

Actualités de la prise en charge de l'épilepsie en Neuro-Oncologie



Charlotte Bronnimann

12 avril 2019

Devant une crise

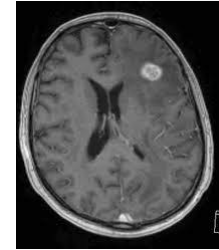
- Crise provoquée sans anomalie cérébrale

Correction de la cause +++
métabolique, thérapeutique...

Traitement antiépileptique
transitoire BZD +/- au long cours
uniquement si cause
incontrôlable

Abaissent le seuil épileptogène :
busulfan, 5-FU, cisplatine, MTX,
setrons, imipeneme

- Crise partielle
symptomatique



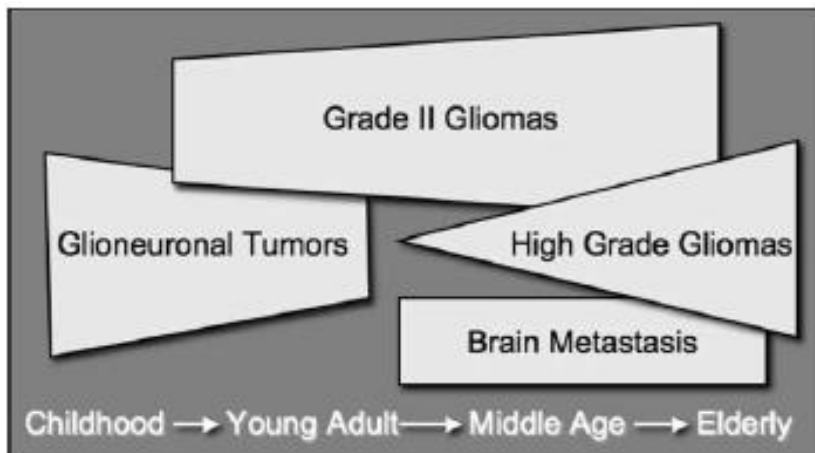
Risque de récurrence de crise ++ =
épilepsie

Traitement antiépileptique

Traitement spécifique (RTT, chir..)

+ éviction des facteurs favorisants
(règles hygiéno-diététiques, ttt)

Fréquence



Représentation schématique des incidences de l'épilepsie au cours des différents types de tumeurs cérébrales au cours des âges (avec une mention de l'incidence respective comme mode de révélation ou complication secondaire).

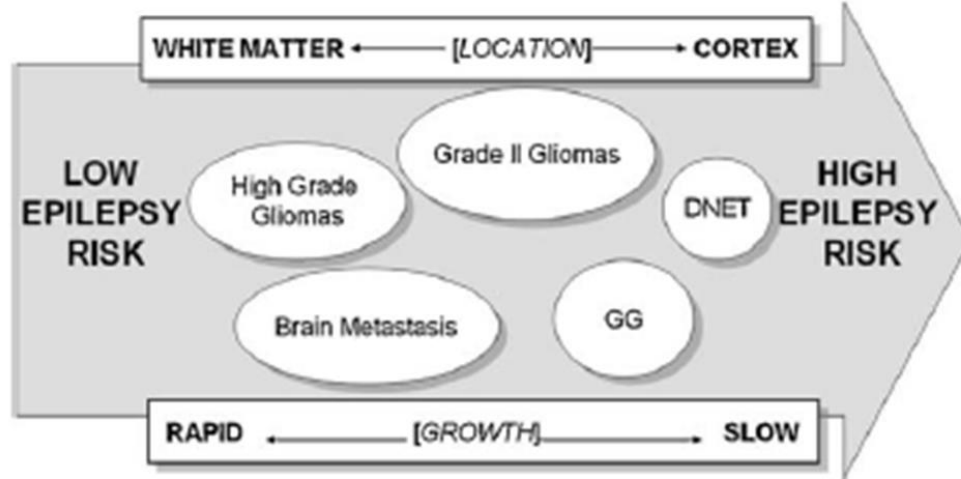


Fig. 2 – Risk of epilepsy relative to growth, location and type of brain tumor.

Évaluation du risque épileptique en fonction de la vitesse de croissance, de la localisation et du type de tumeur cérébrale.

Incidence de l'épilepsie en fonction du type de tumeur.

Type of Brain Tumor	Presenting sign (%)	Long-term incidence (%)
DNET	100	100
Ganglioglioma	60–80	80–90
Grade II Glioma	70–90	70–90
Glioblastoma multiforme	Rare	30–80
Metastasis	20	20–30
Meningiomas		30–60
Lymphomas	Rare	10

Indication : quand traiter ?

- Après une première crise ? (Marson et al. 2005)

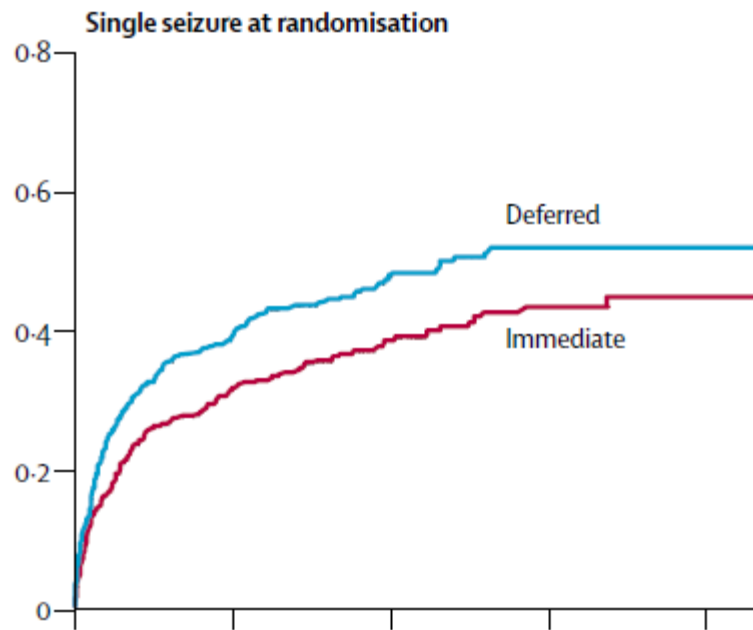


Figure 2: Cumulative proportion of patients with first seizure after randomisation, by treatment group and stratified by number of seizures reported at randomisation

Indication : quand traiter ?

- Après une première crise (Marson and al. 2005)
- Préventif ? (Glantz and al. 2000)

Table 3 Meta-analysis results of seizure incidence and seizure-free survival in level I trials

Reference	Seizure incidence OR* (95% CI)	Seizure-free survival OR† (95% CI)
Forsyth ¹⁶	0.82 (0.33–2.01)	1.17 (0.75–1.82)
Glantz ¹⁵	1.69 (0.61–4.63)	0.88 (0.54–1.46)
Franceschetti ⁶⁰	0.36 (0.07–1.76)	—‡
North ⁶¹	1.85 (0.56–6.12)	—‡
Meta-analysis	1.09 (0.63–1.89)	1.03 (0.74–1.44)

* Odds of a seizure in the anticonvulsant prophylaxis group relative to the no prophylaxis group.

† Odds of seizure or death in the anticonvulsant prophylaxis group relative to the no prophylaxis group based on the logrank analysis of seizure-free survival.

‡ Data unavailable for two studies.

OR = odds ratio; CI = confidence interval.

Indication : qui traiter ?

- Après une première crise (Marson et al. 2005)
- Prophylactique ? Non (Glantz and al. 2005)
- Et en péri-opératoire ? Études contradictoires...
 - Recommandation ANOCEF : si AE, durée 1 à 4 semaines
 - Recommandation AAN 2000: « arrêt au décours de la chirurgie »
 - réseau cancérologie aquitaine : « adaptée à chaque patient »

Quels médicaments ? Interactions

Traitements inducteurs
Carbamazepine, phénobarbital, phénytoïne,
oxcarbazépine, topiramate (> 200 mg)



Stimulation
Cytochrome P450
+ epoxide hydrolase
+ uridine diphosphate glucuronyl transferase



↘ concentration des drogues
à métabolisme hépatique

AE et chimiothérapie

AE inducteurs



↘ Efficacité des antinéoplasiques métabolisés par le foie
Camptothécine, cyclophosphamide, méthotrexate, taxanes,
thiotépa, vinca-alcaloïdes, nitrosourés

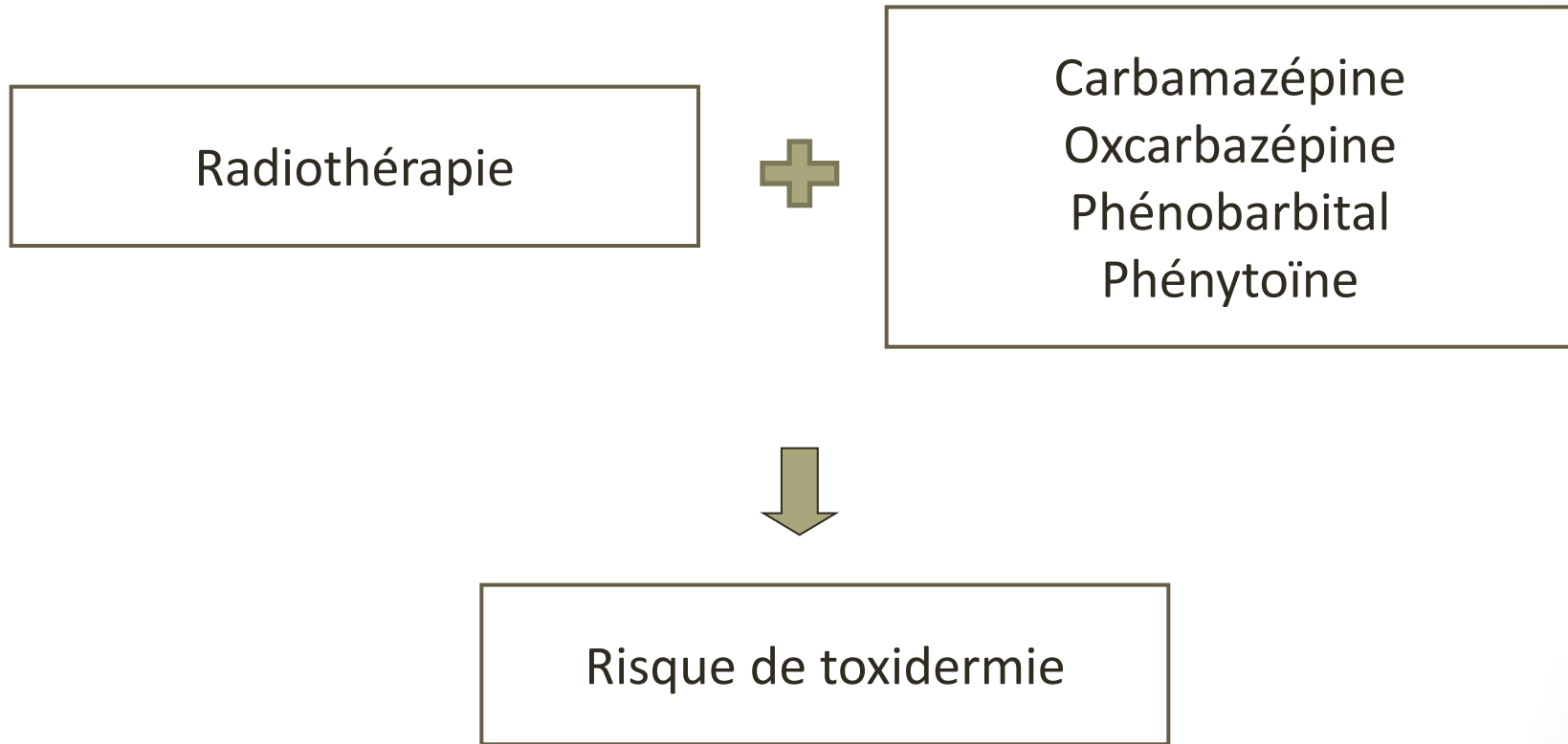


↘ Potentielle de la survie
Facteurs de non inclusion fréquent
des essais thérapeutiques

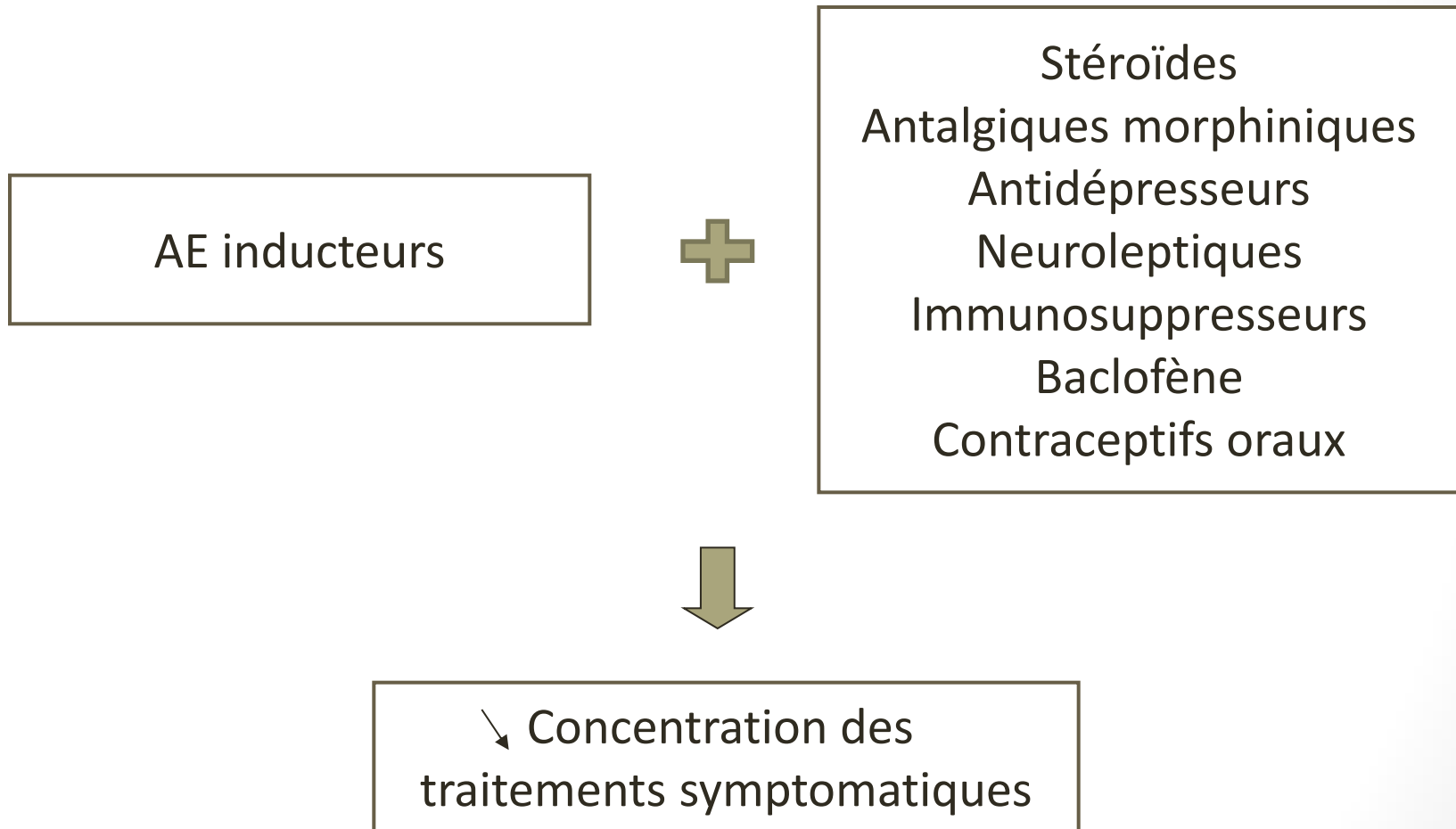
Traitements inhibiteurs

- Valproate -> CYP 2C9
- Toxicité hématologique propre
(Thrombopénie et thrombopathie)
- Association avec chimiothérapie -> x3 toxicité hématologique
-> nitrosourées – étoposide – platine
- Intérêt oncologique propre?

AE et radiothérapie



AE et traitements symptomatiques





Comment traïter ?

Le médicament idéal



- Efficace dans l'épilepsie partielle symptomatique
- Dose thérapeutique rapidement atteinte
- 1 dose quotidienne
- Non sédatif
- Sans interaction avec chimio/radiothérapie/ttt symptomatiques
- Peu ou pas d'effets indésirables
- Per os et injectable

AMPA receptor antagonist perampanel affects glioblastoma cell growth and glutamate release *in vitro*

Falko Lange ^{1,2*}, Konrad WeBlau¹, Katrin Porath¹, Julia Hörnschemeyer¹, Carina Bergner³, Bernd Joachim Krause^{2,3}, Christina Susanne Mullins ⁴, Michael Linnebacher⁴, Rüdiger Köhling^{1,2‡}, Timo Kirschstein^{1,2‡}

1 Oscar-Langendorff-Institute of Physiology, Rostock University Medical Center, Rostock, Germany, 2 Center for Transdisciplinary Neurosciences Rostock, University of Rostock, Rostock, Germany, 3 Department of Nuclear Medicine, Rostock University Medical Center, Rostock, Germany, 4 Department of Surgery, Rostock University Medical Center, Rostock, Germany

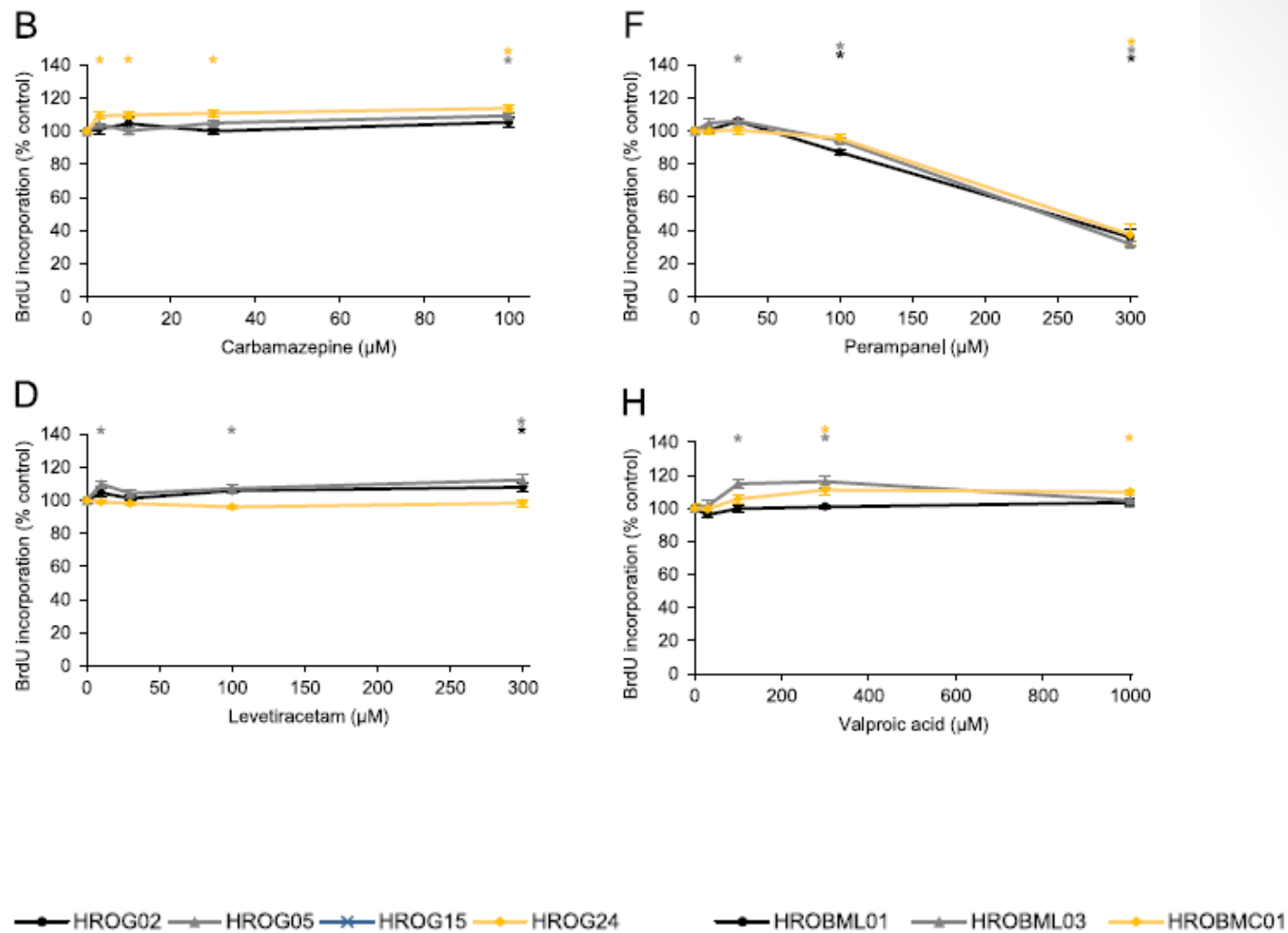


Fig 1. Effects of anticonvulsants on DNA synthesis of glioblastoma and brain metastasis low passage cell lines. Glioblastoma cells (HROG02, HROG05, HROG15, HROG24) and brain metastasis cells (HROBML01, HROBML03 and HROBMC01) growing in 96-well half-area microplates were treated with (A, B) carbamazepine, (C, D) levetiracetam, (E, F) perampanel or (G, H) valproic acid as indicated for 48 h, before DNA synthesis was assessed with the BrdU incorporation assay. One hundred percent BrdU incorporation corresponds to cells cultured without anticonvulsant. Data are presented as mean \pm SEM ($n \geq 12$ separate cultures); * $p < 0.05$ versus control cultures (Kruskal-Wallis test with post hoc Dunn's test).

Perampanel in patients with brain tumor-related epilepsy in real-life clinical practice: a retrospective analysis

Marta Maschio, Giada Pauletto, Alessia Zarabla, Andrea Maialetti, Tamara Lus, Veronica Villani, Alessandra Fabi, Tatiana Koudriavtseva & Diana Giannarelli

To cite this article: Marta Maschio, Giada Pauletto, Alessia Zarabla, Andrea Maialetti, Tamara Lus, Veronica Villani, Alessandra Fabi, Tatiana Koudriavtseva & Diana Giannarelli (2018): Perampanel in patients with brain tumor-related epilepsy in real-life clinical practice: a retrospective analysis, International Journal of Neuroscience, DOI: [10.1080/00207454.2018.1555160](https://doi.org/10.1080/00207454.2018.1555160)

Suggère une efficacité antiépileptique

Pas assez de patients pour une éventuelle action anti-tumorale

Curr Pharm Des. 2017;23(42):6464-6487. doi: 10.2174/1381612823666171027130003.


Seizures and Anticonvulsants in Brain Tumours: Frequency, Mechanisms and Anti-Epileptic Management.

Vecht C¹, Royer-Perron L¹, Houillier C¹, Huberfeld G^{2,3,4}.

Levetiracetam followed by lacosamide or valproic acid are the agents of choice. Both can be combined with levetiracetam in case monotherapy is inactive or produces side-effects. Lamotrigine, perampanel, zonisamide or clobazam are other good choices.

En pratique

Privilégier les médicaments
non inducteurs :



Levetiracetam ou Lacosamide
Valproate (thymo-régulateur)
Lamotrigine (thymo-régulateur)
Perampanel (association)
Zonisamide
Gabapentine (sujets âgés)
Prégabaline (dlrs neuropathiques associées)
Topiramate (<200mg) si surpoids

Pas de bithérapie « type »
Eviter :
Zonizamide + topiramate (lithiase)
Gabapentine + prégabaline (même mécanisme d'action)

Début par une monothérapie dose minimale recommandée
(carnet de crise)



Réponse favorable
Bonne tolérance



Réponse favorable
Mauvaise tolérance



Réponse défavorable
(persistance de crises)



Poursuite du
traitement



Adaptation posologique /
changer de monothérapie



- 1) ↗ Des doses
Jusqu'à dose maximum tolérée
- 2) Bithérapie
+/- allègement secondaire

Savoir tolérer la persistance de certaines crises

Et la pharmaco-résistance ?



- Vraiment? (pseudo-crises non exceptionnelles, surtout si bénéfice secondaire)
- Chimiothérapie ?
- Radiothérapie ?
- Chirurgie ?
- Stimulation du nerf vague ?
- Penser surtout à orienter le patient vers un centre épileptologique (Pellegrin à Bordeaux) +++

Et la pharmaco-résistance ?

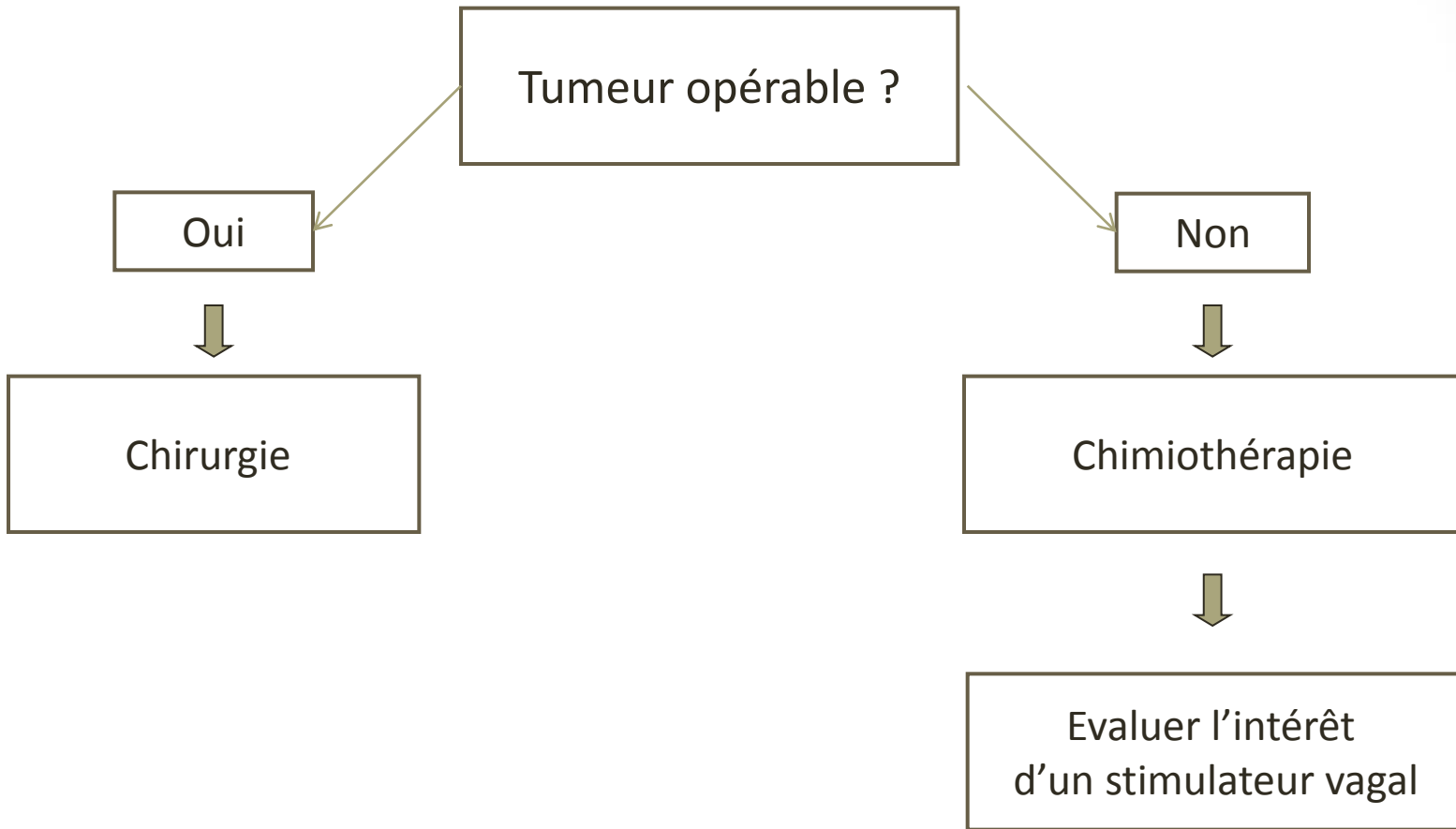
ARTICLE

Epilepsy and insular Grade II gliomas: an interdisciplinary point of view from a retrospective monocentric series of 46 cases

Luc Taillandier, M.D., Ph.D.¹, and Hugues Duffau, M.D., Ph.D.^{2,3}

- Contrôle de l'épilepsie :
 - AED seul : 30% des patients ont diminué la fréquence des crises
 - Après TMZ 1ere ligne, 100% patients améliorés
 - Après seconde ligne de chimio : 90% d'amélioration
 - Après RT : 1 patient = NS
 - Après chirurgie 1ere ligne, 90% d'amélioration
 - Après chirurgie 2eme ligne, 80% d'amélioration

Et la pharmaco-résistance ?



Arrêt du traitement pour une épilepsie contrôlée ?



AED **discontinuation** may be **dangerous** for **seizure-free patients**.

Schmidt D.

J Neural Transm. 2011 Feb;118(2):183-6. doi: 10.1007/s00702-010-0527-z. Epub 2010 Dec 17. Review.
PMID: 21165660 [PubMed - indexed for MEDLINE]

AED **discontinuation** may not be **dangerous** in **seizure-free patients**.

Beghi E.

J Neural Transm. 2011 Feb;118(2):187-91. doi: 10.1007/s00702-010-0528-y. Epub 2010 Dec 16. Review.
PMID: 21161298 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Arrêt du traitement pour une épilepsie contrôlée ?

- Intérêt d'arrêter le traitement AE :
 - Effets secondaires (cognitifs, ostéoporose, tératogénicité..)
- Risques :
 - Crises à l'arrêt du traitement (1/3) (Campfield, 2008)
 - Difficulté d'équilibration après réinstauration dans ¼ des cas (Schmidt, 2011)

Rares situations d'arrêt, simplification thérapeutique

- Si tumeur bas grade opérée en résection complète
=> arrêt après un an sans crise possible avec décroissance progressive

Spécificités de la phase palliative

- 13% des patients en phase palliative présentent une crise++
- Mêmes règles mais choix de l'antiépileptique selon la voie d'administration :
- Penser Keppra / Vimpat / benzodiazépines :
voie sous-cutanée ?



ADMINISTRATION du LEVETIRACTAM par voie SOUS CUTANEE en situation palliative à DOMICILE

Dr Pauline MONNIER

Médecin coordinateur EMSP L'Estey-Mutualité

Continuous subcutaneous levetiracetam in the management of seizures at the end of life: a case report

GEOFFREY HOWARD WELLS¹, LOUISE D. MASON¹, EMMA FOREMAN², JOHN CHAMBERS³

J Pain Symptom Manage. 2013 May;45(5):e7-8. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2013.01.006. Epub 2013 Mar 25.

Repeated use of subcutaneous levetiracetam in a palliative care patient.

López-Saca JM, Vaquero J, Larumbe A, Urdíroz J, Centeno C.

Continuous Subcutaneous Use of Levetiracetam: A Retrospective Review of Tolerability and Clinical Effects

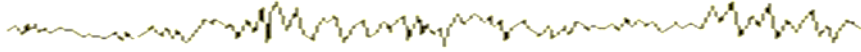
Constanze Rémi, Stefan Lorenzl, Birgit Vyhnalek, Karin Rastorfer, and Berend Feddersen

**Administration de lévétiracétam
par voie
sous-cutanée en gériatrie**



***Subcutaneous administration of
levetiracetam in geriatrics***

Conclusion



- 1 crise + 1 tumeur = 1 épilepsie = 1 traitement
- Pas de crise = pas de traitement
- Quel médicament antiépileptique : non inducteur
- Penser dans la pharmaco-résistance : centre épileptologique spécialisé

Merci de votre
attention