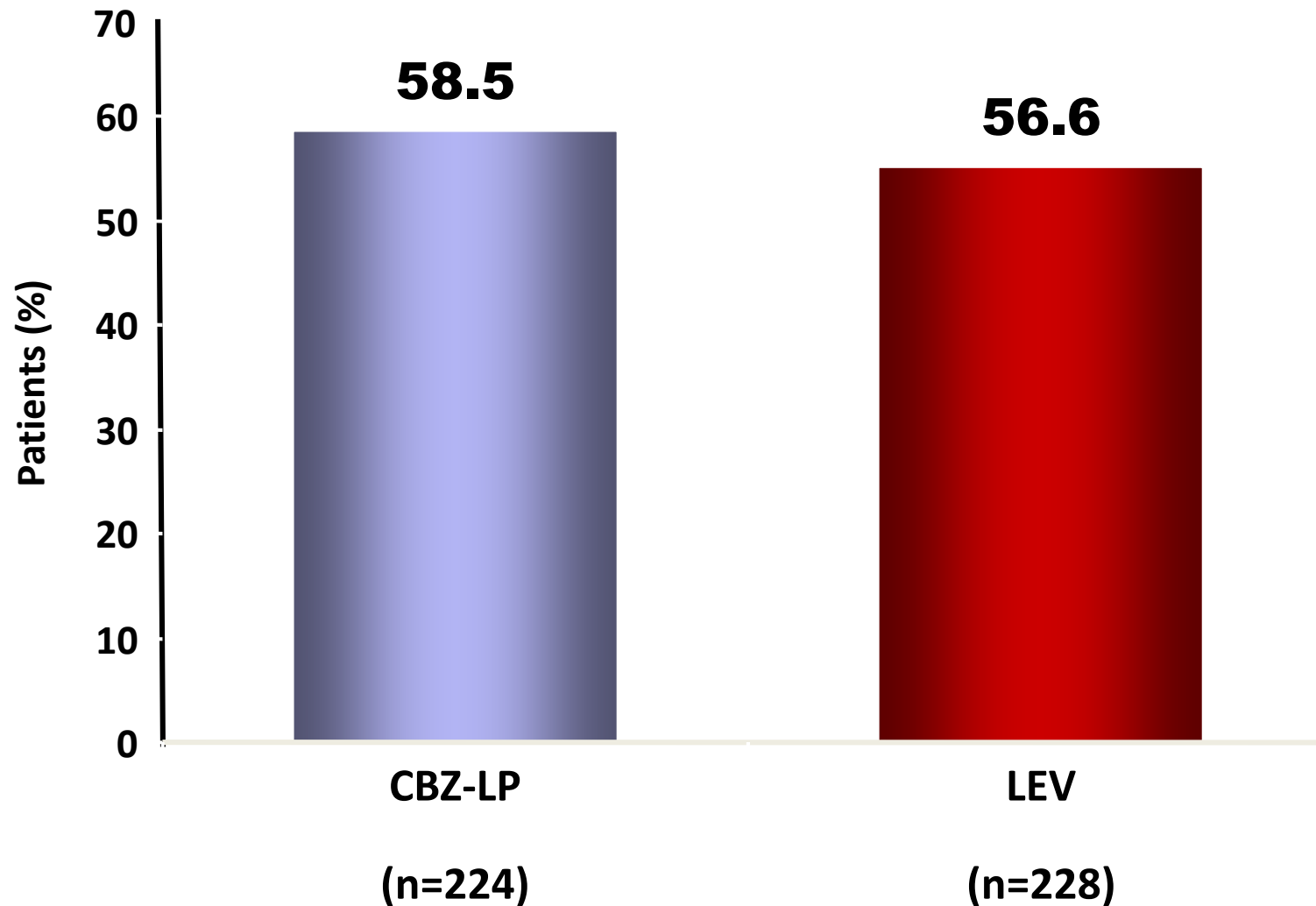
liberté de crise à 6 mois, à la dernière dose évaluée



UCB Data on file

CRITERE SECONDAIRE (Population PP):

liberté de crise à 12 mois, à la dernière dose évaluée



Effets indésirables communs rapportés pendant la période de traitement (ITT)

	CBZ-LP n = 291	LEV n = 285	Risque relatif LEV/CBZ-LP (95 %CI)
	%	%	(%)
Maux de tête	25,4	20,7	0,81 (0,60 à 1,10)
Fatigue	14,1	16,5	1,17 (0,80 à 1,72)
Somnolence	9,3	11,2	1,21 (0,74 à 1,97)
Étourdissement	13,7	10,9	0,79 (0,51 à 1,23)
Nasopharyngite	9,6	9,1	0,95 (0,57 à 1,58)
Grippe	8,6	8,4	0,98 (0,57 à 1,67)
Diarrhée	6,5	7,4	1,13 (0,62 à 2,05)
Nausée	10,7	7,0	0,66 (0,38 à 1,13)
Dépression	2,1	6,3	3,06 (1,23 à 7,61)
Insomnie	2,4	6,0	2,48 (1,04 à 5,89)
Vertiges	4,5	5,3	1,18 (0,57 à 2,43)
Prise de poids	6,5	3,2	0,48 (0,22 à 1,05)
Douleurs dorsales	6,9	2,8	0,41 (0,18 à 0,91)
Rash	5,5	2,8	0,51 (0,22 à 1,17)

Pour résumer ...

Efficacité

- Libre de crises à 6 mois à la dernière dose évaluée : LEV non-inférieur à CBZ-LP dans la population per-protocole (objectif principal) ainsi que dans la population en ITT
- Taux de libre de crises à 1 an confirme la similitude des libres de crises entre LEV et CBZ-LP

Tolérance

- Taux global d'EIs comparable (~80%)
- LEV tend à être mieux toléré :
 - ✓ moins de patients ont arrêté l'étude sous LEV comparé à la CBZ-LP (14,4% vs.19,2%)
 - ✓ moins de patients ont présenté des EI d'intensité sévère comparé à la CBZ-LP (10.9% vs. 15.1%)
 - ✓ Taux d' EIGs imputable au traitement plus rare comparé à la CBZ-LP (1,1% vs. 3,4%)

Conclusions

- Le Lévétiracétam est efficace en 1^{ère} intention pour le traitement des patients de plus de 16 ans présentant des crises partielles (ou généralisées tonico-cloniques)
- Le Lévétiracétam présente une efficacité similaire (liberté de crises à 6 mois et 1 an) à la CBZ-LP avec un profil de tolérance qui semble meilleur sur la base d'un plan d'étude de non-infériorité (puissance de l'étude optimum et doses des médicaments optimum)
- Cette étude de classe I (critères ILAE 2006), qui est la 1^{ère} à être réalisée en accord avec les dernières recommandations du CPMP (2000), fournit la preuve de l'efficacité en monothérapie du Lévétiracétam

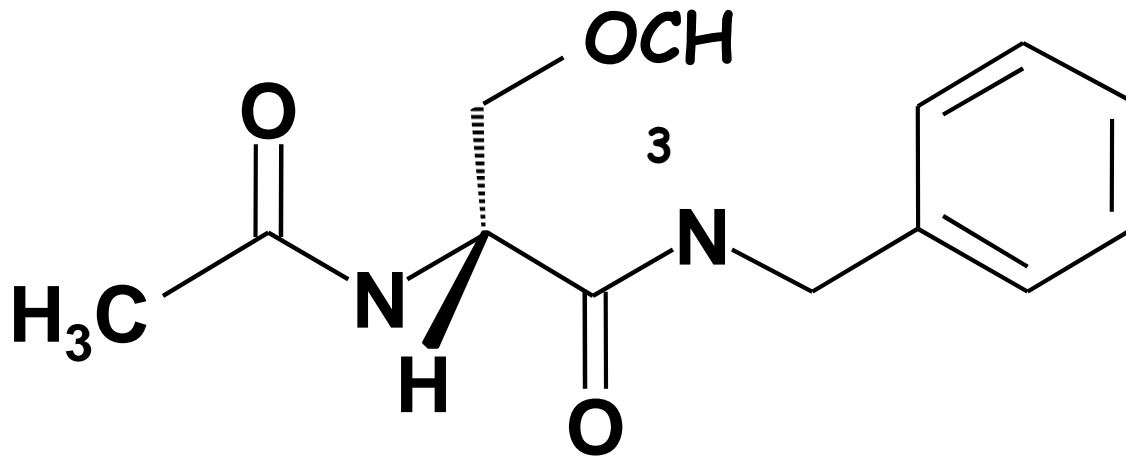
- Epilepsies focales + crises généralisées...
- 1 à 3g/j chez l'adulte
- Pas inducteur enzymatique
- Forme buvable et IV
- Effets indésirables
 - Psychiatriques
 - Somnolence

VIMPAT

Lacosamide

Lacosamide: la molécule

- ◆ Amino-acide Fonctionnalisé
- ◆ La forme R(+) est Active
- ◆ Poids Moléculaire: 250.3 g/mol
- ◆ Solubilité dans l' eau: ~ 25 mg/ml



(R)-2-acetamido-N-benzyl-3-methoxypropionamide

Synthese de la molécule à University of Houston. License exclusive par Harris FRC.

Decembre 1999: SCHWARZ PHARMA a acquit les droits de la part de Harris FRC pour developper et commercialiser la Lacosamide

Lacosamide: Mode d'Action Original

- Pas d'affinité, ni d'activité sur plus de 100 cibles testées
- Pas de fixation sur les récepteurs GABA-ergiques ou GLU-ergiques
- Pas d'effet sur les courants des canaux calcium L, T, P et N

Lacosamide Mode d'action Original

- **Favorise l'inactivation lente des canaux sodium Voltage dépendants**
 - Lacosamide agit sélectivement sur les canaux sodium à inactivation lente mais pas sur ceux à inactivation rapide
 - L'inactivation lente réduit à long terme la disponibilité des canaux sodium
 - **réduction de l'hyperexcitabilité physiopathologique sans affecter l'activité physiologique**

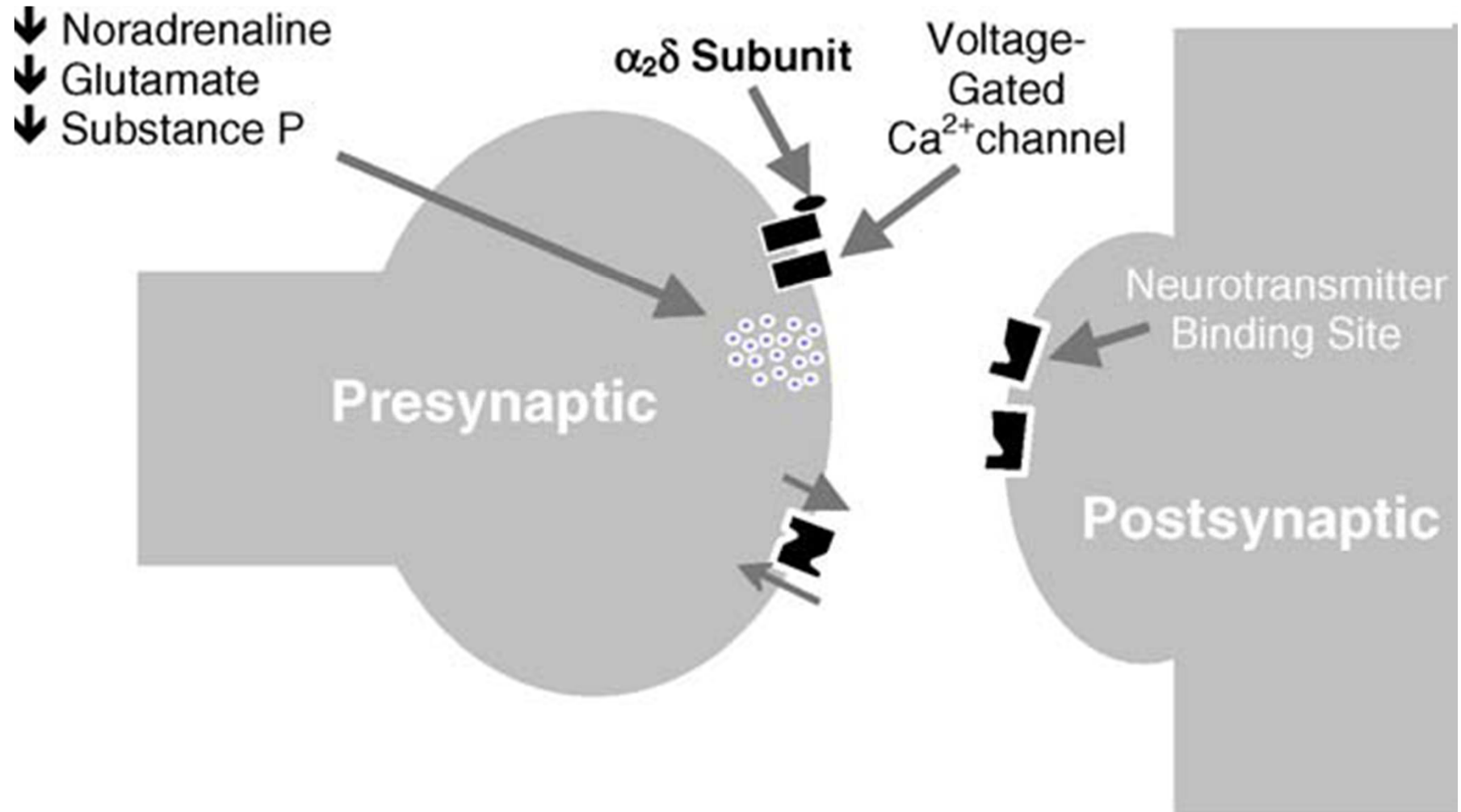
- 2 prises par jour
- 200 à 400 mg/j
- Effets indésirables:
 - Sensations vertigineuses
 - Diplopie
 - Si association inhibiteur canaux sodiques+++

LYRICA

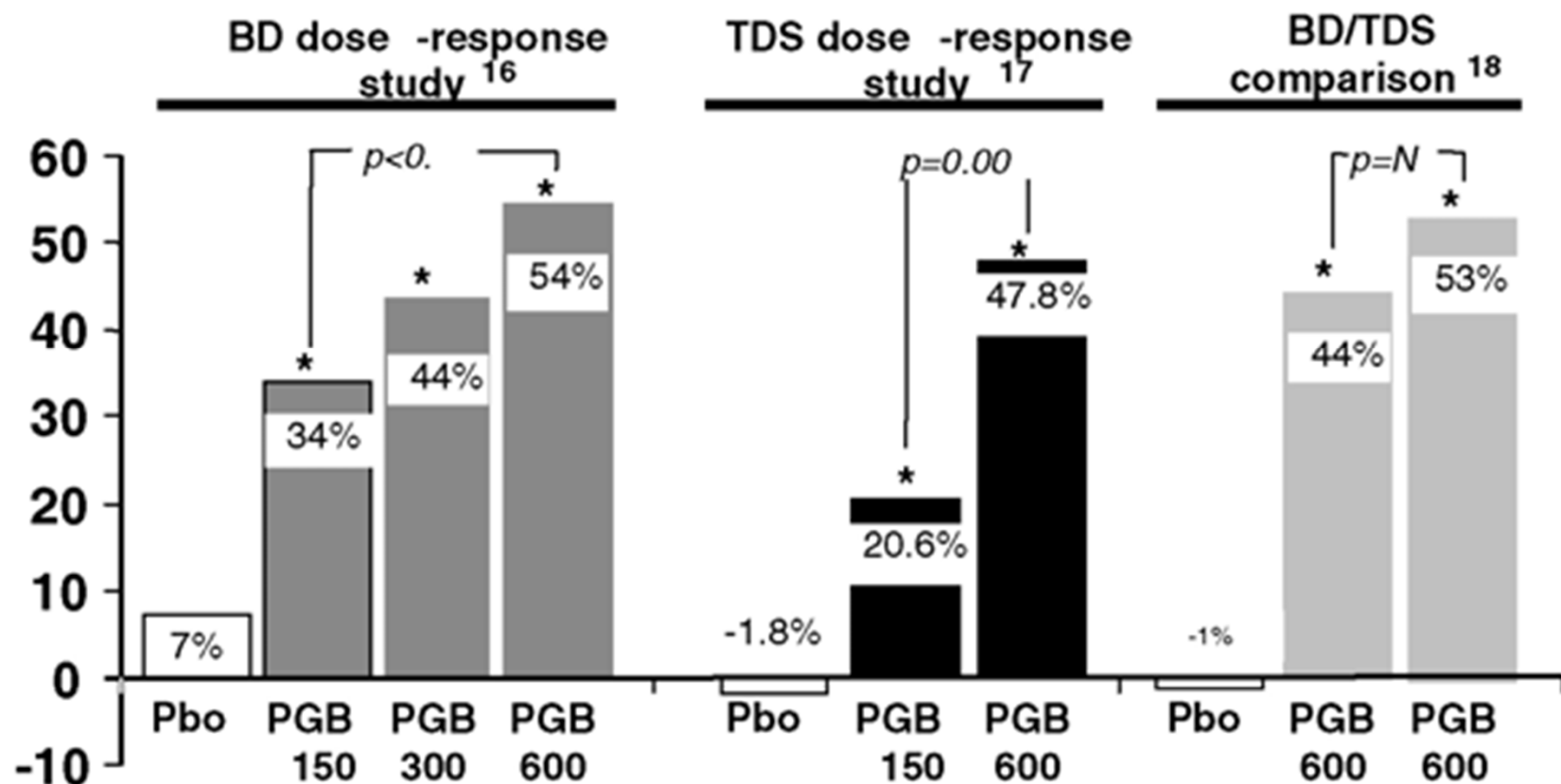
Pregabalin

- Agit sur la sous unité α_2 des canaux calciques pré synaptiques
- Effet indésirable principal: somnolence
- Surtout utilisé comme antalgique dans les douleurs neuropathiques
- Epilepsies nocturnes++

LYRICA (Pregabalin)



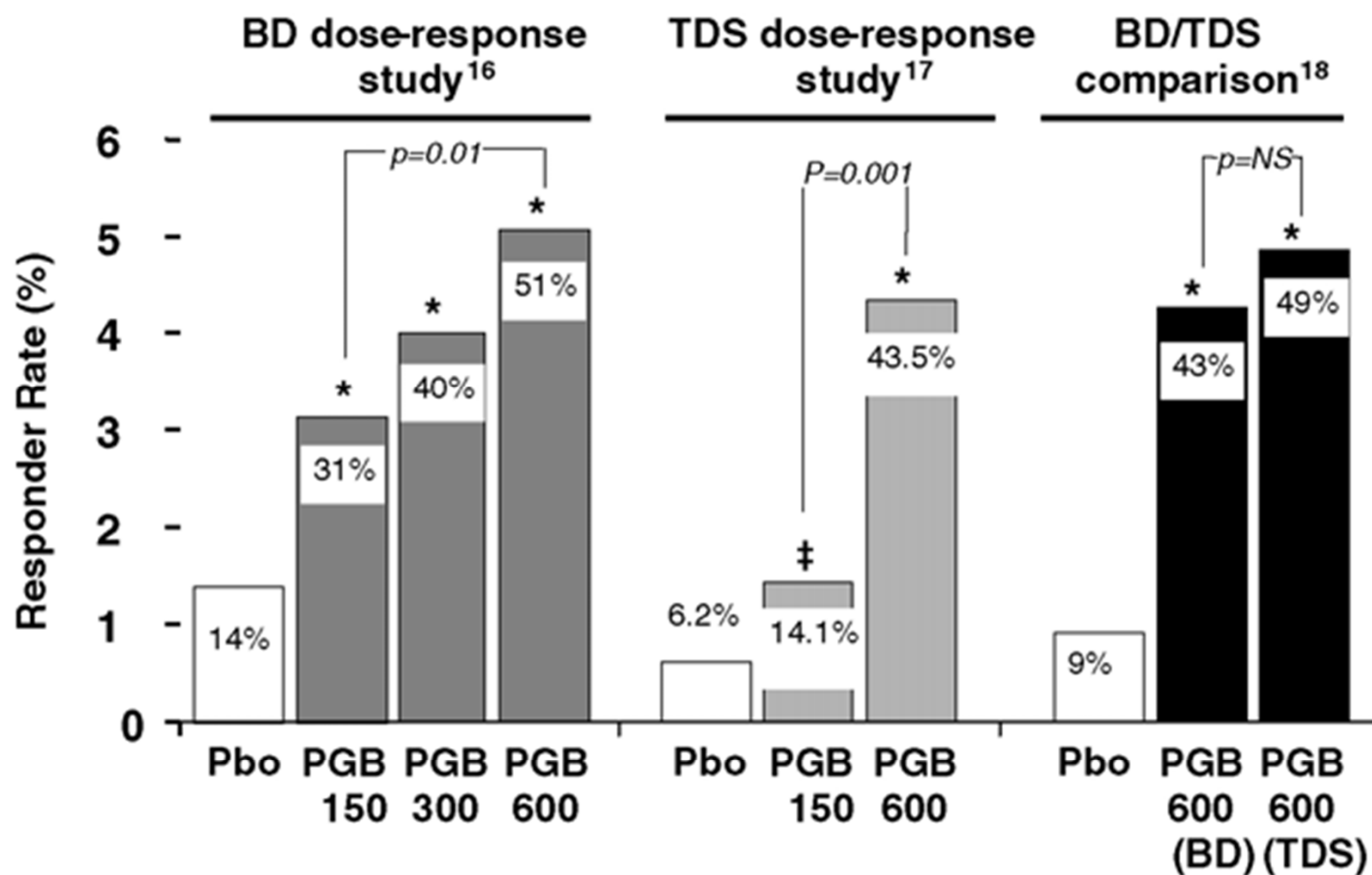
Seizure Reduction (%change/BL)



* $p = 0.0007$ vs placebo

** $p = 0.0001$ vs placebo

† back - transformed from RRatio



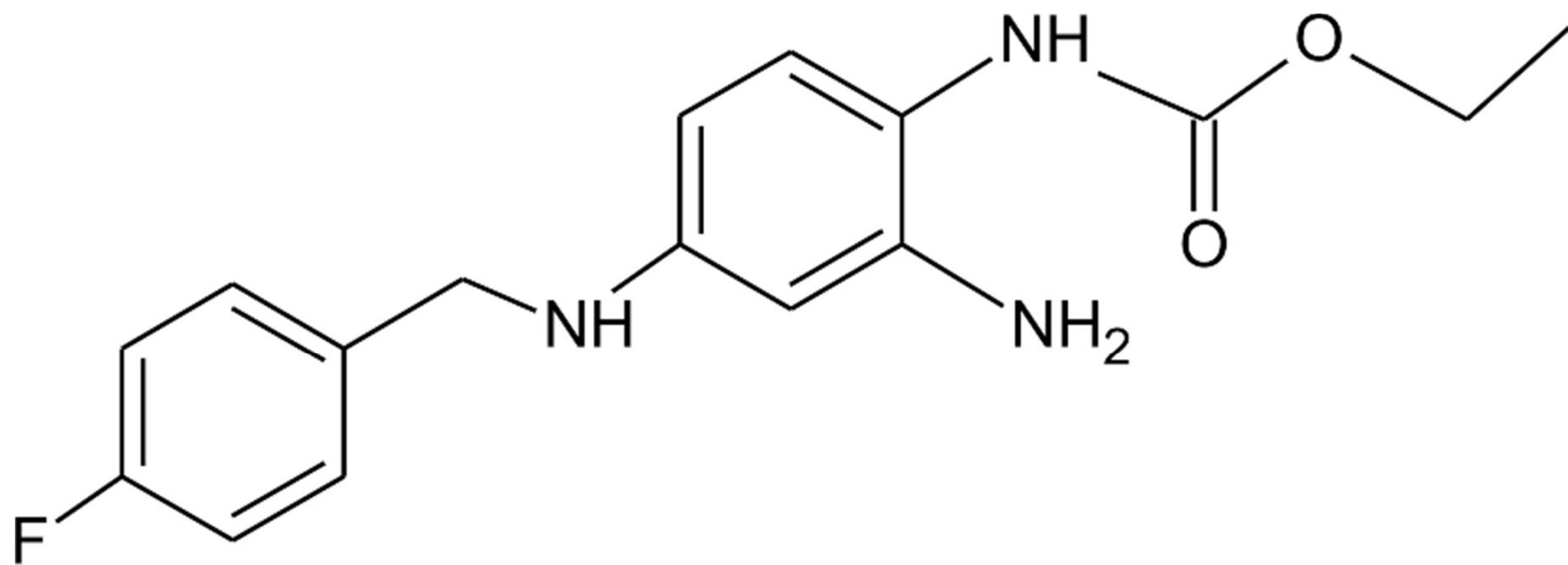
* $p = 0.006$ vs placebo

‡ $p = 0.087$ vs placebo

* $p = 0.001$ vs placebo

TROBALT

Retigabine



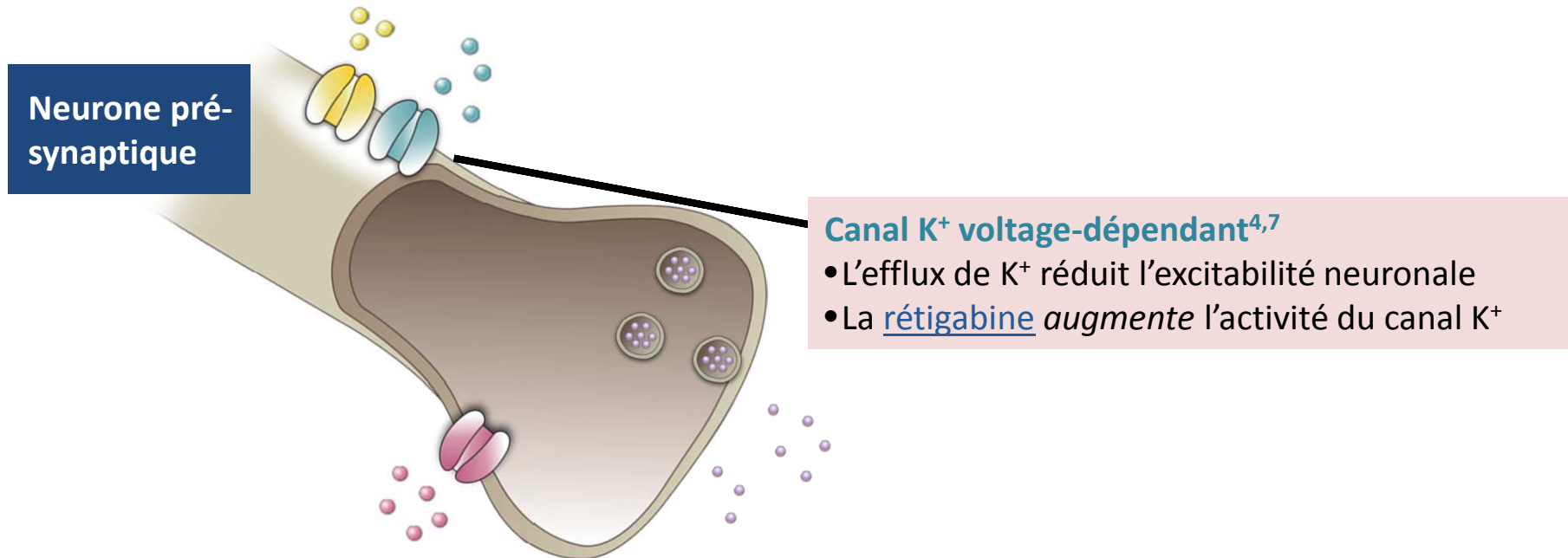
Retigabine

Médiation Glutamatergique:

Mécanisme 1 : Réduction de l'excitabilité pré-synaptique et libération des neurotransmetteurs



Excitabilité pré-synaptique



- Activateur canaux potassiques
- Stabilisation du potentiel de repos
- Dans épilepsie focale
- 28 à 56% de répondeurs
- $\frac{1}{2}$ vie: 6 à 10h
- Métabolisme hépatique et excrétion rénale

- 600 à 1200 mg/j en 3 prises
- Effets indésirables:
 - Hallucinations
 - Confusion
 - Augmentation QT
 - Somnolence
 - Prise de poids
 - Pbs rénaux et urinaires



hvc
human health care



Perampanel (Fycompa®) Mode d'action

Fycompa® est indiqué en association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les patients de **12 ans et plus**

(Instauration du traitement après l'échec d'au moins 2 monothérapies)¹

Fycompa®
perampanel

Le glutamate est le principal médiateur de la neurotransmission excitatrice rapide dans le SNC⁶

- Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur dans le SNC en particulier cortical⁶
 - Ses effets sont médiés via les récepteurs ionotropiques (canaux ioniques) et les récepteurs métabotropiques^{6,10}
- Les récepteurs ionotropiques médient la neurotransmission excitatrice rapide du glutamate au niveau des synapses^{10,11}
 - Trois types, tous activés par le glutamate :

AMPA : acide alpha-amino-3- hydroxy-5-méthylisoxazole-4-propionique

NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique

Kaïnate : acide kaïnique



Transmission Glutamatergique: Structure des récepteurs AMPA

- **Les récepteurs AMPA** se situent dans la membrane neuronale
 - Ils s'expriment dans l'ensemble du cerveau et de la moelle épinière
 - Ils s'expriment principalement en post-synaptique, sur les neurones primaires et les interneurones (on peut également les trouver en pré-synaptique)
- **Les récepteurs AMPA** (composés de 4 sous-unités) contiennent des **sites de liaison avec le glutamate** et intègrent un canal ionique
- La plupart des récepteurs AMPA permettent uniquement **l'influx de Na⁺**

Fycompa® (perampanel) est un antagoniste des récepteurs AMPA, sélectif et non compétitif

	Explication ^{19–20}
Antagoniste des récepteurs AMPA¹⁹	<ul style="list-style-type: none">• Il réduit la capacité d'activation des récepteurs AMPA (ou de tout autre agoniste des récepteurs AMPA) au glutamate
Antagoniste Sélectif¹⁹	<ul style="list-style-type: none">• Il se lie de façon sélective aux récepteurs AMPA• Il ne possède pas d'affinité significative avec les autres récepteurs au glutamate, ni avec d'autres récepteurs ou transporteurs
Antagoniste Non compétitif¹⁹	<ul style="list-style-type: none">• Il se lie aux récepteurs AMPA dans un site non compétitif<ul style="list-style-type: none">– Il <i>n'empêche pas</i> DIRECTEMENT le glutamate de se lier aux récepteurs dans le site principal de liaison avec le glutamate– Il <i>inhibe</i> INDIRECTEMENT (de manière non compétitive) la capacité d'activation des récepteurs du glutamate, en se liant aux récepteurs AMPA sur un site non compétitif distant du site principal

Fycompa® (Perampanel) : Pharmacocinétique

Absorption et distribution simples

Absorption

Rapidement et entièrement absorbé dans la voie gastro-intestinale²³

- C_{\max} ~1 h après l'administration (à jeun)²²
- L'alimentation réduit le C_{\max} mais pas l'étendue de l'absorption²³
- La biodisponibilité absolue est proche de 100 %
- Linéarité pharmacocinétique – l'augmentation des concentrations plasmatiques est directement proportionnelle à celle des doses administrées²³

Distribution

- La liaison de **Fycompa®** (perampanel) aux protéines plasmatiques est d'environ 95 %²³

Données issues de plusieurs études de phase I sur des volontaires sains

Fycompa®
perampanel

Fycompa® (Perampanel) : Pharmacocinétique

Métabolisation et élimination simples

Métabolisation

Fortement métabolisé, voie principale : CYP3A4 et/ou CYP3A5²³

- La vitesse de métabolisation étant lente, **Fycompa®** (perampanel) n'est pas sensible à l'inhibition du CYP3A, mais est sensible à la forte induction du CYP3A

Élimination

Presque entièrement éliminé par la métabolisation par le CYP3A²³

- Le $t_{1/2}$ moyen s'élève à 105 heures, réduit à 25 heures lorsqu'il est administré en combinaison avec la carbamazépine (inducteur puissant du CYP3A)²³
 - État d'équilibre atteint au 14^{ème} jour²²
 - ~70 % de la quantité administrée est excrétée dans les fèces, ~30 % dans l'urine²³

Médiation Glutamatergique:

Mécanisme 1 : Réduction de l'excitabilité pré-synaptique et libération des neurotransmetteurs⁴

Principaux modes d'action des MAE ciblant l'excitation et la libération des Neurotransmetteurs^{7,4} (les autres actions sont énumérées sous le tableau)

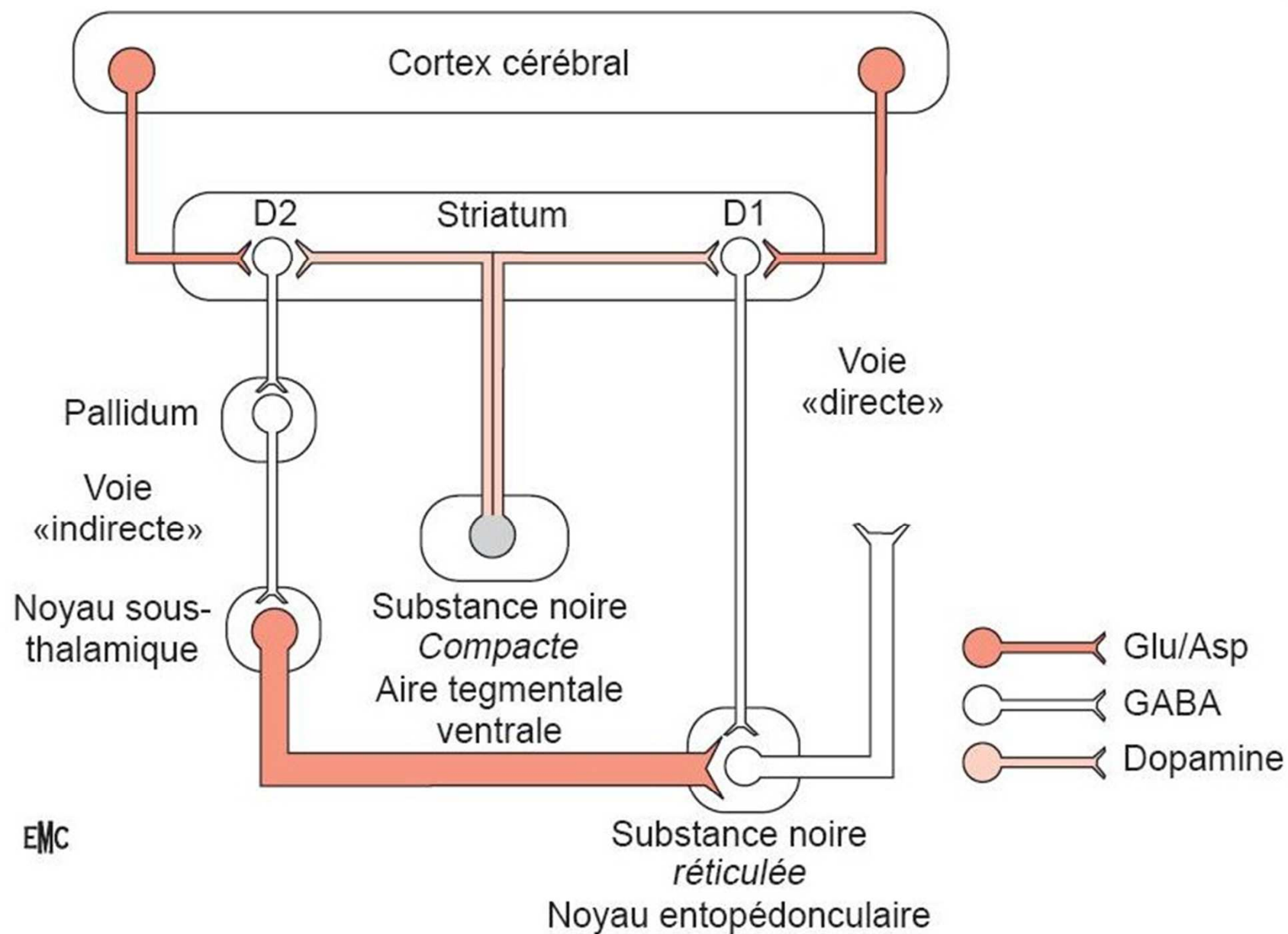
Mode d'action	Inhibition des canaux Na ⁺	Ouverture des canaux K ⁺	Inhibition des canaux Ca ²⁺	Autre	Mixte*
MAE	Carbamazépine Oxcarbazépine Lacosamide ^a Phénytoïne Lamotrigine Acétate d'eslicarbazépine Rufinamide	Rétigabine ⁸	Éthosuximide Prégabaline Gabapentine	Liaison à la SV2A Lévétiracétam Inhibition de l'anhydrase carbonique Acétazolamide ¹⁷	Felbamate Topiramate Zonisamide Valproate

^a Lente inactivation des canaux Na⁺; les autres inhibiteurs des canaux Na⁺ ciblent une inactivation rapide⁷

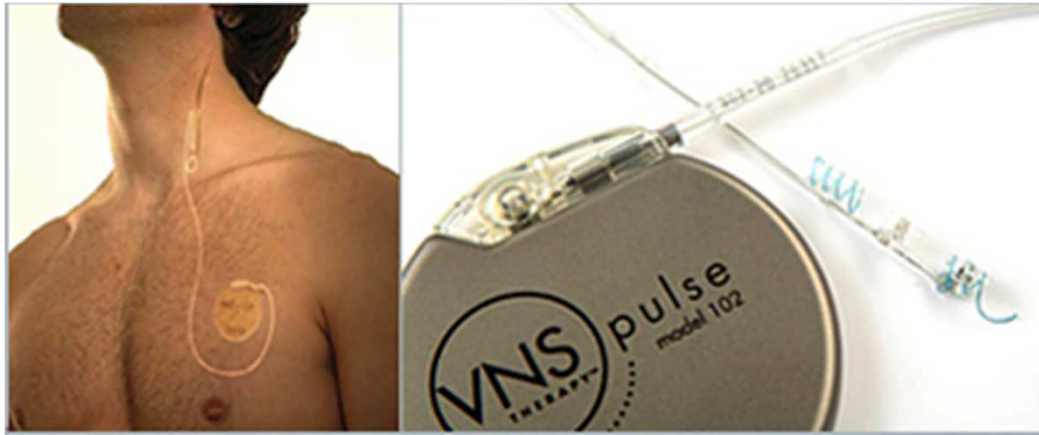
*Autres cibles *probables* (en plus de l'inhibition des canaux Na⁺) : felbamate : canaux Ca²⁺, récepteurs GABA et récepteurs NMDA ; topiramate : récepteurs GABA_A, récepteurs AMPA /kaïnate et canaux Ca²⁺ ; zonisamide : canaux Ca²⁺ de type T et GABA¹⁸ ; valproate : canaux Ca²⁺ et sa cible principale est la synthèse du GABA^{7,4}

Stimulation du nerf vague

- Le nerf vague projette sur le cortex
- Fibres efférentes font relais dans le tronc cérébral
- Stimulation intermittente:
 - activité antiépileptique
- Électrode enroulée autour du nerf vague gauche
- Reliée à un générateur implanté en sous cutané
 - Région sous claviculaire ou axillaire
- Indication: E pharmacorésistante non chirurgicale
- 50% de répondeurs
- Efficacité augmente avec le temps



6 Représentation schématique de l'organisation fonctionnelle des ganglions de la base [2]. L'épaisseur des différentes projections rend compte de leur activité de base.



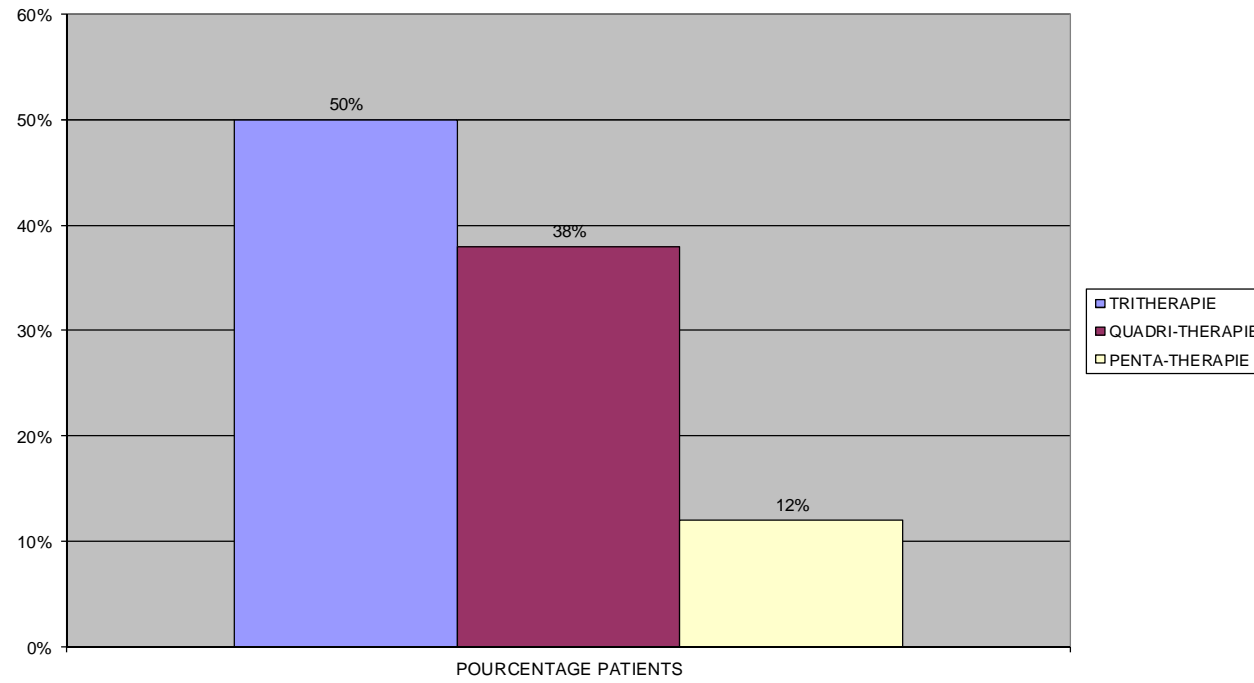
VNS à Béthune

résultats

Quelques chiffres...

- 26 patients
- Date d'implantation:
 - Décembre 2006 à septembre 2010
- Au moins un an de recul
- Au départ : les plus pharmaco-résistants
- Puis indication plus précoce

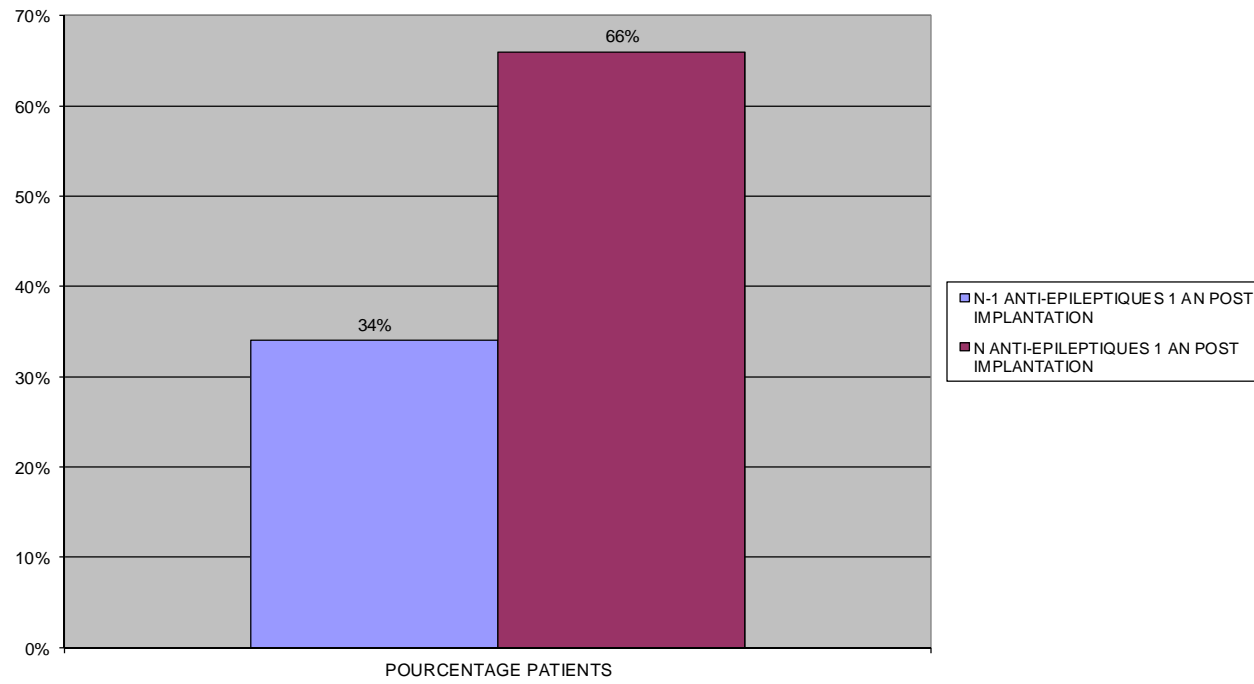
TRAITEMENTS ANTERIEURS



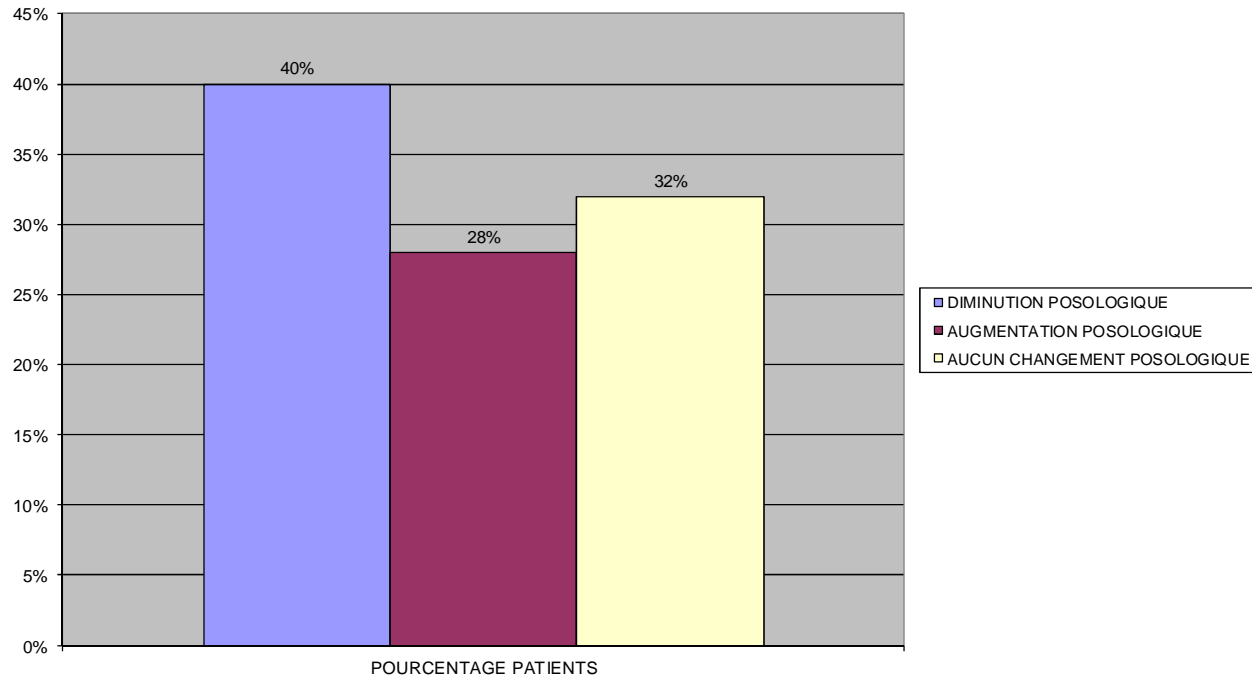
Après implantation



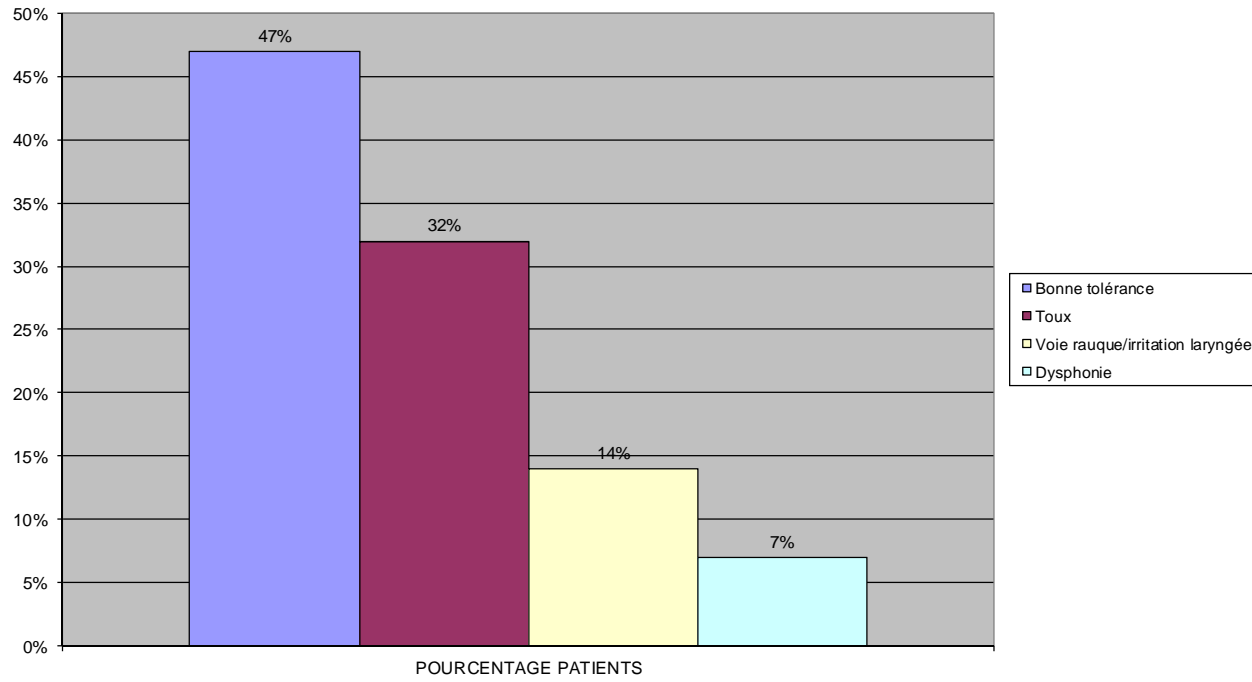
MEDICAMENTS 1



MEDICAMENTS 2



TOLERANCE



- Aucun problème opératoire
- Bonne tolérance générale
- 2 arrêts transitoires pour dyspnée
 - Remise en route ensuite sans pb
- Efficacité satisfaisante
 - Aussi bien que nouveaux médicaments
 - Moins de chutes et de crise TC
 - Lié probablement au mode d'action
 - Action sur mécanismes de contrôle à distance

- Pas de seizure free dans cette cohorte
- Mais...
 - Derniers patients:
 - Quasi disparition crises dans épilepsie absence réfractaire (2 patients)
- Y penser plus rapidement (cf nouvelle définition épilepsie pharmaco-résistante)
- Quand échec 2 bithérapies ou 1 trithérapie chez patients non neurochirurgicaux

CONCLUSIONS

- Apport des nouveaux antiépileptiques:
 - Meilleure tolérance
 - Mécanismes différents et complémentaires
 - Plus spécifiques pour certains (Inovelon)
 - Efficacité pas supérieure aux anciens

Comment faire mieux?

- Nouveaux médicaments
 - Dédiés à des cibles spécifiques
 - Dérivés plus actifs de médicaments existants
 - Brivaracetam/Levetiracetam
 - Eslicabazepine/oxcarbazepine
- Anticipation des crises
 - Traitement en aigu
 - pendant la phase de transition vers la crise
 - Quand signes prémonitoires

Comment faire mieux? (2)

- Médicaments spécifiquement actifs sur un seul type de récepteur ou de canal ionique défectueux
- Médicaments non affectés par les processus de refoulement (MDT) du cerveau vers le flux sanguin
- Traitements in situ
 - Nanoparticules
 - Cellules souches
 - Stimulation intracérébrale

Comment faire mieux? (3)

- Mieux comprendre les mécanismes d'apparition d'une épilepsie suite à une agression initiale
- Définir des facteurs prédictifs, EEG, cliniques, biologiques
- Prise en charge précoce des patients à risque
- Traitements préventifs pour éviter l'apparition d'une épilepsie
- Mieux vaut prévenir...

FIN

Merci de votre attention!