

Académie d'Orléans –Tours  
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2016

N°63

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Maurousset Aude  
Née le 10/10/1988 à Châteauroux

Présentée et soutenue publiquement le 08 juillet 2016

**ETUDE RETROSPECTIVE CHEZ 101 PATIENTS SOUS PERAMPANEL  
DANS L'EPILEPSIE PHARMACORESISTANTE**

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur De Toffol

Membres du jury : Monsieur le Professeur Corcia  
Madame le Professeur Hommet  
Madame le Docteur Limousin  
Monsieur le Docteur Biberon

# Résumé en Français

## INTRODUCTION :

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du Perampanel (PER), le premier antagoniste non compétitif des récepteurs AMPA, chez des patients ayant une épilepsie pharmacorésistante sévère avec une attention particulière pour les patients ayant un retard mental et/ou des comorbidités psychiatriques.

## METHODES :

Nous avons étudié de manière rétrospective les données des patients qui ont débuté entre le 1<sup>er</sup> mai 2014 et le 3 juin 2015 un traitement par PER au centre tertiaire du CHU de Tours.

## RESULTATS :

Cent-un patients ont été inclus (âge moyen de 41.2 ans, 37.6% ayant un retard et 49.5% ayant des comorbidités psychiatriques). La durée de rétention moyenne du PER était de 8.1 mois (allant de 14 jours à 17 mois). A l'évaluation finale, 41.6% étaient répondeurs avec une diminution de plus de 50% de la fréquence des crises et 7 patients (6.9%) étaient libres de crise.

Soixante-trois patients (62.4%) ont présenté des effets secondaires. Les plus fréquents étaient : irritabilité, asthénie, agressivité et sédation. L'efficacité, le taux de rétention et la tolérance étaient relativement similaires entre les patients avec retard mental et/ou comorbidités psychiatriques et ceux n'en ayant pas.

## CONCLUSION :

Les patients étaient répondeurs dans plus d'un tiers des cas. L'efficacité et la tolérance semblent similaires dans les sous-groupes de patients avec retard mental et/ou comorbidités psychiatriques. Le taux d'effets secondaires psychiatriques était néanmoins élevé dans notre étude. Les patients, les soignants et les familles doivent être informés des potentiels troubles psychiatriques pouvant émerger sous PER.

# Résumé en anglais

## INTRODUCTION :

The objective of this study was to evaluate the effectiveness and safety of PER, new first-in-class non-competitive AMPA antagonist, in patients with severe refractory epilepsy with a particular focus on patients with learning disability and/or psychiatric comorbidity.

## METHODS :

We pooled retrospective data from adult patients with refractory epilepsy, prescribed Perampanel from a tertiary center in Tours between 1<sup>st</sup> May 2014 and 3<sup>rd</sup> June 2015.

RESULTS : One hundred and one patients were included (mean age 41.2 years, 37.6% with learning disability and 49.5% with psychiatric comorbidity). Mean retention time was 8.1 months (range: 14 days to 17 months). On final evaluation, a >50% reduction in seizure frequency was reached in 41.6% of patients and 7 patients (6.9%) became seizure free.

Sixty-three patients (62.4%) experienced adverse effects. The most common adverse effects were irritability, asthenia, aggression and sedation. Efficacy, retention and safety were equally similar in patients with learning disability and/or psychiatric comorbidity as for those without.

## CONCLUSION :

Patients were responders in more than one-third of cases. Safety and effectiveness seems similar in the subgroup of these patients with learning disability and/or with psychiatric comorbidity. However the rate of psychiatric side effects is high in your study. Patients, caregivers, and families should be informed of potential psychiatric/behavioral risks associated with taking PER.

**MOTS CLES :**

- Perampanel
- Expérience clinique
- Efficacité
- Tolérance
- Taux de rétention
- Retard mental
- Comorbidités psychiatriques

**KEY WORDS :**

- Perampanel
- Clinical experience
- Efficacy
- Safety
- Retention rate
- Learning disability
- Psychiatric comorbidity



**UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS**  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

**Professeur Patrice DIOT**

**VICE-DOYEN**

**Professeur Henri MARRET**

**ASSESEURS**

**Professeur Denis ANGOULVANT, Pédagogie**  
**Professeur Mathias BUCHLER, Relations internationales**  
**Professeur Hubert LARDY, Moyens – relations avec l'Université**  
**Professeur Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, Médecine générale**  
**Professeur François MAILLOT, Formation Médicale Continue**  
**Professeur Philippe ROINGEARD, Recherche**

**SECRETAIRE GENERALE**

**Madame Fanny BOBLETER**

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

**Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966**  
*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*  
**Professeur Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972**  
**Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994**  
**Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004**  
**Professeur Dominique PERROTIN – 2004-2014**

**PROFESSEURS EMERITES**

**Professeur Alain AUTRET**  
**Professeur Catherine BARTHELEMY**  
**Professeur Jean-Claude BESNARD**  
**Professeur Philippe BOUGNOUX**  
**Professeur Patrick CHOUTET**  
**Professeur Etienne DANQUECHIN-DORVAL**  
**Professeur Guy GINIES**  
**Professeur Olivier LE FLOCH**  
**Professeur Etienne LEMARIE**  
**Professeur Chantal MAURAGE**  
**Professeur Léandre POURCELOT**  
**Professeur Michel ROBERT**  
**Professeur Jean-Claude ROLLAND**

**PROFESSEURS HONORAIRES**

**P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU**  
**– C. BERGER – P. BEÜTTER – C. BINET – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L.**  
**CASTELLANI – B. CHARBONNIER – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – B. GRENIER – A.**  
**GOUAZE – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J.**  
**LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – G. LEROY – Y. LHUINTRE – M. MARCHAND – C.**  
**MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – P. RAYNAUD**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel .....	Radiologie et imagerie médicale
	ANDRES Christian .....	Biochimie et biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis .....	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe .....	Biophysique et médecine nucléaire
	AUPART Michel .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique .....	Cardiologie
	BALLON Nicolas .....	Psychiatrie ; addictologie
Mme	BARILLOT Isabelle .....	Cancérologie ; radiothérapie
MM.	BARON Christophe .....	Immunologie
	BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
	BODY Gilles .....	Gynécologie et obstétrique
	BONNARD Christian .....	Chirurgie infantile
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique .....	Physiologie
MM.	BRILHAULT Jean .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent .....	Radiologie et imagerie médicale
	BRUYERE Franck .....	Urologie
	BUCHLER Matthias .....	Néphrologie
	CALAIS Gilles .....	Cancérologie, radiothérapie
	CAMUS Vincent .....	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques .....	Parasitologie, mycologie
	CHANTEPIE Alain .....	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe .....	Hématologie, transfusion
	CONSTANS Thierry .....	Médecine interne, gériatrie
	CORCIA Philippe .....	Neurologie
	COSNAY Pierre .....	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe .....	Radiologie et imagerie médicale
	COUET Charles .....	Nutrition
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc .....	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand .....	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François .....	Thérapeutique
	DESTRIEUX Christophe .....	Anatomie
	DIOT Patrice .....	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague .....	Anatomie & cytologie pathologiques
	DUCLUZEAU Pierre-Henri .....	Médecine interne, nutrition
	DUMONT Pascal .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam .....	Psychiatrie adultes
	EHRMANN Stephan .....	Réanimation d'urgence
	FAUCHIER Laurent .....	Cardiologie
	FAVARD Luc .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard .....	Médecine physique et de réadaptation
	FRANCOIS Patrick .....	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle .....	Anatomie & cytologie pathologiques
	FUSCIARDI Jacques .....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ;
médecine d'urgence		
	GAILLARD Philippe .....	Psychiatrie d'adultes
	GOGA Dominique .....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	GOUDEAU Alain .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe .....	Rhumatologie
	GRUEL Yves .....	Hématologie, transfusion
	GUERIF Fabrice .....	Biologie et médecine du développement et de la
reproduction		
	GUILMOT Jean-Louis .....	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
	GUYETANT Serge .....	Anatomie et cytologie pathologiques
	GYAN Emmanuel .....	Hématologie, transfusion
	HAILLOT Olivier .....	Urologie
	HALIMI Jean-Michel .....	Thérapeutique

	HANKARD Régis.....	Pédiatrie
	HERAULT Olivier .....	Hématologie, transfusion
	HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline .....	Médecine interne, gériatrie
MM.	HUTEN Noël.....	Chirurgie générale
	LABARTHE François.....	Pédiatrie
	LAFFON Marc .....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
	LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
	LAURE Boris .....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	LEBRANCHU	
Yvon	Immunologie.....	MMUNOLOGIE
	LECOMTE Thierry .....	Gastroentérologie, hépatologie
	LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
	LINASSIER Claude .....	Cancérologie, radiothérapie
	LORETTE Gérard.....	Dermato-vénéréologie
	MACHET Laurent .....	Dermato-vénéréologie
	MAILLOT François .....	Médecine interne, gériatrie
	MARCHAND-ADAM Sylvain .....	Pneumologie
	MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
Mme	MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MM.	MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain .....	Oto-rhino-laryngologie
Mme	MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MM.	MULLEMAN Denis .....	Rhumatologie
	ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
	PAGES Jean-Christophe.....	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique.....	Réanimation médical, médecine d'urgence
	PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean .....	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	REMERAND Francis .....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
	ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique .....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
	RUSCH Emmanuel .....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
	SALAME Ephrem .....	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria .....	Biophysique et médecine nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique .....	Radiologie et imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick.....	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
	VELUT Stéphane .....	Anatomie
	VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
	WATIER Hervé.....	Immunologie

---

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	LEBEAU Jean-Pierre
Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

---

## PROFESSEURS ASSOCIES

MM. .... MALLET Donatien Soins palliatifs  
 POTIER Alain ..... Médecine Générale  
 ROBERT Jean ..... Médecine Générale

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ANGOULVANT Théodora ..... Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique  
 M. BAKHOS David ..... Physiologie  
 Mme BERNARD-BRUNET Anne ..... Cardiologie  
 M. BERTRAND Philippe ..... Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication  
 Mme BLANCHARD Emmanuelle ..... Biologie cellulaire  
 BLASCO Hélène ..... Biochimie et biologie moléculaire  
 M. BOISSINOT Éric ..... Physiologie  
 Mme CAILLE Agnès ..... Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication  
 M. DESOUBEUX Guillaume ..... Parasitologie et mycologie  
 Mmes DOMELIER Anne-Sophie ..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière  
 DUFOUR Diane ..... Biophysique et médecine nucléaire  
 FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie ..... Anatomie et cytologie pathologiques  
 M. GATAULT Philippe ..... Néphrologie  
 Mmes GAUDY-GRAFFIN Catherine ..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière  
 GOUILLEUX Valérie ..... Immunologie  
 GUILLON-GRAMMATICO Leslie ..... Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication  
 MM. HOARAU Cyrille ..... Immunologie  
 HOURIOUX Christophe ..... Biologie cellulaire  
 Mmes LARTIGUE Marie-Frédérique ..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière  
 LE GUELLEC Chantal ..... Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique  
 MACHET Marie-Christine ..... Anatomie et cytologie pathologiques  
 MM. PIVER Eric ..... Biochimie et biologie moléculaire  
 ROUMY Jérôme ..... Biophysique et médecine nucléaire  
 PLANTIER Laurent ..... Physiologie  
 Mme SAINT-MARTIN Pauline ..... Médecine légale et droit de la santé  
 MM. SAMIMI Mahtab ..... Dermatologie-vénérologie  
 TERNANT David ..... Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique

## MAITRES DE CONFERENCES

Mmes AGUILLON-HERNANDEZ Nadia ..... Neurosciences  
 ESNARD Annick ..... Biologie cellulaire  
 M. LEMOINE Maël ..... Philosophie  
 Mme MONJAUZE Cécile ..... Sciences du langage - orthophonie  
 M. PATIENT Romuald ..... Biologie cellulaire  
 Mme RENOUX-JACQUET Cécile ..... Médecine Générale

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M. IVANES Fabrice ..... Cardiologie

## CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

M. BOUAKAZ Ayache ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM

930		
Mmes	BRUNEAU Nicole .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	CHALON Sylvie .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM
930		
MM.	CHARBONNEAU Michel .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	COURTY Yves .....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
	GAUDRAY Patrick .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GILOT Philippe .....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
	GOUILLEUX Fabrice .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	GRANDIN Nathalie .....	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	HEUZE-VOURCH Nathalie .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM
1100		
MM.	KORKMAZ Brice .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
	LAUMONNIER Frédéric .....	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
	LE PAPE Alain .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
Mme	MARTINEAU Joëlle .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	MAZURIER Frédéric .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
	MEUNIER Jean-Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
	RAOUL William .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
Mme	RIO Pascale .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM
1069		
M.	SI TAHAR Mustapha .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM
1100		

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT

---

### *Pour l'Ecole d'Orthophonie*

Mme	DELORE Claire .....	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie .....	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl .....	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle .....	Orthophoniste

### *Pour l'Ecole d'Orthoptie*

Mme	LALA Emmanuelle .....	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel .....	Praticien Hospitalier

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**



En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons,  
mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe,  
ma langue taira les secrets qui me seront confiés  
et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs  
ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert d'opprobre  
et méprisé de mes confrères  
si j'y manque.

## A mes maîtres, membres du jury

### Monsieur le Pr de Toffol :

Je vous remercie de me faire l'honneur d'avoir accepté de diriger ce travail et de présider ce jury. Pour l'exemple que vous nous montrez chaque jour dans la pratique de la neurologie et dans votre humanité auprès des patients et de leur famille, pour la confiance que vous me témoignez, et pour m'avoir donné envie de travailler dans votre service, je tenais à vous exprimer toute ma gratitude, ainsi que mon profond respect. Je vous suis également très reconnaissante pour votre disponibilité ces derniers mois.

### Monsieur le Pr Corcia :

Je vous remercie de me faire l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail. Pour votre encadrement scientifique, pour votre engagement dans la recherche, pour la confiance que vous me témoignez, je tenais à vous témoigner toute la gratitude.

### Madame le Pr Hommet :

Je vous remercie de me faire l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail. Pour la transmission de vos expériences dans le domaine du cognitif, pour la confiance que vous me témoignez, pour votre disponibilité et votre bienveillance, je vous suis extrêmement reconnaissante.

### Madame le Dr Limousin :

Je tenais à te remercier de me faire l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour toutes les connaissances que tu m'as transmises, pour ta gentillesse et ta disponibilité.

### Monsieur le Dr Biberon :

Je te remercie de me faire l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail ainsi que pour tout pour tout ce que tu m'as appris, aussi bien sur le plan scientifique, qu'humain. Merci d'avoir guidé mes premiers pas au CHU avec autant de patience et de gentillesse. T'avoir comme chef de clinique fut un plaisir.

## Remerciements

A Messieurs et Mesdames les Docteurs Pascal Auzou, Emilie Beaufiles, Séverine Debiais, Patrick Friocourt, Marie Gaudron-Assor, Natalia Gavrylova, Charles-Emmanuel Geffroy, Alice Gochard, Anne-Marie Guennoc, Sophie Jeffredo, Annie Letournel, Claudine Martin, Karl Mondon, Oana Motica, Canan Oszancak, Maud Pallix-Guyot, Julien Praline, pour les connaissances que vous m'avez transmises et la confiance que vous m'avez accordée.

A mes co-internes qui m'ont précédée et qui m'ont tant appris : Marie, Mathilde, Stéphane, Jérémie, Hélène Marie, Mariam.

A mes co-internes qui m'ont accompagnée : Audrey-Anne, Capucine, Coline, Emilie, Astrid, Elisabeth, Anne-Sophie, Nathalie, Lucile, Jean Nicolas, Sophie, Julien.

A l'équipe soignante de neurologie, de jour comme de nuit, pour le travail qu'elle accomplit et pour le soutien réconfortant qu'elle m'a apporté.

A Virginie pour son aide précieuse pour les courbes de survie. Je n'y serais jamais arrivée sans toi.

A mes parents pour leur confiance inconditionnelle, pour leur soutien de tous les instants, et pour leurs encouragements. Si j'en suis là aujourd'hui c'est grâce à vous. Merci Maman pour ton implication et les heures passées à me relire.

A mes deux petites sœurs chéries, qu'elles soient fières de moi comme je suis fière de chacune d'elles.

A Maxence Connan qui m'a soutenue sans faillir durant toutes ses années.

A mes amis de médecine : Ade, Michou, Jojo, Jess, Bibi, Clèm, Hélène, Spéléo, Papaf... Pour tous ces bons moments passés ensemble à l'époque et encore maintenant. Ces années n'auraient pas été les mêmes sans vous.

A mes amis de toujours : Flavie, David, Romain, Hélène, Jérémy, François, Jul, Sly, Emilien et à tous ceux de maintenant grâce à qui je suis devenue ce que je suis.

## LISTE DES ABREVIATIONS :

ASC : Aire sous la courbe  
C max : Concentration plasmatique maximale  
CGTC : crise généralisée tonico-clonique  
CNEP : Crise non épileptique psychogène  
DPP : Dossier Patient partagé  
DS : Déviation standard  
EEG : Electroencéphalogramme  
ESPT : Etat de stress post traumatique  
FDA : Food drug administration  
HAS : Haute autorité de santé  
ITT : Intention de traiter  
LICE : Ligue Internationale Contre l'épilepsie  
PER : Perampanel  
QI : Quotient intellectuel  
RCP : Résumé des caractéristiques du produit  
SANAD : Standard and New Antiépileptic Drugs  
SNC : Système nerveux central  
SNV : Stimulateur du Nerf Vague  
SUDEP : Sudden Unexpextec Death from Epilepsy (mort subite inexplicquée)  
T max : Temps de la concentration plasmatique maximale

# Table des matières :

<b>ARTICLE.....</b>	<b>16</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>24</b>
1/DEFINITION.....	24
2/ PRINCIPES THERAPEUTIQUES DANS L'EPILEPSIE.....	25
a) <i>Le concept de « polythérapie rationnelle »</i> .....	27
b) <i>Synergisme des traitements antiépileptiques</i> .....	27
3/ L'EPILEPSIE PHARMACORESISTANTE.....	27
4/ LE DEVELOPPEMENT DES TRAITEMENTS ANTIÉPILEPTIQUES.....	29
5/ LE GLUTAMATE ET SES RECEPTEURS : UNE CIBLE POUR LES TRAITEMENTS ANTIÉPILEPTIQUES.....	31
6/ LE PERAMPANEL.....	33
a) <i>Propriétés pharmacologiques</i> .....	33
b) <i>Propriétés pharmacocinétiques</i> .....	34
c) <i>L'efficacité</i> .....	35
d) <i>Tolérance</i> .....	38
e) <i>Données cliniques</i> .....	40
7/ COMORBIDITES ASSOCIEES A L'EPILEPSIE.....	40
8/ LES DONNEES « DE VIE COURANTE ».....	41
9/ OBJECTIF DE L'ETUDE.....	43
<b>METHODES.....</b>	<b>44</b>
1/ TYPE D'ETUDE.....	44
2/ POPULATION.....	44
3/ METHODES.....	44
4/ RECUEIL DES DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES.....	44
5/ INSTAURATION DU TRAITEMENT.....	46
6/ CRITERES D'EVALUATION.....	46
a) <i>Evaluation de l'efficacité du traitement par perampanel</i> .....	46
b) <i>Evaluation de la tolérance :</i> .....	47
7/ ANALYSES STATISTIQUES.....	47
<b>RESULTATS :.....</b>	<b>49</b>
1/ CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES.....	49
2/ SUIVI DES PATIENTS.....	50
3/ EVALUATION DE L'EFFICACITE.....	52
4/ EVALUATION DE LA TOLERANCE.....	52
5/ EVALUATION EN SOUS-GROUPES.....	53
a) <i>Retard mental</i> .....	53
b) <i>Comorbidités psychiatriques</i> .....	54
c) <i>Antécédent de iatrogénie psychiatrique sous antiépileptique</i> .....	54
d) <i>Traitement inducteur enzymatique</i> .....	55
e) <i>Polythérapie antiépileptique</i> .....	55
f) <i>Epilepsie temporale</i> .....	56
<b>DISCUSSION :.....</b>	<b>57</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>69</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE :.....</b>	<b>70</b>

## Table des figures

<i>Figure 1 : Algorithme de traitement chez les patients épileptiques</i> .....	26
<i>Figure 2 : Mécanismes d'action des différents traitements antiépileptiques</i> .....	29
<i>Figure 3 : Chronologie d'introduction des traitements antiépileptiques</i> .....	30
<i>Figure 4 : Composition du récepteur AMPA</i> .....	32
<i>Figure 5 : Structure chimique du perampanel</i> .....	34
<i>Figure 6 : Cinétique d'apparition des effets secondaires sous Perampanel</i> .....	38
<i>Figure 7 : Courbe de rétention du traitement dans la population globale</i> .....	50
<i>Figure 8 : Courbe de rétention du traitement chez les patients avec et sans comorbidité psychiatrique</i> .....	51
<i>Figure 9 : Courbe de rétention du traitement chez les patients avec ou sans retard mental</i> .....	51
<i>Figure 10 : Courbe de rétention du traitement chez les patients avec ou sans comorbidité psychiatrique et retard mental</i> .....	52

## Table des tableaux

<i>Tableau 1 : Efficacité du Perampanel dans les études de phase III</i> .....	36
<i>Tableau 2 : Effets secondaires retrouvés les études de phase III</i> .....	38
<i>Tableau 3 : Efficacité et tolérance dans les principales études observationnelles</i> ....	42
<i>Tableau 4 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients</i> .....	49
<i>Tableau 5 : Effet secondaires</i> .....	53
<i>Tableau 6 : Efficacité et tolérance du traitement chez les patients avec et sans retard mental</i> .....	53
<i>Tableau 7 : Efficacité et tolérance chez les patients avec ou sans comorbidité psychiatrique</i> .....	54
<i>Tableau 8 : Efficacité et tolérance chez les patients ayant déjà présenté une iatrogénie psychiatrique sous un précédent traitement antiépileptique</i> .....	55
<i>Tableau 9 : Efficacité et tolérance chez les patients avec ou sans traitement inducteur enzymatique</i> .....	55
<i>Tableau 10 : Efficacité et tolérance chez les patients prenant <math>\geq 3</math> antiépileptiques ou <math>\leq 2</math></i> .....	56
<i>Tableau 11 : Efficacité et tolérance chez les patients ayant une épilepsie temporale ou extratemporale</i> .....	56

# **Article**

**Elsevier Editorial System(tm) for Epilepsy & Behavior**

**Manuscript Number: EB-16-237R1**

Adjunctive perampanel in refractory epilepsy: experience at tertiary epilepsy care center in Tours.  
A. Maurousset MD<sup>a</sup>, N. Limousin MD<sup>a</sup>, J. Praline MD, PhD<sup>a</sup>, J. Biberon MD<sup>a</sup>, P. Corcia MD, PhD<sup>a</sup>,  
B. De Toffol MD, PhD<sup>a</sup>.

<sup>a</sup> Department of neurology, University Hospital Bretonneau, Tours, France and INSERM U 930.

Correspondence to: Aude Maurousset, MD; [aude.maurousset@outlook.com](mailto:aude.maurousset@outlook.com)

Accepted June 7, 2016

**KEYWORDS** : epilepsy, Perampanel, antiepileptic drugs, learning disability, psychiatric comorbidity

## **ABSTRACT**

### **PURPOSE :**

To evaluate the effectiveness and safety of PER as add-on treatment in patients with severe refractory epilepsy with a particular focus on patients with learning disability and/or psychiatric comorbidity.

### **METHOD :**

We pooled retrospective data from adult patients with refractory epilepsy, prescribed Perampanel from a tertiary center in France between 1<sup>st</sup> May 2014 and 3<sup>rd</sup> June 2015. Data collection was done on February 2016.

### **RESULTS :**

One hundred and one patients were included (mean age 41.2 years, 37.6% with learning disability and 49.5% with psychiatric comorbidity). Mean retention was 8.1 months (range: 14 days to 17 months). On final evaluation, a >50% reduction in seizure frequency was reached in 41.6% of patients and 7 patients (6.9%) became seizure free.

Sixty-three patients (62.4%) experienced adverse effects. The most common adverse effects were irritability, asthenia, aggression and sedation. Efficacy, retention of treatment and safety were equally similar in patients with learning disability or psychiatric comorbidity as for those without. The only significant difference was in percentage of seizurefree patients: 11.1% in the group without learning disability compared to 0% in the group with (p=0.043).

### **CONCLUSION :**

Adjunctive PER can achieve clinically meaningful improvement, or even seizure freedom, in more than one-third of patients suffering from severe refractory epilepsies. It seems similarly safe and effective in the subgroup of these patients with learning disability or with psychiatric comorbidity. However the rate of psychiatric side effects is high but we ask both patient and caregivers at each visit especially focusing on psychiatric side effects. Patients, caregivers, and families should be informed of potential psychiatric/behavioral risks associated with taking perampanel especially during the initial titration period.

## 1. Introduction

Despite the introduction of more than 15 new antiepileptic drugs (AEDs), around one-third of patients with epilepsy do not achieve seizure freedom (1). Perampanel (PER) is a noncompetitive alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid (AMPA) receptor antagonist. Efficacy in partial-onset seizure was demonstrated in 3 randomized controlled trials (2–4).

Here we present the clinical experience with Perampanel in a large study group from a tertiary center in France. This study group was of special interest with a high rate of psychiatric comorbidity and/or learning disability.

## 2. Patients & methods

We retrospectively collected epidemiological and clinical data from patients with drug-refractory seizures who were treated for PER between May 2014 and July 2015, and data collection was done February 14, 2016. In addition to the demographic details; data on seizure types and frequency, epilepsy classification, details of previous and current AED treatment, doses of PER used, and treatment emergent adverse effects, were also collated in a spreadsheet for analysis. Responder rates, defined as the proportion of patients experiencing >50% reduction in seizure frequency and intensity, retention on treatment, and adverse effects were also collated.

Seizure type and seizure frequency were assessed on clinical assessment. Patients were typically seen in consultation every three to four months. Seizure frequency was obtained from medical chart or seizure diaries when available. Clinicians usually documented the number of seizures each month or provided a monthly average since their previous review of the patient. If numerical recordings of seizure frequency were not provided yet the clinician felt an improvement had been achieved, patients were recorded as demonstrating a less than 50% reduction in seizure frequency.

Outcomes following treatment were defined as follows :

- Seizure free : a terminal remission of seizure for three months or more.
- 50% or more reduction : a reduction in seizure frequency of 50% or more in the last three months or more of follow-up compared with a pre-treatment three month baseline. A minority of cases deemed to show a major improvement for both clinician and patient but lacking accurate frequency data were placed in this group.
- Less than 50% reduction : a reduction of between 1% and 49% in seizure frequency in the last three months or more of follow-up compared to the three month baseline period. A minority of cases deemed to show a minor improvement but lacking accurate frequency data were also placed in this group.
- No reduction or worsening of seizures : this was based either on numerically recorded seizure frequency or on qualitative clinical impression.

The time point of evaluation was the last observation for each patient who continue PER.

## 3. Results

### 3.1. Patient characteristics

During the 14-month period between May 2014 and July 2015, PER was prescribed for 101 patients. Fifty-three (52.5%) were female, and the median age was 41.2 years (range: 16-73). Learning disability was present in Thirty-eight (37.6%) patients and psychiatric comorbidity in fifty (49.5%) patients. Demographic and clinical details of patients are summarized in Table 1.

**Table 1****Demographic and clinical details of 101 patients prescribed Perampanel**

Women, n (%)	53 (52.5%)
Mean age, years (SD)	41.2 (14.5)
Duration of epilepsy, years (SD)	28.1 (14.7)
Comorbidities, n (%)	
No psychiatric comorbidity or learning disability	33 (32.7%)
Intellectual and developmental disability	38 (37.6%)
Psychiatric :	50 (49.5%)
- Anxiety disorder, post-traumatic stress disorder (PTSD)	19 (18.8%)
- Mood disorder	20 (19.8%)
- Psychotic disorder	2 (2.0%)
- Behavioral disorder, personality disorder	13 (12.9%)
Intellectual and developmental disability + psychiatric	20 (19.8%)
Epilepsy etiology, n (%)	
Structural/metabolic	58 (57.4%)
Unknown	27 (26.7%)
Lennox Gastaut syndrome	2 (2%)
Other	14 (13.9%)
Topography, n (%)	
Temporal epilepsy	29 (28.7%)
Extratemporal epilepsy	72 (71.3%)
Vagus nerve stimulation, n (%)	27 (26.7%)
Number of concomitant AEDs, n (%)	
No AEDs	0
1 AED	20 (19.8%)
2 AEDs	36 (35.6%)
3 AEDs	22 (21.8%)
4 AEDs	18 (17.8%)
5 or more	5 (5%)
Mean number of concomitant AED	2.5
Number of previous AEDs	
Mean (SD)	8.4 (3.2)
range	2-17
Enzymatic inductors, n (%)	16 (15.8%)

**3.2 Efficacy**

Forty-two patients (41.6%) responded with a seizure frequency reduction of over 50%, and seven patients (6.9%) achieved seizure freedom. Ten patients (9.9%) showed a partial response with a <50% seizure reduction.

**3.3 Retention rate**

The duration of Perampanel treatment ranged from 14 days to 17 months, with a mean of 8.1 months (SD: 4.8). Fifty patients (49.5%) discontinued PER treatment, twenty due to side effects, two due to lack of efficacy, twenty-five due to lack of efficacy and side effects, one due to desire of pregnancy. One patient died from bacterial infection in prosthesis and one from brain tumor progression. The probability of remaining on treatment with Perampanel was assessed using Kaplan-Meier graphs (Fig 1). The probability of remaining of Perampanel at treatment was 73% at three months, 64% at six months and 46% at twelve months. Mean PER daily dosages was 5.78 mg in patients who continued PER. Five patients taking 10mg, 4 patients taking 8mg, 24 patients 6mg, 16 patients 4 mg, 1 patient 2 mg and 1 patient a daily alternance of 2mg and 4 mg.

Log-rank test revealed no significant difference between the probability of remaining on Perampanel treatment in subgroup with or without psychiatric comorbidity and/or learning disability (Fig 2-4).

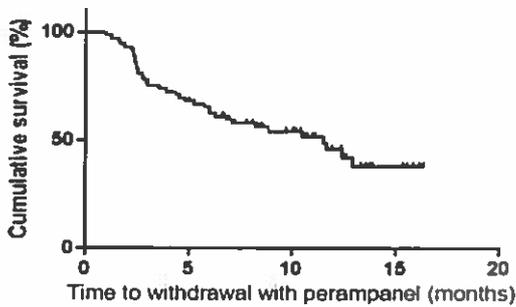


Figure 1: Kaplan Meier survival curve of Perampanel retention (all patients)

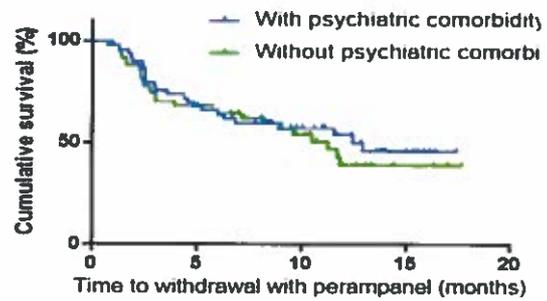


Figure 2: Kaplan Meier survival curve of Perampanel retention comparing the group with and without psychiatric comorbidity

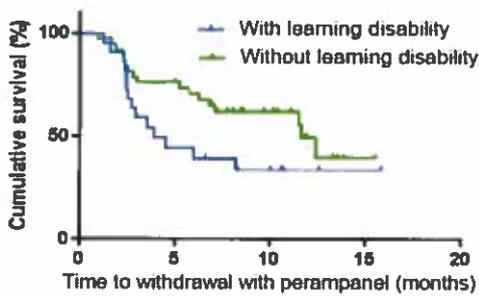


Figure 3: Kaplan Meier survival curve of Perampanel retention comparing the group with and without learning disability

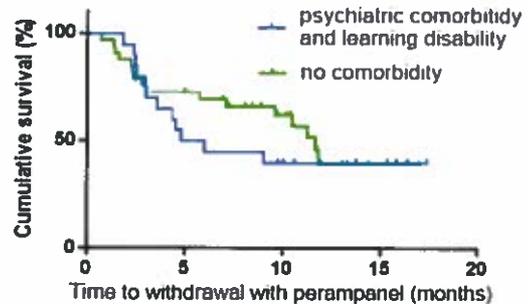


Figure 4: Kaplan Meier survival curve of Perampanel retention comparing the group with learning disability and psychiatric comorbidity and the group without comorbidity.

### 3.4 Adverse events

62.4% of patients experienced adverse events. The most common adverse events were neuropsychiatric disorders such irritability, asthenia, aggression, sedation, dizziness. A list of adverse events in our study group is shown in Table 2. No adverse effects were reported regarding cardiac and respiratory changes or laboratory parameters related to the administration of PER in all patients.

**Table 2****Summary of adverse events**

	n	%
Any adverse events	38	37.6%
Irritability	34	33.7%
Asthenia	19	18.8%
Aggressivity	16	15.8%
Sedation	14	13.9%
Dizziness	11	10.9%
Headache	4	4%
Apathy	3	3%
Insomnia	3	3%
Gastrointestinal disturbance	3	3%
Nausea	3	3%
Weight gain	3	3%
Falls	3	3%
Ataxia	3	3%
Depression	3	3%
Suicidal thought	2	2%
Pain	1	1%
Paresthesia	1	1%
Attentional disorder	1	1%
Weightloss	1	1%
Psychotic disorder	1	1%

**3.5 Intellectual and developmental disability**

Thirty-eight patients (37.6%) had intellectual disability (ID). A similar prevalence of AEs was recorded in patients with ID (73.7%) as in those without ID (55.6%). In terms of efficacy, there was a significant difference, with no ID patient seizure free ( $p=0.043$ ). The responder rate and the retention of treatment was similar in patients with ID as in those without. The Data is summarized in Table 3.

**Table 3****Efficacy and safety in patients with and without intellectual and developmental disability**

	Intellectual and developmental disability	No intellectual and developmental disability	OR	p
Seizure freedom, n(%)	0	7(11.1%)		0.043
>50% seizure reduction, n (%)	12 (31.6%)	30(47.6%)	0.51	0.15
Retention rate, n (%)	16 (42.1%)	35 (55.6%)	0.59	0.22
Adverse effects, n (%)	28(73.7%)	35(55.6%)	2.22	0.09
Psychiatrics adverse effects, n (%)	17(44.7%)	19(30.2%)	1.86	0.2

**3.6 Psychiatric comorbidity**

Fifty (49.5%) had psychiatric comorbidity. A similar prevalence of AEs was recorded in patients with psychiatric comorbidity (66.0%) as in those without (58.3%). In terms of efficacy, Perampanel appeared to be broadly similar in patients with psychiatric comorbidities as without. The Data is summarized in Table 4.

**Table 4**

Efficacy and safety in patients with and without psychiatric comorbidity

	Psychiatric comorbidity	No psychiatric comorbidity	OR	p
Seizure freedom, n(%)	5 (10.0%)	2 (3.9%)	2.70	0.27
>50% seizure reduction, n (%)	23 (46.0%)	19 (37.3%)	1.43	0.42
Retention rate, n (%)	26 (52%)	25 (49.0%)	1.13	0.84
Adverse effects, n (%)	34 (68.0%)	29 (56.9%)	1.60	0.31
Psychiatric adverse effects, n (%)	20 (40.0%)	16 (31.4%)	1.45	0.41

### 3.7 Prior psychiatric secondary effects.

Twenty-one patients (20.8%) had already experienced psychiatric secondary effects while under a previous antiepileptic treatment. In relation to their tolerance to Perampanel, there was no difference between patients who had already presented psychiatric secondary effects under antiepileptic drugs, and those who did not show psychiatric secondary effects. However, efficacy was improved when the responder rate was at 61.9% rather than 36.3% (OR 2.83, IC 95%[0.96 ; 8.88],  $p=0.046$ ); and when the retention rate was at 76.2% rather than 43.8% (OR 4.058, IC 95%[1.26 ; 15.58],  $p=0.013$ ). This data is summarized below in Table 5.

**Table 5**

Efficacy and safety in patients with and without prior psychiatric adverse effect with AEDs.

	Prior psychiatric adverse effect, n=21	No prior psychiatric adverse effect, n=80	OR	p
Seizure freedom, n(%)	1 (4.8%)	6 (7.5%)	0.62	1
>50% seizure reduction, n (%)	13 (61.9%)	29 (36.3%)	2.83	0.046
Retention rate, n (%)	16 (76.2%)	35 (43.8%)	4.058	0.013
Adverse effects, n (%)	10 (47.6%)	53 (66.3%)	0.47	0.13
Psychiatric adverse effects, n (%)	8 (38.1%)	28 (35%)	1.16	0.80

### 3.8 Enzymatic drugs

Sixteen patients (15.8%) took enzymatic inductors (phenytoine, carbamazepine, oxcarbazepine). Efficacy, retention rate and safety were similar in group with and without enzymatic inductors.

	Patients with enzymatic inductor	Patients without enzymatic inductor	OR	p
Seizure freedom, n (%)	1 (6.3%)	6 (7.1%)	0.88	1
>50% seizure reduction, n (%)	5 (31.3%)	37 (43.5%)	0.59	0.42
Retention rate, n (%)	9 (56.3%)	45 (52.9%)	0.54	0.29
Side effects, n (%)	9 (56.3%)	54 (63.5%)	0.74	0.59
Psychiatric side effects, n (%)	3 (18.8%)	33 (38.8%)	0.37	0.16

## 4. Discussion

This study illustrates the experience of Perampanel treatment in 101 patients with uncontrolled epilepsy.

The sample of patients reported here belong to a highly refractory group, as indicated by the long duration of epilepsy, high usage of concomitant AEDs and large proportion of patients with intellectual disability and psychiatric comorbidity.

We observed a retention rate of 50.5% and a responder rate of 41.6% including 34.7% of patients with improvement of seizure frequency >50% and 6.9% were seizure free. This result was higher than in study 306 (4) with responder rate at 20.6% (2mg/day), 28.5% (4mg/day), 34.9% (8mg/day). Seizure-free rate was lower in the randomized studies (2-4): 1.9% (2mg/day, study 304), 4.4% (4mg/day, study

306); 4.8%, 2.8%, 2.6% (8mg/day, studies 304, 305 and 306); and 6.5%/2% (12mg/day, studies 305/306).

It was found that 62.3% of patients experienced adverse effects. This result lies between levels reported in both pooled analysis of the three phase III studies (77%)(5) and other studies ((52.0%)(6) and 67.4%(7)). The present study found that the most common AEs reported irritability (34.7%), asthenia (18.8%), aggression (15.8%) and sedation (13.9%). Steinhoff's (6) and Shas's (7) clinical study found aggression and irritability in 4.9% and 18.1% of patients and a pooled analysis of phase III studies reported aggression in just 3.1% on PER 12mg/day(5). Previous studies have suggested that direct questioning yields higher rates of AED side effects compared with spontaneous reports(8). The frequency at which adverse effects of antiepileptic drugs are reported in a given population is dependent on the method of assessment. At each consultation the patient was questioned about side effects with a particular focus on psychiatric side effects. This method could lead to an overestimation.

There is little in the current literature regarding Perampanel use in patients with intellectual disability. Dolton(9) reported a case of challenging behavior in a patient with Tourette's Syndrome and moderate learning disability and Sha (7) reported a study with 28% of patients with learning disabilities. In the present study, there was no difference in safety and efficacy between patients with ID or without. A notable exception to this was that no patient with ID was seizure free.

Our sample was unusual because a high proportion of patients had psychiatric comorbidity. The FDA lists « serious psychiatric and behavioral reactions » as a potential adverse effect of PER. Prior studies have shown that past psychiatric history or family psychiatric history is associated with a higher risk of adverse psychotropic effects.(10,11). In contrast, there was no difference in terms of efficacy, retention of treatment and safety in patients with psychiatric comorbidity as in those without.

In addition, psychiatric iatrogenic antecedents associated with anti-epileptics is linked to a higher retention rate, greater efficacy and similar degree of tolerance. We suggest some findings in order to explain this discrepancy: patients in the group with psychiatric iatrogenic antecedents seems to have an epilepsy less severe than patients in the group without psychiatric iatrogenic antecedents: percentage of multiple daily seizures was lower (9.52% versus 32.5%). Moreover, the percentage of patients with learning disability was lower (28.6% versus 40.0%). In addition, these patients take less antiepileptic drugs: 23.8% had more than 3 antiepileptic drugs versus 50%. Pooled together, these data may explain higher retention rate and efficacy. Therefore the psychiatric iatrogenic antecedent cannot be considered an issue when considering starting treatment with Perampanel.

## **5. Conclusion :**

Our study suggests that adjunctive PER can achieve clinically meaningful improvement, or even seizure freedom, in more than one-third of patients suffering from severe refractory epilepsies. It seems similarly safe and effective in the subgroup of these patients with ID or with psychiatric comorbidity. However the rate of psychiatric side effects is high with more than one third of patients experienced irritability. We suggest that patients and their families should be counseled regarding the potential for psychiatric adverse effects at the time of starting treatment with PER, but the presence of psychiatric comorbidity before treatment is not a contraindication when prescribing Perampanel.

### **Conflict of interest statements:**

Bertrand de Toffol has received speaker's or consultancy fees from Eisai, UCB Pharma, Novartis and academic grant from Eisai.

### **Acknowledgments :**

Our thanks to Mme Lee for the translation and proof reading of this document

We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

## References:

1. Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012;78:1548–54.
2. French JA, Krauss GL, Biton V, Squillacote D, Yang H, Laurenza A, et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology* 2012;79:589–96.
3. French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ, Squillacote D, Yang H, Kumar D, et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: Results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia* 2013;54:117–25.
4. Krauss GL, Serratos JM, Villanueva V, Endziniene M, Hong Z, French J, et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2012;78:1408–15.
5. Steinhoff BJ, Ben-Menachem E, Ryvlin P, Shorvon S, Kramer L, Satlin A, et al. Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: A pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia* 2013;54:1481–9.
6. Steinhoff BJ, Hamer H, Trinka E, Schulze-Bonhage A, Bien C, Mayer T, et al. A multicenter survey of clinical experiences with perampanel in real life in Germany and Austria. *Epilepsy Res* 2014;108:986–8.
7. Shah E, Reuber M, Goulding P, Flynn C, Delanty N, Kemp S. Clinical experience with adjunctive perampanel in adult patients with uncontrolled epilepsy: A UK and Ireland multicentre study. *Seizure* 2016;34:1–5.
8. Gilliam FG, Fessler AJ, Baker G, Vahle V, Carter J, Attarian H. Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: a randomized trial. *Neurology* 2004;62:23–7.
9. Dolton E, Choudry A, Dolton E, Choudry A. Perampanel and Challenging Behaviour in Intellectual Disability and Epilepsy: A Management Dilemma, Perampanel and Challenging Behaviour in Intellectual Disability and Epilepsy: A Management Dilemma. *Case Rep Psychiatry Case Rep Psychiatry* 2014;2014:e409209-12
10. Mula M, Kanner AM, Schmitz B, Schachter S. Antiepileptic drugs and suicidality: an expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology. *Epilepsia* 2013;54:199–203.
11. Kanner AM, Wu J, Faught E, Tatum WO, Fix A, French JA, et al. A past psychiatric history may be a risk factor for topiramate-related psychiatric and cognitive adverse events. *Epilepsy Behav* 2003;4:548–52.

# **INTRODUCTION**

## **1/Définition**

En 2005, la ligue internationale contre l'épilepsie (LICE) définissait les termes de crise et d'épilepsie (Fisher et al., 2005) :

- Une crise épileptique est la présence transitoire de signes et/ou symptômes dus à une activité neuronale excessive ou synchronisée anormale dans le cerveau.
  
- L'épilepsie est un trouble cérébral caractérisé par une prédisposition durable à générer des crises épileptiques et par les conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales de cette affection. La définition de l'épilepsie requiert la survenue d'au moins une crise épileptique.

Cette définition a été modifiée en 2014 par la LICE (Fisher et al., 2014) : l'épilepsie est une maladie cérébrale définie par l'une quelconque des manifestations suivantes :

- 1. Au moins deux crises non provoquées (ou réflexes) espacées de plus de 24 heures
- 2. Une crise non provoquée (ou réflexe) et une probabilité de survenue de crises ultérieures au cours des 10 années suivantes similaire au risque général de récurrence (au moins 60 %) observé après deux crises non provoquées
- 3. Diagnostic d'un syndrome épileptique

L'épilepsie pharmacorésistante est définie en 2009 par la LICE (Kwan et al., 2010) :

Echec de l'utilisation de deux traitements appropriés, utilisés à dose thérapeutique, ne permettant pas au patient d'être libre de crise.

Etre libre de crise : défini par la LICE en 2009 (Kwan et al., 2010) :  
Absence de toute crise épileptique pendant 12 mois ou trois fois l'intervalle de temps entre les crises avant le début du traitement.

## 2/ Principes thérapeutiques dans l'épilepsie

L'objectif de la prise en charge d'un patient épileptique est le contrôle complet des crises (seizure free) sans effet indésirable du traitement.

Le choix du traitement antiépileptique dépend du profil de l'épilepsie : du type de crises, de leur localisation et du diagnostic syndromique. Il faut également prendre en compte le profil du patient : l'âge, le sexe, le poids, la fertilité, le style de vie, les autres traitements, les autres maladies et comorbidités concomitantes, les caractéristiques pharmacocinétiques et le profil des effets secondaires (Ben-Menachem, 2014). Le choix du « meilleur traitement antiépileptique » n'est pas simple. Plusieurs essais randomisés comparant les antiépileptiques de première et de dernière génération ont été réalisés ces dernières années. Les investigateurs de l'essai SANAD (Standard and New Antiepileptic Drugs) ont inclus 2437 patients. Le bras A comparait la lamotrigine, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la gabapentine et le topiramate chez les patients ayant des crises partielles (Marson et al., 2007a) ; le bras B comparait le valproate de sodium, la lamotrigine et le topiramate chez les patients ayant des crises généralisées ou des crises difficiles à classer (Marson et al., 2007b). Le valproate de sodium était la meilleure option pour le bras B (crises généralisées et difficiles à classer), et la lamotrigine la meilleure pour le bras A (crises partielles). Mais aucune molécule n'est plus efficace qu'une autre.

Puis, si le contrôle complet des crises n'est pas atteint grâce à un traitement antiépileptique adapté et à bonne dose, un autre est instauré et le premier traitement est arrêté progressivement. Si le premier traitement avait une efficacité partielle, rajouter un deuxième traitement en gardant le premier est la démarche thérapeutique la plus rationnelle (Figure 1).

## An algorithmic approach in treating epilepsy.

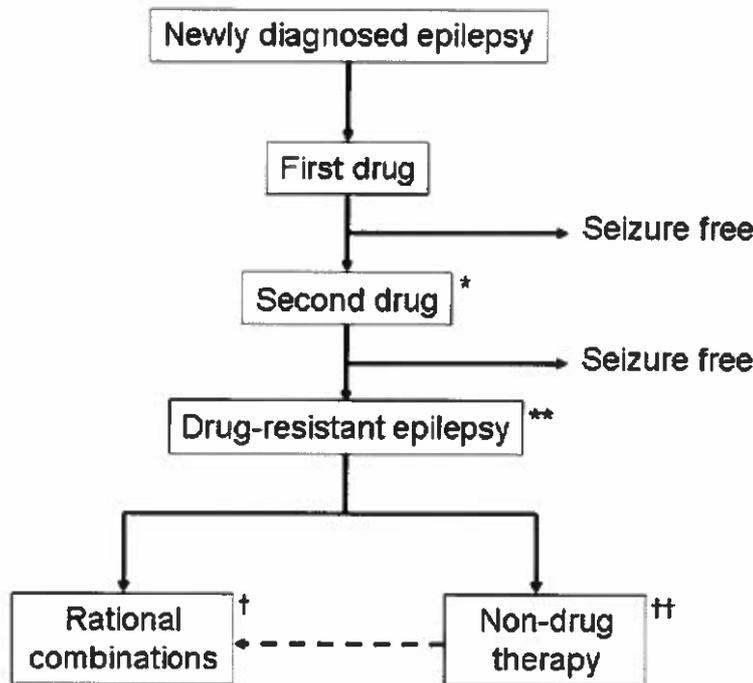


Figure 1 : algorithme de traitement chez les patients épileptiques (Kwan et al., 2011)

En cas de persistance des crises, malgré 2 traitements antiépileptiques adaptés, le patient doit être adressé en centre tertiaire d'épileptologie pour une évaluation diagnostique et thérapeutique. Il faut s'attacher à rechercher une « pseudorésistance » du traitement avant de conclure à l'inefficacité d'un traitement (Kwan et al., 2011). Celle-ci peut être due à plusieurs situations :

- Une erreur diagnostique : des syncopes vasovagales, des migraines avec aura, des accidents ischémiques transitoires et des crises non épileptiques psychogènes (CNEP) peuvent mimer des crises.
- Un traitement antiépileptique non adapté au type de crise ou au syndrome épileptique
- Un sous dosage du traitement antiépileptique
- Chez le patient : une mauvaise observance thérapeutique, ou des facteurs favorisant les crises qui persistent (prise de toxiques par exemple).

Lorsque l'épilepsie est retenue comme pharmacorésistante, une approche personnalisée est nécessaire au cas par cas. La possibilité d'une chirurgie de l'épilepsie doit être envisagée.

a) Le concept de « polythérapie rationnelle »

L'idée est d'associer des médicaments dont le mécanisme d'action est différent. En 2014, une étude rétrospective incluant 8615 patients (Margolis et al., 2014) montrait qu'une polythérapie rationnelle était suivie plus longtemps, que les patients étaient moins souvent hospitalisés et qu'ils consultaient moins aux urgences.

Ce concept reste cependant controversé. De plus, les traitements antiépileptiques ont souvent plusieurs mécanismes d'action qui restent spéculatifs.

Une polythérapie rationnelle semble cependant mieux tolérée qu'une association de médicaments de mécanismes d'action supposés similaires (Besag et al., 1998 ; Brodie and Sills, 2011 ; Wong et al., 2001).

b) Synergisme des traitements antiépileptiques

L'idée du synergisme dans la combinaison de traitements antiépileptiques approfondit le concept de polythérapie rationnelle. Dans ce cas, l'efficacité de l'association est supposée supérieure à la somme de l'efficacité de chacun des médicaments. Les études les plus convaincantes sont rétrospectives et privilégient la combinaison de valproate de sodium et de lamotrigine (Brodie and Yuen, 1997 ; Pisani et al., 1999).

### 3/ L'épilepsie pharmacorésistante

L'épilepsie a une prévalence de 0.4-1% (Duncan et al., 2006). Le taux de pharmacorésistance reste stable autour de 30% en dépit de l'augmentation du nombre de traitements antiépileptiques disponibles (Annegers et al., 1979 ; Callaghan et al., 2011 ; Cockerell et al., 1995 ; Elwes et al., 1984 ; Kwan and

Brodie, 2000 ; Lindsten et al., 2001 ; Anonyme, 1992 ; Shafer et al., 1988 ; Sillanpää et al., 1998).

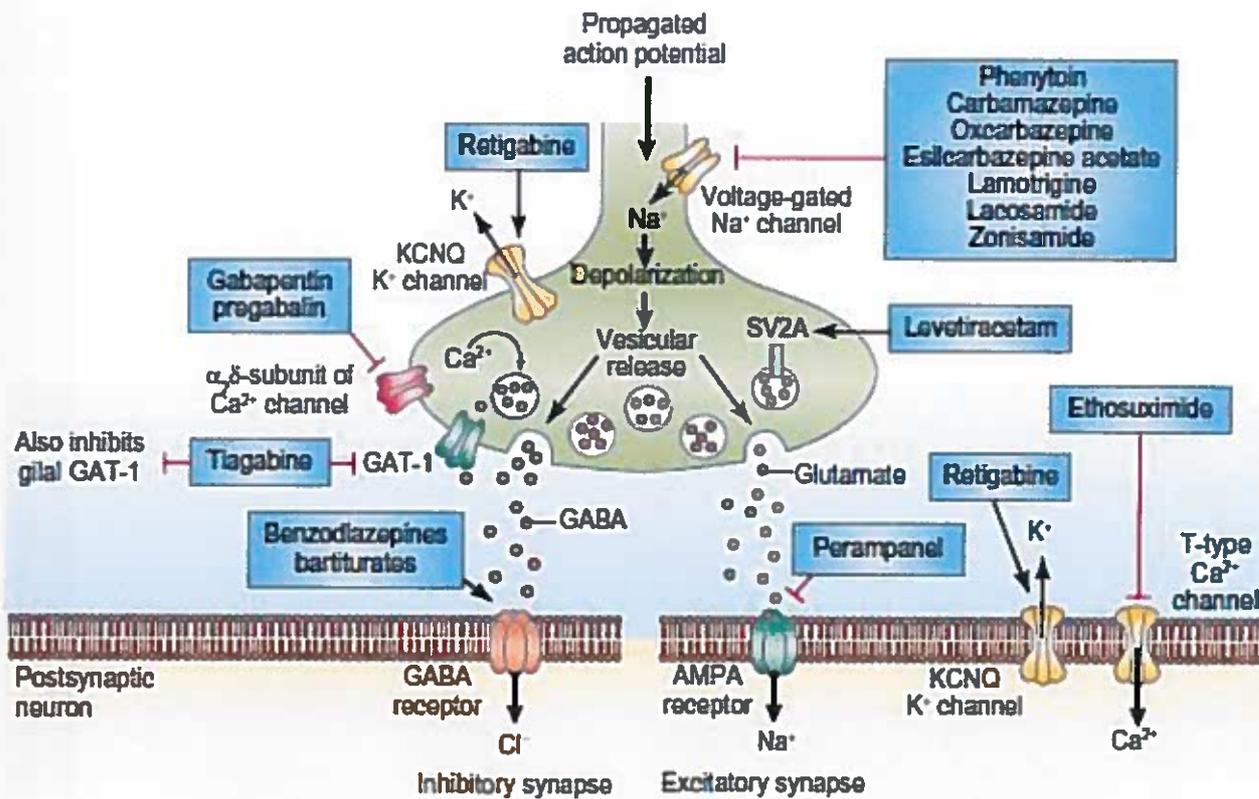
En 2011, Callaghan et al rapportaient que 5% des patients avec une épilepsie pharmacorésistante pouvaient rester un an sans crise, avec cependant un risque important de rechute : 71.2% 5 ans après une rémission d'un an, et 46.7% 4 ans après une rémission de 2 ans (Callaghan et al, 2011). Les 4 facteurs associés à une absence de rémission étaient : un retard développemental, une épilepsie généralisée symptomatique, la durée de la pharmacorésistance et le nombre de traitements antiépileptiques antérieurs inefficaces. Les patients qui ne répondent pas au premier traitement antiépileptique utilisé ont une probabilité de réponse au traitement qui décroît en fonction du nombre de traitements antiépileptiques essayés (Brodie et al, 2012 ; Kwan and Brodie, 2000 ; Moshé et al., 2015 ; Schiller and Najjar, 2008).

L'étude Espera (de Zélicourt et al., 2014) réalisée en France en 2010 montrait que chez 405 patients ayant une épilepsie focale traitée par une combinaison d'au moins 2 traitements antiépileptiques, 70.6% étaient pharmacorésistants, 22.4% étaient en rémission sous traitement et 7% étaient difficiles à classer. Ce taux de pharmacorésistance est 3 à 3.5 fois plus élevé par rapport aux populations de personnes épileptiques non sélectionnées (20-25%). La raison en est que la pharmacosensibilité diminue après échec de 2 traitements antérieurs jusqu'à un modeste taux de 22.4%. Dans cette étude, les patients pharmacorésistants consultaient plus leur neurologue (2.9 fois versus 1.9 fois,  $p < 0.00001$ ), le taux d'examens complémentaires biologiques, neurophysiologiques, d'imagerie ou de consultation d'un autre spécialiste était deux fois plus élevé. Les hospitalisations dues à l'épilepsie étaient 10 fois plus fréquentes. Vingt-trois pourcents des patients pharmacorésistants avaient consulté au moins une fois dans l'année aux urgences. Le coût moyen des traitements antiépileptiques, des examens complémentaires, et des hospitalisations était respectivement 2, 4 et 13 fois plus élevé dans le groupe des patients pharmacorésistants versus pharmacosensibles ( $p < 0.0001$ ). C'est donc un problème majeur de santé publique.

#### 4/ Le développement des traitements antiépileptiques

Les traitements antiépileptiques constituent un groupe hétérogène (Landmark, 2007). La plupart des molécules ont plusieurs mécanismes d'action dont certains sont mal connus (Figure 2). Ces traitements ont d'autres indications que l'épilepsie : migraine, douleurs neuropathiques, trouble bipolaire, schizophrénie, anxiété, tremblement... Toutes ces pathologies sont en rapport avec un trouble de l'excitabilité du système nerveux central (SNC). Les principaux mécanismes neurobiologiques des traitements antiépileptiques impliquent la neurotransmission GABAergique ou glutamatergique, l'activité des canaux voltages dépendants ou des voies de signalisation intracellulaires.

Figure 2 : Mécanismes d'action des différents traitements antiépileptiques (Shih et al., 2013)



**Not illustrated:**

- Vigabatrin → ↓ GABA degradation and drugs with multiple mechanisms:
- Valproate → ↑ GABA turnover, ↓ Na<sup>+</sup> channels, ↓ NMDA receptors
- Topiramate → ↓ Na<sup>+</sup> channels, ↓ AMPA/kainate receptors, ↑ GABA<sub>A</sub> receptors
- Felbamate → ↓ Na<sup>+</sup> channels, ↑ GABA<sub>A</sub> receptors, ↓ NMDA receptors

Le traitement efficace de l'épilepsie a débuté avec le bromure de potassium au milieu du XIXème siècle (Korinthenberg et al., 2007) puis avec le phénobarbital, synthétisé en 1911. Par la suite, la phénytoïne, la primidone, l'éthosuximide, les benzodiazépines, la carbamazépine et l'acide valproïque ont été mis sur le marché et constituent le groupe des antiépileptiques classiques de première génération.

Les traitements de 2<sup>ème</sup> génération sont apparus à partir de 1989: le vigabatrin, la lamotrigine, la gabapentine, le felbamate, le topiramate, la tiagabine, l'oxcarbazépine, le lévétiracetam. Puis en 2004 sont arrivés les traitements de 3<sup>ème</sup> génération : la prégabaline, le zonisamide, le rufinamide, le stiripentol, le lacosamide, l'eslicarbazépine, le retigabine et le perampanel. Le nombre d'antiépileptiques disponibles a maintenant atteint le nombre de 23 (Chong and Lerman, 2016) (Figure 3).

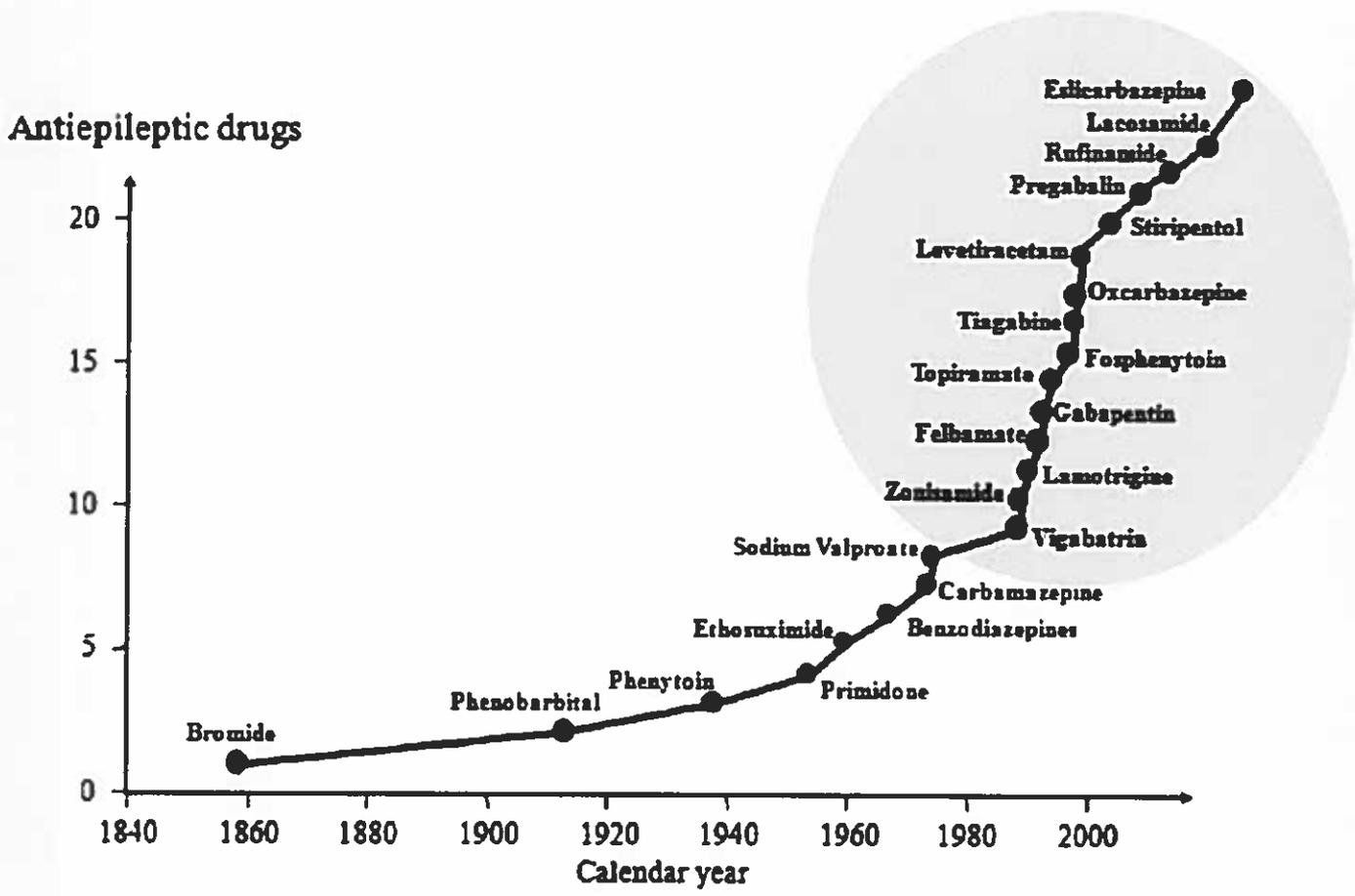


Figure 3 : Chronologie d'introduction des traitements antiépileptiques durant les 150 dernières années (Brodie and Sills, 2011)

La majorité des nouveaux traitements antiépileptiques est issue d'études sur des modèles animaux. Dans les années 1970, la compréhension du rôle inhibiteur du GABA a conduit à la mise au point de molécules destinées à accroître l'activité inhibitrice pour protéger des crises. Le vigabatrin (Schechter et al., 1984) augmente la concentration cellulaire en GABA en inhibant la GABA-transaminase (Jung et al., 1977) et la tiagabine (Schachter, 1999) augmente les concentrations en GABA au niveau de la fente synaptique par inhibition compétitive du transporteur de la recapture du GABA GAT1 (Horton et al., 1979). Jusqu'à l'arrivée du perampanel, ces deux antiépileptiques étaient les seuls conçus de façon rationnelle. Les autres ont été identifiés par criblage empirique dans les modèles animaux.

#### 5/ Le glutamate et ses récepteurs : une cible pour les traitements antiépileptiques

Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central. Des convulsions sont observées après l'injection de glutamate au niveau cérébral ou dans une des carotides (Hayashi, 1954).

Les récepteurs au glutamate regroupent les récepteurs N-méthyl-D-Aspartate (NMDA) et non-NMDA. Ces derniers ont été subdivisés en quisqualate (puis AMPA) et kaïnate après la découverte d'agonistes préférentiels et la mise en évidence d'une sensibilité différente aux antagonistes. Les techniques de biochimie moléculaire ont identifié 2 familles de récepteurs au glutamate (Hollmann and Heinemann, 1994; Nakanishi, 1992) : les récepteurs ionotropiques (IGLU) (AMPA, NMDA et kaïnate) dont dépendent les réponses synaptiques rapides par ouverture des canaux ioniques, et les récepteurs métabotropiques (mGLU) qui déterminent des effets synaptiques plus lents (Schoepp et al., 1999).

Les récepteurs AMPA sont les plus abondants. Ils sont composés de 4 sous unités désignées GluA1-GluA4 (Figure 4). La liaison du glutamate ouvre les récepteurs AMPA lorsqu'au moins deux sites de liaison sont occupés (Meldrum and Rogawski, 2007), ce qui permet l'entrée de sodium dans la cellule et une brève dépolarisation de la membrane postsynaptique. La

sommation des potentiels post synaptiques excitateurs conduit au potentiel d'action du neurone post synaptique.

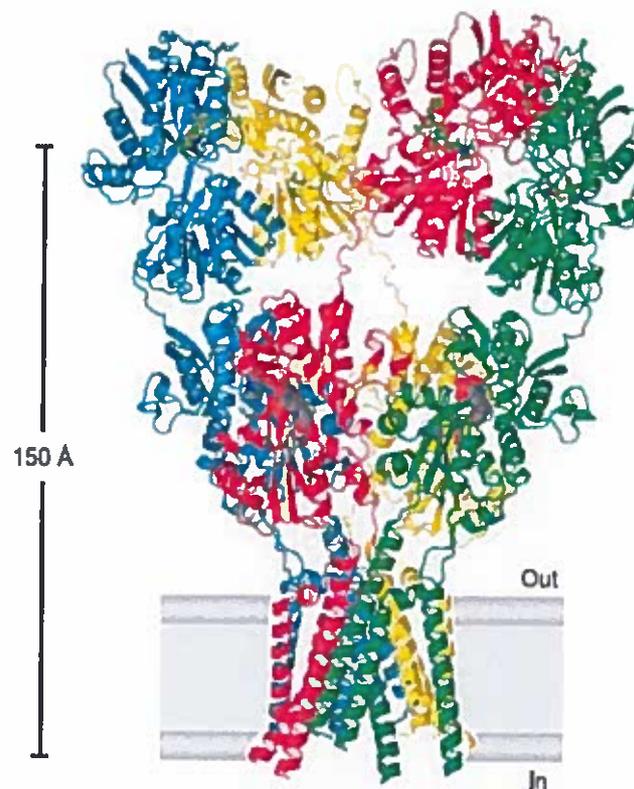


Figure 4 : le récepteur AMPA déterminé en cristallographie rayon-X. Chaque sous unité a une couleur différente.

Les récepteurs NMDA sont perméables au calcium ainsi qu'au sodium et au potassium. Ils sont bloqués au potentiel de repos par le magnésium et leur activation requiert une dépolarisation suffisante par activation des récepteurs AMPA. L'activation des récepteurs AMPA est donc une pré-condition pour l'activation des récepteurs NMDA.

L'activation des récepteurs NMDA avec les récepteurs AMPA supporte le phénomène de potentialisation à long terme considéré comme fondamental dans la mémoire et l'apprentissage. Dans les modèles animaux, l'activation conjointe des 2 récepteurs joue un rôle important dans la génération et la propagation des crises, ce qui complique l'évaluation de leur part respective. Chez la souris, il est nécessaire de bloquer les 2 types de récepteurs pour supprimer les activités épileptiques (Hwa and Avoli, 1991; Lee and Hablitz, 1989; Perreault and Avoli, 1991), alors que dans d'autres modèles, l'antagonisation des seuls récepteurs AMPA bloque les décharges (Barna et

al., 2000). Les récepteurs NMDA amplifient l'épileptogénicité en prolongeant la durée et en réduisant la latence des décharges épileptiques (Hwa and Avoli, 1991). Paradoxalement, un antagoniste des récepteurs NMDA a montré qu'il augmentait la fréquence des décharges en même temps qu'il en diminuait la durée (Neuman et al., 1988).

Les hippocampes et le néocortex des patients épileptiques ont une hypersensibilité des récepteurs AMPA et une augmentation des sites de liaison au glutamate (Vollmar et al., 2004 ; Zilles et al., 1999), constituant une bonne cible thérapeutique.

Les antagonistes des récepteurs NMDA ont une bonne efficacité antiépileptique (Croucher et al., 1982), au prix d'effets secondaires comportementaux : stéréotypies chez l'animal (Löscher and Hönack, 1991), troubles de la coordination motrice, confusion, sédation, diplopie, vertiges chez l'Homme (Croucher et al., 1982).

En 2002, un essai clinique contrôlé montrait que le talampanel, un bloqueur des récepteurs AMPA, entraînait une réduction significative de la fréquence des crises chez 49 patients présentant une épilepsie partielle pharmacorésistante (Chappell et al., 2002) mais sa courte demi-vie en a limité le développement (Langan et al., 2003). Le blocage des récepteurs AMPA par le perampanel paraissait prometteur chez l'animal (Chapman et al., 1991 ; Chen et al., 2014 ; Citraro et al., 2014 ; Hanada et al., 2011 ; Szabados et al., 2001 ; Yamaguchi et al., 1993).

## 6/ Le perampanel

### a) Propriétés pharmacologiques

Le perampanel est le premier représentant de la classe des antagonistes sélectifs non compétitifs des récepteurs au glutamate de type AMPA (acide  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique) (Figure 5). Il a une haute sélectivité pour les sites de liaison AMPA versus NMDA (Hanada et al., 2011).

Le site exact de liaison et ses propriétés ne sont pas encore connus, de même que le mécanisme précis par lequel il exerce son effet antiépileptique.

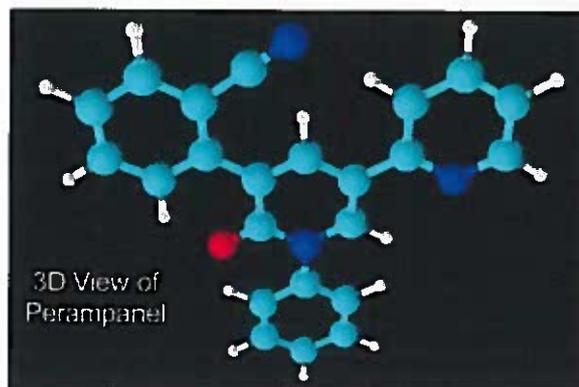
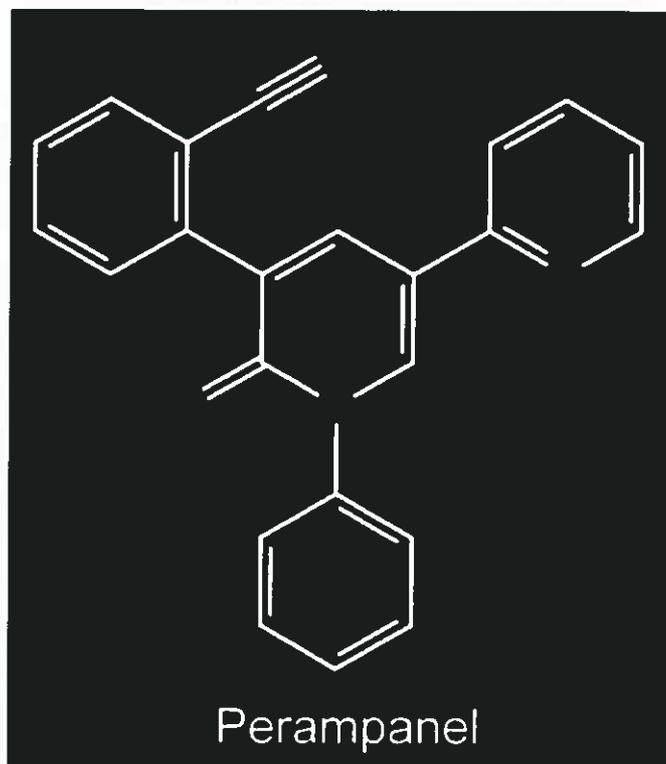


Figure 5 : Structure chimique du perampanel et sa vue en 3 dimensions

#### b) Propriétés pharmacocinétiques

##### *Absorption :*

Après administration orale, le perampanel est facilement absorbé avec une biodisponibilité de 100%.

##### *Distribution :*

Les données des études in vitro indiquent que la liaison du perampanel aux protéines plasmatiques est d'environ 95 %, avec une faible fraction sous forme libre de 5%.

##### *Biotransformation :*

Le métabolisme hépatique est lent, ce qui entraîne un effet de premier passage hépatique négligeable et une demi-vie (T<sub>1/2</sub>) exceptionnellement longue de

105 heures avec une variance interindividuelle de 53 à 136 heures. Le métabolisme se produit par oxydation par les cytochromes p450 (CYP) 3A4 et 3A5 puis glucuroconjugaison secondaire.

*Élimination :*

L'élimination des métabolites inactifs se fait 30 % dans les urines et 70 % dans les fèces.

*Linéarité/non-linéarité :*

L'augmentation des concentrations plasmatiques du perampanel est directement proportionnelle à celle des doses administrées dans la plage de doses comprises entre 2 mg et 12 mg, sans influence de l'âge et du sexe (Patsalos et al., 2015).

*Interactions médicamenteuses :*

Les données de la littérature sont encore divergentes sur certains points. Dans l'analyse poolée des 3 essais de phase III (Gidal et al., 2015), il est retrouvé une augmentation de la clairance du PER avec la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la phénytoïne de 3, 2 et 2 fois respectivement, ainsi qu'une diminution d'efficacité. Le phénobarbital ne l'affecte pas et le topiramate réduit l'aire sous la courbe de 20% sans être cliniquement significatif.

Une étude récente (Majid et al., 2016) montre que PER augmente de façon significative, sans conséquence clinique, la clairance de la carbamazépine, du clobazam, de la lamotrigine, du valproate de sodium et de l'oxcarbazépine. La clairance des autres antiépileptiques : clonazépam, phénobarbital, phénytoïne, topiramate ou zonisamide n'est pas modifiée

c) L'efficacité

Deux principales études de phase II (étude 206 avec 153 patients et étude 208 avec 48 patients) (Krauss et al., 2012a) démontraient que le PER aux doses de 2 à 12 mg/jour avait un profil de tolérance acceptable. Ces études avec les analyses poolées de pharmacocinétique/pharmacodynamie

ont montré une efficacité dépendante de la concentration comparée au placebo pour les dosages de 4 à 12 mg. Elles ont permis de guider le design des programmes de développement des études phase III.

✓ *Essais randomisés dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire : Etudes 304,305 et 306*

Deux études (études 304 (French et al., 2012a) et 305 (French et al., 2013)) ont été menées pour comparer les doses de 8 et 12 mg/jour de PER à un placebo et la troisième étude (étude 306 (Krauss et al., 2012b)) pour comparer les doses de 2, 4 et 8 mg/jour de PER dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire au placebo.

Les résultats des différentes études sont résumés dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Résumé du pourcentage médian de la réduction de la fréquence totale des crises épileptiques partielles par 28 jours et taux de répondeurs dans la phase d'entretien des études 304, 305, 306 et des études combinées (Monographie du perampanel)

Etude N = population	Médicament antiépileptique + placebo	Médicament antiépileptique + perampanel			
		2 mg/jour	4 mg/jour	8 mg/jour	12 mg/jour
<b>Etude 304</b>					
n	121	-	-	133	133
% de réduction médian de la fréquence des crises	21%	-	-	26%*	35%*
Taux de répondeurs 50%	26%	-	-	38%	36%
Libres de crises	1.2%	-	-	4.8%	6.5%
<b>Etude 305</b>					
n	136	-	-	129	121
% de réduction médian de la fréquence des crises	10%	-	-	31%***	18%*
Taux de répondeurs 50%	15%	-	-	33%**	34%***
Libres de crise	1.7%	-	-	2.8%	2.0%
<b>Etude 306</b>					
n	184	180	172	169	-
% de réduction médian de la fréquence des crises	11%	14%	23%**	31%***	-
Répondeurs 50%	18%	21%	29%*	35%***	-
Libres de crise	0%	1.9%	4.4%	2.6%	-
<b>Etude combinées (304, 305, 306)</b>					
n	441	180	172	431	254
% de réduction médian de la fréquence des crises	13%	14%	23%	29%	27%
Répondeurs 50%	19%	21%	29%	35%	35%

\*, \*\*, \*\*\* pour  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  et  $p < 0,001$  (la valeur p n'est pas présentée pour les études combinées et pour les patients libres de crise)

- : dose non étudiée

✓ *Etudes d'extension en ouvert*

A la fin des 3 études précédentes, les 1264 patients avaient la possibilité de poursuivre dans une étude ouverte (étude 307 (Krauss et al., 2013)) évaluant l'efficacité à long terme du PER : 1218 patients ont été randomisés et traités, ce qui correspond à 96,4% de ceux qui avaient terminé l'une des études de phase III. Le taux de répondeurs à 50% était de 55% à 1 an et de 58% à 2 ans. La réduction moyenne du pourcentage des crises secondairement généralisées était de 77% à 9 mois et de 90% à 2 ans. Sur 694 patients qui ont pris le traitement plus d'un an, 5.3% étaient libres de crise pendant l'année entière.

✓ *Essai randomisé dans l'épilepsie généralisée : étude 332 : crises généralisées tonico-cloniques (CGTC)*

Dans l'étude 332, randomisée en double insu, contrôlée contre placebo (French et al., 2015), 164 patients ont été randomisés, 162 patients ayant réalisé l'étude complète (PER n=81, placebo n=81). Comparativement au placebo, PER réduisait significativement la fréquence des CGTC par 28 jours (38.4% versus 76.5%,  $p < 0.0001$ ) et le taux de répondeurs à 50% était plus élevé (39.5% versus 64.2%,  $p < 0.0019$ ), de même que le taux de patients libres de crise (12.3% versus 30.9%).

Les données disponibles sont insuffisantes pour tirer des conclusions sur l'efficacité et la tolérance du PER dans les crises généralisées autres que les CGTC (crises myocloniques et absences).

✓ *Phase d'extension en ouvert :*

Sur les 140 patients ayant terminé l'étude 332, 114 (81,4 %) sont entrés dans la phase d'extension. Le taux de répondeurs à 50% à 1 an de traitement était de 65,9 %. Ce taux était stable au cours du temps de la semaine 26 environ jusqu'à la fin de l'année.

#### d) Tolérance

La qualité de vie est dépendante du nombre et de la sévérité des effets secondaires. La balance bénéfice risque doit être en faveur de la poursuite du traitement.

Ko et al (Ko et al., 2015) ont publié en 2015 une revue des effets secondaires retrouvés lors des 3 études de phase III (1480 sujets dont 1038 sous PER et 442 sous placebo) et de l'étude d'extension (1186 patients sous PER). Les effets secondaires les plus fréquents étaient les vertiges, la somnolence, les céphalées, la fatigue, l'irritabilité. Ils étaient significativement plus fréquents dans le groupe PER que dans le groupe placebo, sauf les céphalées

Les données sont présentées dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Effets secondaires retrouvés dans la méta analyse de Ko et collaborateurs (Ko et al., 2015)

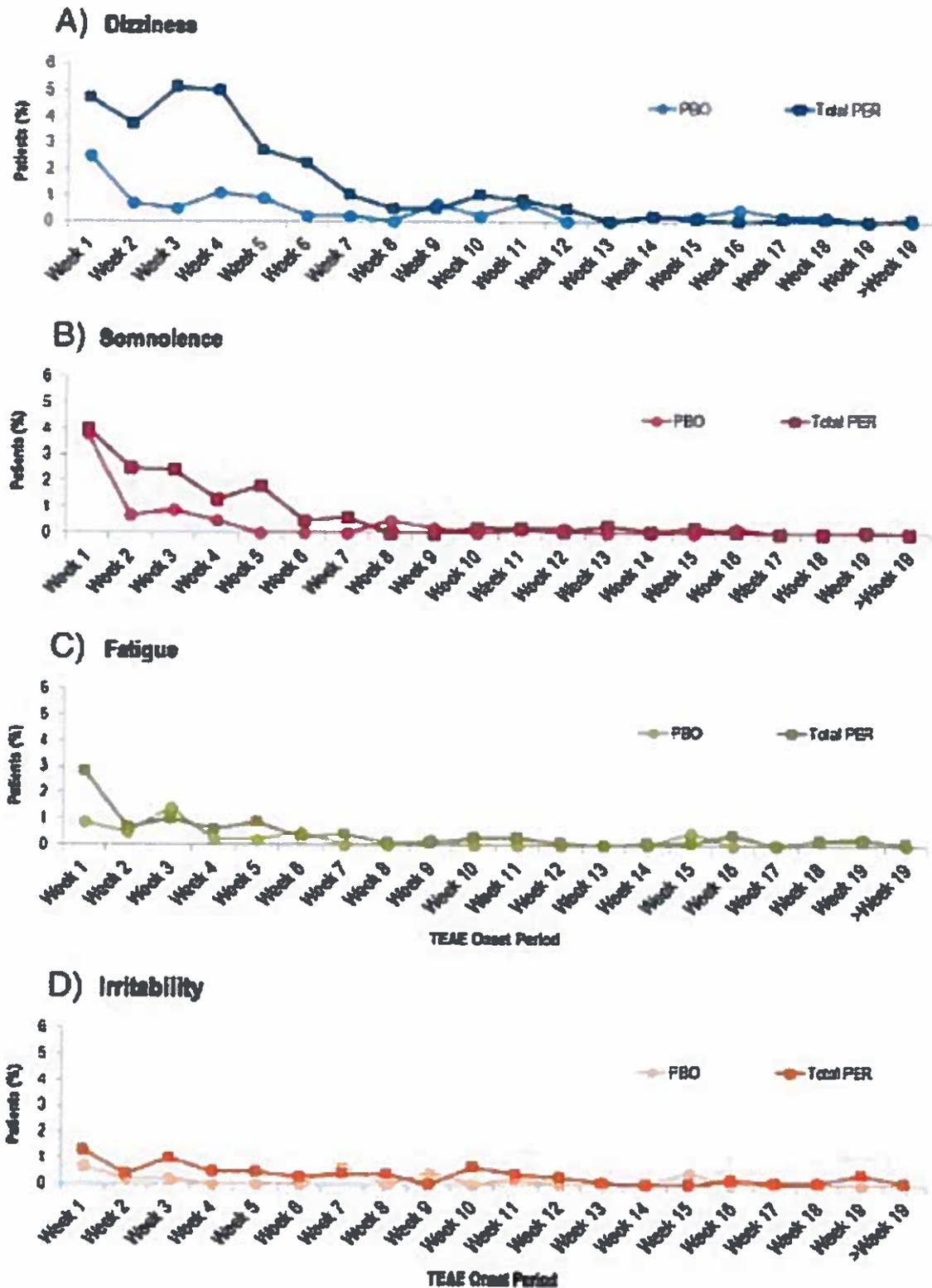
Effets secondaires	Placebo N=442, n(%)	Perampanel				Total N=1038 n(%)
		2mg/jour, n=180 n(%)	4mg/jour N=172 n(%)	8mg/jour N=431 n(%)	12mg/jour N=255 n(%)	
Aucun	294 (66.5)	111(61.7)	111(64.5)	350 (81.2)	277 (89.0)	799 (77.0)
Vertiges	40 (9.0)	18 (10.0)	28 (16.3)	137 (31.8)	109 (42.7)	292 (28.1)
Somnolence	32 (7.2)	22 (12.2)	16 (9.3)	67 (15.5)	45 (17.6)	150 (14.5)
Céphalées	50 (11.3)	16 (8.9)	19 (11.0)	49 (11.4)	34 (13.3)	118 (11.4)
Asthénie	21 (4.8)	8 (4.4)	13 (7.6)	36 (8.4)	31 (12.2)	88 (8.5)
Irritabilité	13 (2.9)	7 (3.9)	7 (4.1)	29 (6.7)	30 (11.8)	73 (7.0)
Nausées	20 (4.5)	4 (2.2)	5 (2.9)	25 (5.8)	20 (7.8)	54 (5.2)
Chutes	15 (3.4)	2 (1.1)	3 (1.7)	22 (5.1)	26 (10.2)	53 (5.1)

Quarante-trois patients (4.1%) sous PER et 6 (1.4%) sous placebo ont arrêté le traitement du fait d'effets secondaires. Les vertiges étaient la cause la plus fréquente d'arrêt du traitement (22 patients (2.1%)), puis la somnolence (10 patients (1.0%)), la fatigue (7 patients (0.7%)) et l'irritabilité (4 patients (0.4%)).

L'émergence des 4 principaux effets secondaires est montrée dans la Figure 6.

La plupart émergeaient durant la phase de titration (6 premières semaines) : 83.2% pour les vertiges, 87.3% pour la somnolence, 72.7% pour la fatigue et 56.2% pour l'irritabilité. Le pic de fréquence était à la semaine 3 pour les vertiges, et à la semaine 1 pour la somnolence, la fatigue et l'irritabilité.

Figure 6 : Temps d'apparition des premiers effets secondaires pour les patients sous placebo (n=442) et sous PER (n=1038) dans l'étude poolée des études de phase III (Ko et al., 2015)



## e) Données cliniques

### *Indications thérapeutiques :*

PER est indiqué en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes et adolescents âgés de plus de 12 ans depuis octobre 2012.

Depuis juin 2015, il a également l'AMM pour le traitement en add-on des CGTC primaires chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans, atteints d'épilepsie généralisée idiopathique.

### *Posologie et mode d'administration :*

Le perampanel doit être pris par voie orale, une fois par jour au coucher. Il doit être instauré à dose de 2mg/jour puis augmenté par palier de 2mg à intervalle de 2 semaines jusqu'à une dose d'entretien de 4 à 8 mg/jour. La posologie peut être augmentée jusqu'à 12 mg/jour en fonction de la réponse clinique et de la tolérance. L'intervalle peut être diminué à 1 semaine lorsque des traitements concomitants diminuent la demi-vie du PER.

### 7/Comorbidités associées à l'épilepsie

L'épilepsie est définie comme une maladie cérébrale caractérisée par une propension durable à générer des crises épileptiques et par les conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales de cette affection.

De nombreuses comorbidités sont associées à l'épilepsie (Berg, 2011). Les patients épileptiques, plus particulièrement ceux qui ont débuté leur épilepsie dans l'enfance, ont un taux de niveau scolaire, d'activité, de mariage et de parentalité significativement plus faible qu'une population contrôle (Camfield et al., 1993 ; Gaitatzis et al., 2004 ; Shackleton et al., 2003 ; Strine et al., 2005 ; Tellez-Zenteno et al., 2007). Il est également observé une prévalence accrue des troubles de l'humeur, des troubles anxieux, du trouble avec déficit attentionnel et hyperactivité (TDAH) et des troubles psychotiques

dans l'épilepsie (Lin et al., 2012). On estime qu'environ un patient épileptique sur trois présente au cours de sa vie une pathologie psychiatrique contre une personne sur cinq en population générale (Tellez-Zentelo et al., 2007). Les troubles cognitifs sont plus fréquents : Berg et al (Berg et al., 2008) ont montré que 25% d'une cohorte d'enfants épileptiques avaient un quotient intellectuel (QI) inférieur à 80. L'autisme est fortement associé à l'épilepsie dans l'enfance (Tuchman et al., 1991).

Le taux de mortalité est 4 à 7 fois plus élevé chez les patients épileptiques par rapport à la population générale (Sperling, 2004), du fait des causes à l'origine de l'épilepsie (tumeur cérébrale, pathologie neurodégénérative...), mais également du fait des morts subites inexplicées (SUDEP) et des suicides. Les SUDEP rendent compte de 10 à 20% des décès dans l'épilepsie (Walczak et al., 2001) et les patients à risque sont jeunes, ont débuté leur épilepsie dans l'enfance, ont des crises généralisées tonico-cloniques et sont traités par une polythérapie antiépileptique (Monté et al, 2007). La présence d'un retard mental et d'une lésion cérébrale sont des facteurs de risque moins importants (Monté et al., 2007; Walczak et al., 2001). Le risque de suicide est augmenté chez les patients épileptiques (RR 3.17), de façon plus marquée chez les patients épileptiques ayant une comorbidité psychiatrique (RR 13.7) (Christensen et al., 2007).

### 8/ Les données « de vie courante »

Les essais cliniques permettent de démontrer l'efficacité et d'estimer la tolérance à court terme d'un traitement, mais ils ne peuvent pas prédire la place d'un traitement en pratique courante et des études observationnelles supplémentaires sont indispensables.

Les principales études observationnelles publiées sont résumées dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Efficacité et tolérance dans les principales études observationnelles.

Étude	Nombre de sujets	Durée du recul	Taux de rétention, %	Répondeurs 50%, %	Libres de crises, %	Effets secondaires, %	Liste des effets secondaires	Notion de comorbidité psychiatrique	Notion de retard mental
Magne autrichienne (Inhoff et al., 2014b)	281	3 et 6 mois	60% à 6 mois	50% à 3 mois	15% à 3 mois	52%	Somnolence (24.6%), vertiges (19.6%), ataxie (3.9%), agressivité (2.8%), irritabilité (2.1%)	non	non
Magne autrichienne (Inhoff et al., 2014a)	74	3 et 6 mois	60% à 6 mois	46% à 3 mois	14% à 3 mois	54%	Somnolence (42%), vertiges (18%), irritabilité et dépression (1.4%)	non	non
Remark et al. (Remark et al., 2016)	22	12 mois	54.5%	27.2%	9.1%	59,1%	Asthénie (36.4%), agressivité (22.7%), vertiges (18.2%), manque du mot (13.6%), trouble de la concentration (9.1%), dépression (9.1%)	non	non
De la Terre et al. (De la Terre et al., 2014)	47	3 mois	55%	28%	0%	-	troubles du comportement/de l'humeur (25,5%), vertiges (19,1%), sédation (14,9%), dysarthrie (10,6%), confusion (8,5%), trouble de l'équilibre (8,5%), idées suicidaires (6,3%)	non	Oui 17%
De la Terre et al. (De la Terre et al., 2015)	54	6 mois	51.9%	14.8%	5.6%	-	Nausées (7.4%), ataxie (7.4%), dépression (5.6%), vertiges (5.6%), somnolence (5.6%), agressivité (3.7%), asthénie (3.7%), irritabilité (3.7%), prise de poids (3.7%)	non	non
De la Terre et al. (De la Terre et al., 2016)	310	1 jour à 23 mois, 6.9 mois en moyenne	86% à 3 mois 71% à 6 mois 47% à 12 mois 27% à 18 mois	42.2% à 3 mois	5.6% à 3 mois	67.4%	sédation (23,8%), perturbation du comportement et de l'humeur (22,6%), vertiges (13,6%), déséquilibre (11,3%), idées suicidaires (1,3%)	non	Oui 27.7%

Quelques cas et séries de cas ont également rapporté l'utilisation du PER dans des circonstances particulières comme :

- La maladie de Lafora : Dirani et al (Dirani et al., 2014) et Schorlemmer (Schorlemmer et al., 2013) ont rapporté une amélioration franche des crises et des troubles cognitifs, comportementaux et cérébelleux chez une patiente.
- L' état de mal myoclonique post anoxique réfractaire : Santamarina et al (Santamarina et al., 2015) ont rapporté une amélioration franche de l'EEG et des myoclonies chez un patient.

- Rohracher et al (Rohracher et al., 2015) ont montré une amélioration chez 2 patients sur 12 souffrant d'un état de mal réfractaire. Le PER était donné en moyenne après l'échec de 4 autres traitements antiépileptiques.

### 9/Objectif de l'étude

Une grande proportion des patients épileptiques suivis dans les centres tertiaires a une épilepsie très sévère et de nombreuses comorbidités (retard mental et/ou troubles psychiatriques). Il y a peu de données disponibles sur l'utilisation du PER dans ces sous-groupes spécifiques de patients.

Le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du PER en pratique courante au CHRU de Tours et plus précisément chez les patients ayant des comorbidités psychiatriques ou un retard mental.

# **METHODES**

## **1/ Type d'étude**

Cette étude est rétrospective, monocentrique, réalisée au CHRU de Tours entre le 1<sup>er</sup> mai 2014 et le 14 février 2016.

## **2/ Population**

Tous les patients qui présentaient une épilepsie pharmacorésistante et débutaient un traitement par perampanel entre le 1<sup>er</sup> mai 2014 et le 3 juin 2015 ont été inclus. Les patients devaient avoir plus de 18 ans. Il n'y avait aucun critère d'exclusion.

## **3/ Méthodes**

Les dossiers ont été retrouvés grâce à une recherche par mots clefs à partir du Dossier Patient Partagé (DPP) : tous les dossiers dans lesquels apparaissaient les mots « perampanel » et « fycompa » ont été étudiés.

Le recueil des données s'est basé sur le contenu du dossier informatisé et sur le dossier papier lorsque la totalité des informations n'était pas colligée grâce à l'informatique.

## **4/Recueil des données démographiques et cliniques**

Les données recueillies étaient :

- Le sexe
- L'âge du patient
- Les antécédents médicaux, chirurgicaux, les comorbidités
- La présence d'une déficience mentale définie selon les critères du DSM-IV :

- critère A : Quotient Intellectuel (QI) inférieur à 70 lorsqu'une évaluation avait été réalisée

- critère B : déficits concomitants ou altération du fonctionnement adaptatif actuel concernant au moins deux des secteurs suivants : communication, autonomie, vie domestique, aptitudes sociales et interpersonnelles, mise à profit des ressources de l'environnement, responsabilité individuelle, utilisation des acquis scolaires, travail, loisirs, santé et sécurité.

- Les antécédents psychiatriques classés en 4 catégories :
  - les troubles de l'humeur : dépression, état maniaque, trouble bipolaire.
  - les troubles anxieux : trouble anxieux généralisé, trouble phobique, trouble panique, état de stress post traumatique (ESPT), trouble obsessionnel compulsif, trouble de l'adaptation.
  - les troubles psychotiques : schizophrénie et trouble délirant persistant.
  - les troubles de la personnalité et les troubles comportementaux sévères.
- L'histoire de l'épilepsie :
  - le début de l'épilepsie
  - la durée d'évolution
  - le diagnostic syndromique : structurelle/métabolique, d'origine inconnue ou génétique
  - l'origine des crises : temporale, extra temporale
- La fréquence des crises avant l'instauration du traitement classée en :
  - pluriquotidienne
  - une crise par jour
  - moins d'une crise par jour mais plus d'une crise par semaine
  - moins d'une crise par semaine mais plus d'une crise par mois
  - moins d'une crise par mois
- L'historique thérapeutique :
  - utilisation d'un stimulateur du nerf vague (SNV)

- nombre et liste des traitements antiépileptiques reçus de façon concomitante

-traitements inducteurs enzymatiques (phénytoïne, carbamazépine, oxcarbazépine) reçus de façon concomitante

- traitements antiépileptiques utilisés antérieurement

- antécédent de iatrogénie secondaire à un précédent traitement antiépileptique

## 5/ Instauration du traitement

Le traitement était introduit en consultation ou en hospitalisation par un des neurologues du service spécialisés en épileptologie.

Le schéma d'administration était celui recommandé par le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et par la Haute Autorité de Santé (HAS). Le traitement débutait à la dose de 2 mg à prendre en une prise au coucher. Il était ensuite augmenté de 2 mg par pallier de 1 à 2 semaines en fonction des traitements concomitants et de la tolérance.

## 6/Critères d'évaluation

Les données du suivi ont été recueillies sur les courriers des consultations ou des hospitalisations ultérieures jusqu'au 14 février 2016. Sont retenus :

- la date d'instauration du traitement par perampanel
- la date des consultations ultérieures de suivi
- la poursuite ou l'arrêt du traitement
- la cause de l'arrêt du traitement si celui-ci avait été arrêté : mauvaise tolérance, absence d'efficacité, mauvaise tolérance et absence d'efficacité ou autre.

### a) Evaluation de l'efficacité du traitement par perampanel

L'efficacité du traitement a été évaluée sur la diminution de la fréquence et de l'intensité des crises classée en :

- patients libres de crise.
- patients répondeurs : diminution de plus de 50% de la fréquence et/ou de l'intensité des crises. Etaient comptés également comme répondeurs certains patients pour qui les données numériques n'étaient pas disponibles mais qui ont présenté une amélioration majeure retenue par le patient, l'accompagnant (s'il y en avait un) et le neurologue.
- diminution de moins de 50% de la fréquence et/ou de l'intensité des crises. Etaient comptés également certains patients pour qui les données numériques n'étaient pas disponibles mais qui ont présenté une amélioration retenue par le patient et le neurologue.
- absence de diminution voir augmentation de la fréquence et/ou de l'intensité des crises.

Dans la mesure du possible cette efficacité était jugée sur des critères objectifs numériques (nombre de crises renseigné sur un agenda des crises). Lorsque l'évaluation numérique précise était impossible du fait de l'existence d'une déficience mentale, d'un nombre de crises trop important ou de l'absence de ressenti du patient, l'évaluation de l'efficacité était réalisée par le neurologue d'après l'interrogatoire du patient et de l'accompagnant.

#### b) Evaluation de la tolérance :

La tolérance était évaluée sur le recueil des effets secondaires :

- le délai d'apparition
- la dose de perampanel lors de l'apparition
- le type d'effet secondaire
- la nécessité d'arrêter le traitement du fait de l'importance de l'effet secondaire

### 7/Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à partir du site Biostatgv et à l'aide des logiciels GraphPad Prism 6 et XLSTAT. Les résultats sont exprimés

en moyenne et écart-type pour les variables quantitatives et en valeur absolue et pourcentage pour les variables qualitatives.

Les comparaisons de variables quantitatives entre les groupes ont été réalisées avec un test de Mann Whitney, et pour les variables qualitatives avec un test de Fisher. Les courbes de survie ont été comparées grâce au test du Logrank. Une valeur de p inférieure à 0.05 était considérée comme significative.

# RESULTATS :

## 1/ Caractéristiques démographiques et cliniques

Entre le 1<sup>er</sup> mai 2014 et le 3 juin 2015, soit pendant 13 mois, 101 patients présentant une épilepsie pharmacorésistante ont débuté un traitement par perampanel au CHU de Tours.

Les caractéristiques de la population étudiée sont présentées dans le Tableau n°4.

Tableau n°4 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients

Caractéristiques démographiques	
Femmes, n (%)	53 (52.5%)
Age moyen, années (DS)	41.2 (14.5)
Comorbidités, n (%)	
Absence de comorbidité neuropsychiatrique	33 (32.7%)
Déficience mentale	38 (37.6%)
Antécédent psychiatrique :	50 (49.5)
- Trouble anxieux, syndrome de stress post traumatique	19 (18.8%)
- Trouble de l'humeur	20 (19.8%)
- Trouble psychotique	2 (2.0%)
- Trouble comportemental et trouble de la personnalité	13 (12.9%)
Déficience mentale et antécédent psychiatrique	20 (19.8%)
Caractéristiques de l'épilepsie	
Durée de l'épilepsie, années (DS)	28.1 (14.7)
Etiologie, n (%)	
Structurelle/métabolique	58 (57.4%)
D'origine inconnue	27 (26.7%)
Syndrome de Lennox Gastaut	2 (2%)
Autre	14 (13.9%)
Origine des crises, n (%)	
Temporale	29 (28.7%)
Extra-temporale	72 (71.3%)
Fréquence des crises, n (%)	
Pluriquotidienne	28 (27.7%)
Quotidienne	7 (6.9%)
<1/jour mais >1/semaine	38 (37.6%)
<1/semaine mais >1/mois	25 (24.8%)
<1/mois mais >1/an	3 (3%)
Thérapeutiques	
Stimulateur du nerf vague, n (%)	26 (25.7%)
Nombre de traitements anti épileptiques concomitants, n (%)	
Aucun	0
1 AED	20 (19.8%)
2 AEDs	36 (35.6%)
3 AEDs	22 (21.8%)
4 AEDs	18 (17.8%)
5 ou plus	5 (5%)
Nombre moyen de traitements antiépileptiques	2.5
Traitement inducteur enzymatique concomitant, n (%)	16 (15.8%)
Nombre de traitements antiépileptiques déjà essayés	
Moyenne (DS)	8.4 (3.2)
Amplitude	2-17
Antécédent de iatrogénie psychiatrique sous AEDs, n (%)	21 (20.8%)

## 2/ Suivi des patients

La durée de suivi moyenne a été de 8.1 mois ( $\pm 4.8$  mois), allant de 3 semaines à 17.7 mois.

Cinquante et un patients (50.5%) ont poursuivi le traitement.

Cinquante patients l'ont arrêté pour diverses causes :

- Mauvaise tolérance et inefficacité pour 25 patients (24.8%)
- Mauvaise tolérance seule pour 20 patients (19.8%)
- Inefficacité seule pour 2 patients (2%)
- Autres causes pour 3 patients : une patiente pour souhait de grossesse, et 2 patients sont décédés (un dans les suites d'une infection sur matériel prothétique et l'autre de la progression de sa tumeur cérébrale)

La probabilité de poursuivre le traitement par PER est calculée grâce aux courbes de Kaplan Meier (Figure 7). Elle est de 73% à 3 mois, de 64% à 6 mois et de 46% à un an.

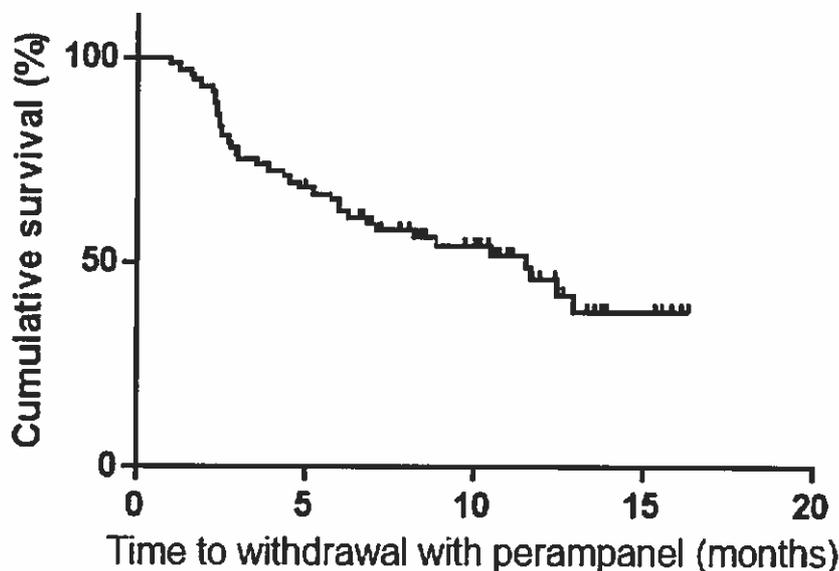


Figure 7 : Courbe de rétention du traitement par perampanel dans toute la population étudiée

Les tests du log-rank ne révèlent pas de différence en quant à la poursuite du traitement entre les différents groupes :

- Patients avec une ou plusieurs comorbidités psychiatriques versus patients sans comorbidité psychiatrique (Figure 8)
- Patients avec un retard mental versus patients sans retard mental (Figure 9)
- Patients avec une ou plusieurs comorbidités psychiatriques et retard mental versus patients indemnes de ces comorbidités (Figure 10)

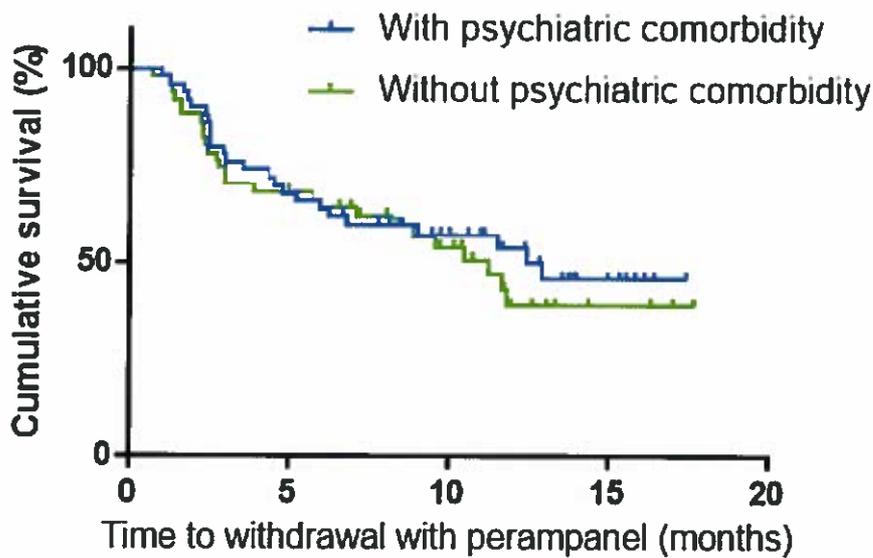


Figure 8 : Courbe de Kaplan-Meier de rétention du traitement chez les patients avec et sans comorbidité psychiatrique

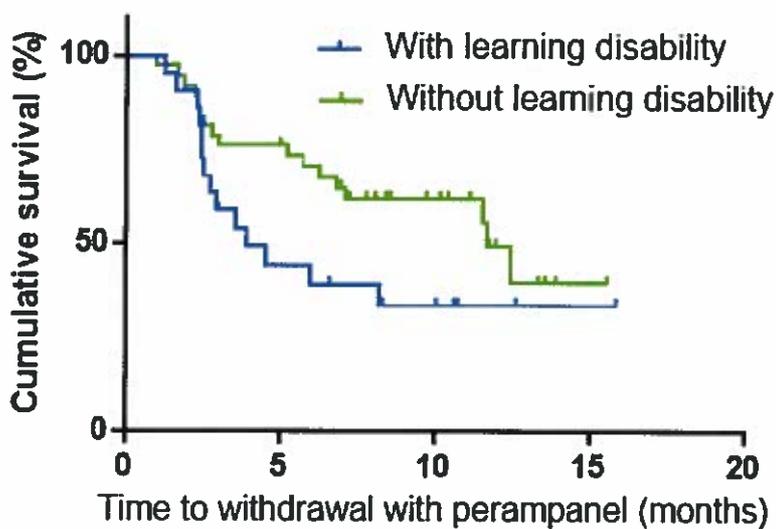


Figure 9 : Courbe de Kaplan-Meier de rétention du traitement chez les patients avec ou sans retard mental

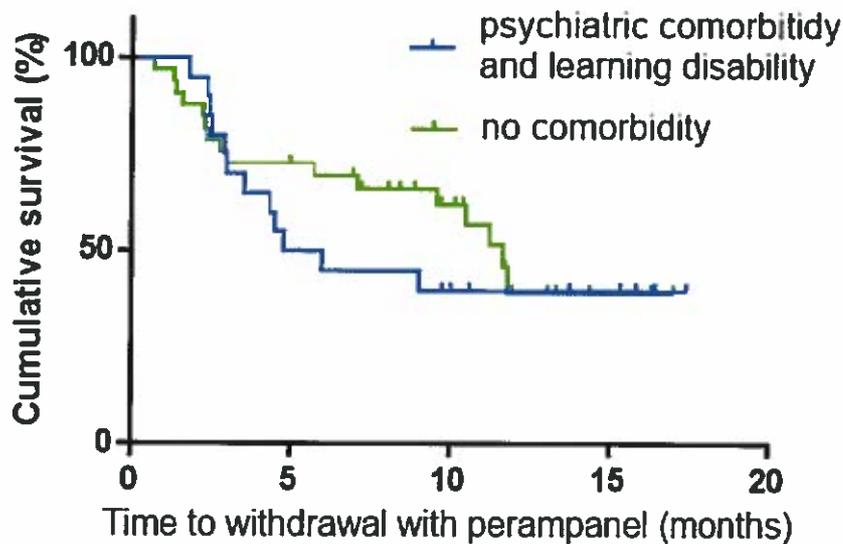


Figure 10 : courbe de Kaplan-Meier de rétention du traitement chez les patients avec comorbidité psychiatrique et retard mental et chez les patients n'ayant pas de comorbidité.

### 3/ Evaluation de l'efficacité

Quarante-deux patients (41.6%) étaient répondeurs avec un taux de diminution de la fréquence et de l'intensité des crises de plus de 50%. Parmi eux, 7 patients (6.9%) étaient libres de crise.

Dix patients (9.9%) ont présenté une diminution du nombre et de la fréquence des crises de moins de 50%. Vingt-six patients n'ont pas eu d'amélioration voir même une aggravation du nombre de crises.

### 4/Evaluation de la tolérance

Soixante-trois patients (62.4%) ont présenté des effets secondaires. Les plus fréquents étaient des troubles neuropsychiatriques comme l'irritabilité, l'asthénie, la sédation et les vertiges. Aucun effet secondaire touchant le système cardiovasculaire ou respiratoire n'a été rapporté, de même qu'aucune anomalie biologique notable.

La liste des effets secondaires est reportée dans le [Tableau 5](#).

Tableau 5 : Effets secondaires sous perampanel

	n	%
Absence d'effet indésirable	38	37.6%
Irritabilité	35	34.7%
Asthénie	19	18.8%
Agressivité	16	15.8%
Sédation	14	13.9%
Vertiges	11	10.9%
Céphalée	5	5%
Prise de poids	4	4%
Apathie	3	3%
Insomnie	3	3%
Troubles gastro-intestinaux	3	3%
Nausées	3	3%
Chutes	3	3%
Ataxie	3	3%
Dépression	3	3%
Idées suicidaires	2	2%
Douleurs	1	1%
Paresthésies	1	1%
Troubles attentionnels	1	1%
Amalgissement	1	1%
Troubles psychotiques	1	1%

## 5/ Evaluation en sous-groupes

### a) Retard mental

Trente-huit patients (37.6%) avaient un retard mental.

La comparaison des groupes avec et sans retard mental ne montre pas de différence en terme de rétention du traitement ou de tolérance.

Le taux de répondeurs est également similaire mais on retrouve une différence statistiquement significative pour le nombre de patients libres de crise : 0 patient chez ceux présentant un retard mental versus 7 patients (11.1%) chez ceux qui en sont indemnes ( $p=0.043$ ).

Les données sont présentées dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Efficacité et tolérance du traitement chez les patients avec et sans retard mental

	Retard mental 38 patients (37.6%)	Pas de retard mental 63 patients (62.4%)	OR	p
Libres de crise	0	7 (11.1%)		0.043
Répondeurs	12 (31.6%)	30 (47.6%)	0.51	0.15
Poursuite du traitement	16 (42.1%)	35 (55.6%)	0.59	0.22
Effets secondaires	28 (73.7%)	35 (55.6%)	2.22	0.09
Effets secondaires psychiatriques	17 (44.7%)	19 (30.2%)	1.86	0.20

## b) Comorbidités psychiatriques

Cinquante patients (49.5%) avaient au moins une comorbidité psychiatrique. Il n'était pas retrouvé de différence significative entre les groupes avec et sans comorbidité psychiatrique en termes d'efficacité, de tolérance ou de rétention du traitement. Les données sont présentées dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Efficacité et tolérance chez les patients avec ou sans comorbidité psychiatrique

	Comorbidité psychiatrique 50 patients (49.5%)	Absence de comorbidité psychiatrique 51 patients (50.5%)	OR	P
Libres de crise	5 (10.0%)	2 (3.9%)	2.7	0.27
Répondeurs	23 (46.0%)	19 (37.3%)	1.43	0.42
Poursuite du traitement	26 (52%)	25 (49.0%)	1.13	0.84
Effets secondaires	34 (68.0%)	29 (56.9%)	1.60	0.31
Effets secondaires psychiatriques	20 (40.0%)	16 (31.4%)	1.45	0.41

## c) Antécédent de iatrogénie psychiatrique sous antiépileptique

Vingt-et-un patients (20.8%) avaient déjà présenté des troubles psychiatriques comme effet secondaire d'un précédent traitement antiépileptique.

Il n'y avait pas de différence pour ce qui est de tolérance entre ces patients et ceux n'ayant jamais présenté d'effet secondaire de ce type.

Par contre, il existait chez les patients qui avaient déjà présenté des troubles psychiatriques sous un précédent traitement antiépileptique une différence significative :

- en terme d'efficacité avec un meilleur taux de patients répondeurs (61.9%) versus (36.3%), OR=2.83, p=0.043
- et en terme de poursuite du traitement 76.2% versus 43.8%, OR=4.058, p=0.013.

Les données sont présentées dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Efficacité et tolérance chez les patients ayant déjà présenté une iatrogénie psychiatrique sous un précédent traitement antiépileptique

	Antécédent de iatrogénie psychiatrique 21 patients (20.8%)	Absence de iatrogénie psychiatrique 80 patients (79.2%)	OR	p
Libres de crise	1 (4.8%)	6 (7.5%)	0.62	1
Répondeurs	13 (61.9%)	29 (36.3%)	2.83	0.046
Poursuite du traitement	16 (76.2%)	35 (43.8%)	4.058	0.013
Effets secondaires	10 (47.6%)	53 (66.3%)	0.47	0.13
Effets secondaires psychiatriques	8 (38.1%)	28 (35%)	1.16	0.80

#### d) Traitement inducteur enzymatique

Seize patients (15.8%) prenaient de façon concomitante un traitement épileptique inducteur enzymatique (phénytoïne, carbamazépine, oxcarbazépine). L'efficacité et la tolérance étaient similaires entre ces patients et ceux ne prenant pas de traitement inducteur enzymatique. Les données sont présentées dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Efficacité et tolérance chez les patients avec ou sans traitement inducteur enzymatique

	Inducteur enzymatique N=16 patients (15.8%)	Pas d'inducteur enzymatique N=85 patients (84.2%)	OR	p
Libres de crise	1 (6.3%)	6 (7.1%)	0.88	1
Répondeurs	5 (31.3%)	37 (43.5%)	0.59	0.42
Poursuite du traitement	9 (56.3%)	45 (52.9%)	0.54	0.29
Effets secondaires	9 (56.3%)	54 (63.5%)	0.74	0.59
Effets secondaires psychiatriques	3 (18.8%)	33 (38.8%)	0.37	0.16

#### e) Polythérapie antiépileptique

Quarante-cinq patients (44.6%) prenaient de façon concomitante au moins 3 autres traitements antiépileptiques. Ce groupe de patients ne montrait pas de différence significative en termes d'efficacité ou de tolérance en comparaison des patients prenant 1 ou 2 autres traitements antiépileptiques. Les données sont présentées dans le Tableau 10.

Tableau 10 : Efficacité et tolérance chez les patients prenant  $\geq 3$  antiépileptiques ou  $\leq 2$

	$\geq 3$ antiépileptiques 45 patients (44.6%)	$\leq 2$ antiépileptiques 56 patients (55.4%)	OR	p
Libres de crise	1 (2.2%)	6 (10.7%)	0.19	0.13
Répondeurs	16 (35.6%)	26 (46.4%)	0.64	0.31
Poursuite du traitement	21 (46.7%)	30 (53.6%)	0.76	0.55
Effets secondaires	30 (66.7%)	33 (58.9%)	1.39	0.54
Effets secondaires psychiatriques	17 (37.8%)	19 (33.9%)	1.18	0.83

#### f) Epilepsie temporale

Vingt-neuf patients (28.7%) avaient une épilepsie d'origine temporale. Aucune différence significative n'était mise en évidence entre les patients dont l'origine de l'épilepsie était temporale versus extratemporale. Les données sont présentées dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Efficacité et tolérance chez les patients ayant une épilepsie temporale ou extratemporale.

	Epilepsie temporale 29 patients (28.7%)	Epilepsie extratemporale 72 patients (71.3%)	OR	p
Libres de crise	4 (13.8%)	3 (4.2%)	3.62	0.10
Répondeurs	12 (41.4%)	30 (41.7%)	0.99	1
Poursuite du traitement	13 (44.8%)	38 (52.8%)	0.73	0.51
Effets secondaires	19 (65.5%)	44 (61.1%)	1.21	0.82
Effets secondaires psychiatriques	11 (37.9%)	25 (34.7%)	1.15	0.82

## **Discussion :**

Nous allons discuter successivement : les variables démographiques et cliniques de notre échantillon, le taux de rétention, l'efficacité, la tolérance du PER, puis son utilisation dans les différents sous-groupes, par rapport à la littérature disponible comparable à notre travail. En effet, comparer nos résultats aux données issues des essais contrôlés n'est pas adapté car une grande proportion de nos patients présente un retard mental et/ou des troubles psychiatriques qui sont des critères d'exclusion dans les études pivots.

### *Comparabilité de notre échantillon avec la littérature existante concernant les variables démographiques et cliniques*

L'âge moyen et le sex-ratio de nos patients étaient comparables à ceux des études observationnelles (respectivement de 31 à 48 ans et d'environ 1/2)(Brodie and Stephen, 2016 ; Coyle et al., 2014 ; Juhl and Rubboli, 2016 ; Shah et al., 2016 ; Steinhoff et al., 2014a, 2014b). La durée moyenne d'évolution de l'épilepsie était similaire à la nôtre dans 2 études (respectivement 21 et 26.7 ans ) (Juhl and Rubboli, 2016 ; Shah et al., 2016) mais plus courte dans l'étude de Coyle (Coyle et al., 2014) (9 ans) du fait d'un âge d'inclusion plus jeune (âge moyen d'inclusion de 31 ans).

L'existence d'éventuelles comorbidités psychiatriques n'est pas mentionnée dans les 6 études observationnelles, alors que nous les avons détaillées et qu'elles concernent 49.5% de nos patients. Par ailleurs, les études de Coyle (Coyle et al., 2014) et Shah (Shah et al., 2016) mentionnent un retard mental chez respectivement 17% et 27.7% des patients, alors que 37.6% de nos patients en ont un. L'importance des comorbidités psychiatriques et cognitives fait donc la particularité de notre cohorte.

### *Taux de rétention du traitement*

La moitié des patients a poursuivi le perampanel sans différence significative entre les groupes (avec ou sans comorbidités). La probabilité de rester sous PER dans notre étude (73% à 3 mois, de 64% à 6 mois et de 46% à un an) était superposable à celles de la littérature (Brodie and Stephen, 2016; Coyle et al., 2014; Juhl and Rubboli, 2016; Steinhoff et al., 2014a, 2014b).

Les autres nouvelles molécules proposées en add-on dans l'épilepsie pharmacorésistante ont des taux de rétention à 1 an superposables dans les études observationnelles : 68% avec le lacosamide (Flores et al., 2012), 52% avec le topiramate, 46% avec la lamotrigine et 23% avec la gabapentine (Lhatoo et al., 2000).

### *Efficacité du PER*

L'efficacité du PER dans notre étude était superposable à celle de Shah (Shah et al., 2016) et de Juhl (Juhl and Rubboli, 2016) (avec un taux de répondeurs et de patients libres de crise respectivement de 42.2%, 27.2%, et 5.6%, 9.1%). Elle était meilleure que dans les études de Coyle (Coyle et al., 2014) et Brodie (Brodie and Stephen, 2016) (taux de répondeur à 28% et 14.8%, taux de libres de crise à 0% et 5.6%). Elle était moins bonne que dans les études de Steinhoff (Steinhoff et al., 2014b) (Steinhoff et al., 2014a) (taux de répondeurs à 50% et 46%, taux de libres de crise à 46% et 14%). Plusieurs facteurs peuvent expliquer ces différences : une durée de suivi plus courte (3 mois pour les études de Steinhoff) et une durée d'évolution de l'épilepsie plus courte (Coyle et al., 2014). Les caractéristiques des patients et de leur épilepsie n'étaient pas toujours détaillées, limitant la comparaison.

L'efficacité d'un traitement dépend par ailleurs du nombre de traitements antérieurs utilisés. Schiller et Najjar en 2008 ont montré que le pourcentage de patients libres de crise était de 61.8% pour le premier traitement essayé puis de 41.7%, 16.6%, et 0% après échec respectivement d'un, 2 à 5, et 6 à 7 traitements antérieurs inefficaces. Le taux de patients

répondeurs à 50% était de 85.5% pour le premier traitement essayé, puis de 69.3%, 47%, et 31% après échec respectivement d'un, 2 à 5, et 6 à 7 traitements antérieurs inefficaces (Schiller and Najjar, 2008). L'efficacité du PER était bonne dans notre étude si l'on tient compte du nombre important de traitements antiépileptiques essayés avant l'inclusion (8.2 en moyenne).

D'autres critères prédictifs d'une moins bonne efficacité du traitement antiépileptique étaient fréquemment retrouvés : un retard mental associé (37.6% des cas), une pathologie psychiatrique actuelle ou passée (49.5% des cas) (Hitiris et al., 2007), une longue durée d'évolution de l'épilepsie (28 ans en moyenne) (Callaghan et al., 2011).

### *Tolérance du PER*

Dans notre étude, nous avons retrouvé un taux d'effets secondaires sous PER de 62.4%, en accord avec les études observationnelles disponibles : entre 52% et 67.4% (Juhl and Rubboli, 2016 ; Shah et al., 2016 ; Steinhoff et al., 2014a, 2014b), avec une prédominance d'effets secondaires neuropsychiatriques.

L'estimation de la fréquence des effets indésirables est complexe : elle dépend du type d'étude, contrôlée versus ouverte et de la nature prospective ou rétrospective de l'évaluation. Dans les études randomisées ou les études cas-témoins, l'imputabilité d'un évènement indésirable au traitement est facilitée par la présence d'un groupe contrôle (Perucca and Gilliam, 2012). Dans les études observationnelles comme la nôtre, le rôle du traitement reste conjectural. La fréquence des effets indésirables dépend également de la méthode de recueil : le recueil des plaintes spontanées des patients sous-estime le taux d'effets indésirables alors qu'un questionnaire systématique le surestime (Perucca and Gilliam, 2012). Par exemple, une étude multicentrique italienne a montré que le taux d'effets secondaires était 3 fois plus élevé lorsqu'un questionnaire détaillé était réalisé par rapport à un interrogatoire non guidé (96% versus 37%) (Canevini et al., 2010). Dans notre étude rétrospective, les patients ont été questionnés de manière systématique sur la

tolérance au traitement, en mentionnant chaque effet indésirable potentiel, rendant compte en partie du taux important d'effets indésirables.

### *Effets secondaires psychiatriques*

Nous avons retrouvé une forte proportion d'effets indésirables psychiatriques : irritabilité (34.7%), agressivité (15.8%), dépression (3%) et trouble psychotique (1%). Dans les études observationnelles, ces taux sont variables : élevés et superposables aux nôtres pour Coyle, Shah et Juhl (perturbation du comportement et de l'humeur : 25.5 et 22.6% (Coyle et al., 2014 ; Shah et al., 2016), agressivité : 22.7% (Juhl and Rubboli, 2016)), plus faibles pour Steinhoff et Brodie (agressivité : 2.8%, irritabilité : 2.1% (Steinhoff et al., 2014b), irritabilité et dépression : 1.3% (Steinhoff et al., 2014a), agressivité : 3.7% (Brodie and Stephen, 2016)). Mais dans l'étude de Steinhoff (Steinhoff et al., 2014b), les données de tolérance ne portaient que sur la dernière consultation de suivi et en cas d'arrêt de traitement pour mauvaise tolérance.

L'apparition des effets indésirables psychiatriques était dose dépendante dans l'analyse poolée des 3 études de phase III, des 2 études de phase II et des études réalisées chez les patients non épileptiques (Ettinger et al., 2015) : les taux d'irritabilité étaient de 4% (4mg), 7%(8mg), 12%(12mg) versus placebo (3%) et les taux d'agressivité de 1% (4mg), 2% (8mg), 3% (12 mg), versus 1% (placebo) (Steinhoff et al., 2013). Ils apparaissaient le plus souvent lors des 6 premières semaines de traitement : 2% pour le groupe PER versus 0.5% pour le groupe placebo en phase de titration et 1.2% pour PER et 0.2% pour placebo durant la phase de maintenance. Dans notre étude, les effets secondaires psychiatriques apparaissaient à la dose moyenne de 3.6 mg, pendant la phase de titration.

Les effets indésirables psychiatriques sont classiques sous traitements antiépileptiques : l'agressivité par exemple est retrouvée chez 21.6% ; 12.5% et 43.8% des patients dans des études évaluant respectivement le phénobarbital, le lévétiracetam et le topiramate (Piedad et al., 2012). L'agression et l'irritabilité ont été rapportées avec ces 3 antiépileptiques mais

également avec la gabapentine, la lamotrigine, la tiagabine et le zonisamide (Piedad et al., 2012).

Les troubles du comportement sous traitements antiépileptiques sont plus fréquents chez les patients épileptiques que chez ceux qui n'ont pas d'épilepsie, y compris ceux ayant un retard mental ou un trouble anxieux (Ettinger et al., 2015). Ce fait était confirmé pour le PER par l'absence d'augmentation de l'agressivité et de l'anxiété chez les patients non épileptiques (jusqu'à 8 mg), et chez les volontaires traités en étude de phase I (jusqu'à 12 mg) (Ettinger et al., 2015). L'origine des effets indésirables psychiatriques dans notre étude est probablement multifactorielle.

#### *Idées suicidaires :*

Des idées suicidaires ont été rapportées chez 2 patients (2%), avec une fréquence superposable dans l'étude de Shah (1.29%) (Shah et al., 2016), plus importante dans les études de Huber (Huber, 2014) et Coyle (Coyle et al., 2014) où elles concernaient respectivement 13% et 6.3% des patients sous PER. Le risque relatif de décès par suicide chez les patients épileptiques est de 2.0 (IC 95%, 1.7-2.3) après avoir écarté les facteurs de confusion, montrant qu'il existe un risque propre à la maladie épileptique (Christensen et al., 2007).

Dans les études de Coyle et Huber, les comorbidités psychiatriques ou cognitives étaient importantes (un antécédent de tentative de suicide, un syndrome d'Asperger, des CNEP, des troubles cognitifs), comme dans la nôtre : un patient avait un trouble bipolaire et des CNEP, et l'autre un syndrome dépressif et un antécédent de tentative d'autolyse. Les comorbidités psychiatriques accroissent fortement les risques d'idéation et de comportements suicidaires chez les patients épileptiques, même après ajustement sur les autres facteurs de risque (Christensen et al., 2007). De plus un antécédent de tentative de suicide est le facteur prédictif le plus fort de décès par suicide. Harris et Barraclough ont montré qu'un patient épileptique qui a fait une tentative de suicide a un risque augmenté de 38.4% de décès ultérieur par suicide (Harris et Barraclough, 1989). L'exclusion des patients ayant une maladie psychiatrique et un antécédent de tentative de

suicide dans les essais thérapeutiques explique le faible taux d'idées suicidaires retrouvé dans les études de phase III (0.02%) (French et al., 2013, 2012a, 2012b) et dans les études d'extension (0.5%) (Krauss et al., 2013).

### *Retard mental*

Dans notre étude 37.6% des patients présentaient un retard mental. Le taux de répondeurs à 50% était superposable au reste de la cohorte, mais aucun patient n'était libre de crise contrairement à 11.1% des patients indemnes de trouble cognitif.

Les données disponibles sur l'étude du PER en cas de comorbidité cognitive sont très limitées. L'étude de Shah et al (Shah et al., 2016) montrait également une efficacité et un taux de rétention similaires aux nôtres chez leurs 87 patients ayant un retard mental. Un cas (Dolton and Choudry, 2014) de troubles graves du comportement sous PER chez un patient ayant un syndrome de Gilles de la Tourette et un retard mental modéré a été rapporté.

Pourquoi les patients avec retard cognitif ne sont-ils jamais libres de crise ? Leur épilepsie est plus sévère : 39.5% des patients avec retard mental avaient des crises pluriquotidiennes contre 20.6% des patients sans retard mental, le début de l'épilepsie était plus précoce (8.8 ans) contre 16.5 ans et le nombre d'antiépileptiques coprescrits était de 3.2 contre 2.1. Cette sévérité particulière de l'épilepsie en cas de comorbidité cognitive est bien connue (Camfield and Camfield, 2007 ; Jackson et al., 2015 ; Kerr and Espie, 1997 ; Kothare and Kaleyias, 2016). Ces patients ont des comorbidités neurologiques, psychiatriques, médicales et sociales plus sévères et leur prise en charge est difficile (Devinsky et al., 2015). Deux revues récentes de la littérature (Doran et al., 2016 ; Jackson et al., 2015) ne permettent pas de conseiller un traitement antiépileptique plutôt qu'un autre chez les patients épileptiques avec retard mental. Les méta-analyses disponibles prennent surtout en compte l'étiologie de l'épilepsie et la pratique clinique dans le choix d'une molécule, plus que l'existence d'un retard mental (Jackson et al., 2015). La tolérance des traitements antiépileptiques est la même, avec ou sans retard mental.

### *Comorbidités psychiatriques*

La moitié de nos patients avait au moins une comorbidité psychiatrique qui ne modifiait pas la réponse au traitement. L'existence des comorbidités psychiatriques n'était pas mentionnée dans les autres études observationnelles de la littérature.

Les troubles psychiatriques sont fréquents chez les patients épileptiques, affectant leur qualité de vie, augmentant la morbidité et la mortalité (Mula, 2016). Ces troubles psychiatriques sont multifactoriels et incluent le fardeau psychosocial de l'épilepsie (de Boer et al., 2008), les effets secondaires des traitements antiépileptiques (Mula and Sander, 2007) et les facteurs neurobiologiques secondaires aux crises et à la maladie épileptique (Mula, 2012). La présence d'un syndrome dépressif est associée à un contrôle des crises plus difficile (Thapar et al., 2005), à des effets secondaires des antiépileptiques plus fréquents (Luoni et al., 2011), à une qualité de vie diminuée (Boylan et al., 2004) et à une augmentation du risque de comportement suicidaire (Jones et al., 2003).

### *Antécédent de iatrogénie psychiatrique sous un précédent traitement antiépileptique*

Avoir eu un effet indésirable de nature psychiatrique avec un antiépileptique essayé antérieurement n'était pas prédictif de la survenue d'un effet indésirable psychiatrique sous perampanel. Mula a étudié les effets psychiatriques du levetiracetam et du topiramate : l'existence d'antécédents psychiatriques personnels et familiaux et un antécédent de convulsions fébriles étaient prédictifs de la survenue d'un effet secondaire psychiatrique (Mula et al., 2007). Nos patients ayant cet antécédent de iatrogénie psychiatrique n'avaient pas plus d'antécédents personnels psychiatriques.

L'existence d'une iatrogénie psychiatrique antérieure était associée à une meilleure efficacité du traitement par PER (taux de patients répondeurs à 61.9% versus 36.3% (p=0.046)) et à un meilleur taux de rétention du

traitement (76.2% versus 43.8% ( $p=0.013$ )). Ces patients semblaient avoir une épilepsie moins sévère avec : moins de crises pluriquotidiennes (9.52% versus 32.5%), moins de retard mental (28.6% versus 40.0%), et moins de traitements antiépileptiques coprescrits (23.8% prenaient  $\geq 3$  traitements antiépileptiques versus 50%). Cette différence d'efficacité peut s'expliquer par le fait qu'il s'agit de deux groupes de patients différents.

#### *Utilisation concomitante d'inducteurs enzymatiques*

Nous n'avons pas observé de différence d'efficacité en cas de coprescription d'un inducteur enzymatique, comme dans d'autres études observationnelles (Brodie and Stephen, 2016; Steinhoff et al., 2014a). En revanche, une diminution significative des concentrations plasmatiques et de l'efficacité était retrouvée avec la phénytoïne, la carbamazépine et l'oxcarbazépine dans l'analyse poolée des 3 études de phase III (Gidal et al., 2015).

#### *Polythérapie antiépileptique*

Le nombre d'antiépileptiques prescrit n'était pas prédictif d'une différence d'efficacité sous PER ( $\geq 3$  traitements antiépileptiques versus  $\leq 2$ ). A la différence de notre étude, il était montré dans l'analyse poolée des données de phase III (Kwan et al., 2015) que l'efficacité du PER sur la fréquence des crises était moindre chez les patients qui prenaient plus de 3 traitements antiépileptiques. Cette donnée n'a pas été étudiée dans les autres études observationnelles.

La tolérance était également la même dans les 2 groupes. Les effets indésirables sont la conséquence d'une susceptibilité particulière du patient, du type d'antiépileptique utilisé, des compétences du médecin, plutôt que du nombre de traitements antiépileptiques utilisés (Canevini et al., 2010)

## *Epilepsie temporale*

L'origine temporale des crises n'était pas prédictive d'une différence d'efficacité ou de tolérance sous PER. Il n'y a pas de donnée spécifique dans la littérature sur l'utilisation du PER dans cette topographie (Palleria et al., 2015) à l'exception des études précliniques qui montrent des résultats prometteurs du PER et d'autres antagonistes des récepteurs AMPA dans des modèles animaux d'épilepsie temporale (Russmann et al., 2016 ; Twele et al., 2015).

## *L'épilepsie et ses comorbidités : un continuum ?*

Les troubles cognitifs et les comorbidités psychiatriques, surtout l'anxiété et la dépression, sont parmi les symptômes les plus fréquents rapportés par les patients épileptiques. Ces associations sont connues depuis longtemps : Hippocrate disait déjà en 400 avant JC : « Les mélancoliques deviennent épileptiques et les épileptiques deviennent mélancoliques : ce qui détermine l'avantage dépend de la direction prise par la maladie ; si elle porte sur le corps, ce sera l'épilepsie, si c'est sur l'intelligence, ce sera la mélancolie. » Dans son traité sur « la maladie sacrée », il décrit la maladie de l'encéphale en tant que genre avec trois espèces : épilepsie, folie tranquille et folie agitée. C'est le premier exposé de la maladie unique qui réunit la manie, la mélancolie et l'épilepsie. La bidirectionnalité des relations entre trouble mental et épilepsie a été évaluée récemment dans une étude cas-témoins (Hesdorffer et al., 2012) : l'existence d'une maladie psychiatrique (psychose, dépression, anxiété, abus de toxiques) augmente significativement le risque de développer ultérieurement une épilepsie (RR 1.5-15.7) et l'existence d'une épilepsie augmente le risque de comorbidité psychiatrique (RR 2.2-10.9). Des constatations similaires de plus grande amplitude ont été observées pour la suicidalité qui, d'une part, augmente le risque de développement ultérieur d'une épilepsie (RR 3.1-4.5) et qui, d'autre part, augmente significativement après un diagnostic d'épilepsie (RR 5.3). De même plusieurs études montrent que l'existence de certains déficits cognitifs chez l'enfant (Hermann et al., 2006

; Rathouz et al., 2014) ou chez l'adulte (Baker et al., 2011 ; Taylor et al., 2010) et la personne âgée (Witt et al., 2014) augmente le risque de développement ultérieur d'une épilepsie. Il existe donc une relation bi directionnelle entre épilepsie et troubles cognitifs, ainsi qu'entre épilepsie et troubles psychiatriques. Les crises dans les premiers stades de l'épilepsie pourraient correspondre à la partie émergée de l'iceberg, exprimant une dysfonction plus globale des réseaux neuronaux. Si les comorbidités neurocomportementales et les crises partagent une cause cérébrale commune, l'épilepsie peut également être considérée comme une comorbidité (Pohlmann-Eden et al., 2015).

Il devient difficile de comprendre la genèse des troubles psychiatriques qui apparaissent sous traitements antiépileptiques : sont-ils dus à l'épilepsie elle-même, aux caractéristiques cliniques de patients plus vulnérables ou encore aux propriétés des traitements antiépileptiques ? La survenue de troubles psychiatriques sous traitement antiépileptique est corrélée avec l'existence d'antécédents personnels ou familiaux de troubles mentaux ou de convulsions fébriles. Cette dernière constatation suggère qu'une lésion limbique précoce crée une vulnérabilité psychiatrique qui serait dévoilée par le traitement antiépileptique. Mula et al ne retrouvaient pas de différences épidémiologiques, cliniques, électrophysiologiques ou radiologiques entre les patients présentant des effets secondaires psychiatriques sous levetiracetam et sous topiramate (Mula et al., 2007). Cela conforte l'hypothèse que les effets secondaires psychiatriques apparaissent au sein d'un sous-groupe spécifique de patients vulnérables. Deux hypothèses peuvent être avancées : soit les effets indésirables psychiatriques sont des effets secondaires liés à une molécule sans conséquence pronostique particulière, soit ils témoignent de l'existence d'un trouble plus global. Dans le premier cas, certains patients seraient vulnérables aux effets comportementaux des traitements antiépileptiques, sans augmentation du risque de développer une pathologie psychiatrique ultérieure. Dans le second cas, les patients qui ont des lésions limbiques précoces développeront une altération progressive des structures méso-limbiques. Une vulnérabilité précoce aux effets neuropsychologiques

des traitements antiépileptiques évoluerait par la suite vers une maladie psychiatrique comme une dépression sévère ou des troubles psychotiques.

Dans l'étude des troubles psychiatriques, il est important d'identifier des symptômes transitoires, chronologiquement reliés à la survenue de crises d'épilepsie : les symptômes pré-ictaux, ictaux ou post-ictaux. La prise en charge de ces situations est spécifique puisqu'elles disparaissent avec le contrôle des crises.

Enfin, l'apparition des troubles psychiatriques après l'instauration d'un traitement antiépileptique peut rendre compte du phénomène de « normalisation forcée ». Ce concept correspond à l'apparition de symptômes psychiatriques lorsque l'EEG tend à se normaliser ou se normalise complètement sous l'effet des traitements antiépileptiques (Landolt, 1953 ; Krishnamoorthy et al., 2002).

#### *Les limites de l'étude*

La force de cette étude est le nombre important de patients présentant une épilepsie hautement pharmacorésistante et un taux important de comorbidités. En effet cette population est en général exclue des essais thérapeutiques et ce type d'étude observationnelle permet d'évaluer l'efficacité et la tolérance du PER dans ce sous type de population.

Les limites sont celles retrouvées classiquement dans les études observationnelles. Premièrement, le design de l'étude, rétrospectif, limite l'exhaustivité des données du fait d'un biais d'information. Deuxièmement, les échelles et évaluations nécessaires au diagnostic des comorbidités n'ont pas toujours été réalisées : par exemple, pour le diagnostic de retard mental, la notion d'un QI inférieur à 70 (critère A du DSM-IV) n'était pas toujours disponible et a été pris en compte le critère B du DSM-IV, de même pour les diagnostics psychiatriques où nous n'avons pas réalisé d'échelle diagnostique, ni de gravité. Troisièmement, l'évaluation exacte du nombre de crises était parfois difficile du fait de crises pauci-symptomatiques, du retard mental empêchant la tenue d'un agenda des crises, du nombre très important (pluriquotidien) des crises ou de l'amnésie post critique du patient. En effet,

plusieurs études ont montré qu'une proportion non négligeable de patients n'étaient pas capables de reconnaître leurs crises (Blum et al., 1996 ; Kerling et al., 2006 ; Fisher et al., 2012 ; Heo et al., 2006). Hoppe et collaborateurs (Hoppe C et al., 2007) ont montré que sur 582 crises partielles, 55.5% n'étaient pas reconnues par les patients. Cette évaluation subjective est néanmoins la seule possible en pratique courante de nos jours.

## **CONCLUSION**

Le PER a permis dans notre étude de diminuer la fréquence des crises de 50% chez plus d'un tiers des patients avec 6.9% de patients libres de crise. Ce traitement prometteur dans les essais cliniques, semble donc l'être également chez les patients suivis en centre tertiaire et exclus habituellement des essais thérapeutiques du fait de comorbidités psychiatriques et cognitives.

La tolérance est globalement correcte, avec néanmoins un taux d'effets indésirables psychiatriques élevé. Il semble primordial que les patients soient interrogés sur leurs antécédents personnels et familiaux notamment psychiatriques. Les patients et leurs proches doivent être informés du risque d'effets secondaires, surtout psychiatriques et de l'importance de consulter en cas de modifications du comportement. Enfin la titration du traitement doit être adaptée et ralentie si des facteurs de risque de mauvaise tolérance sont retrouvés chez le patient.

## **Bibliographie :**

- Anonyme. Prognosis of epilepsy in newly referred patients: a multicenter prospective study of the effects of monotherapy on the long-term course of epilepsy. Collaborative Group for the Study of Epilepsy. *Epilepsia*. 1992;33:45–51.
- Annegers, J.F., Hauser, W.A., Elveback, L.R. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1979;20:729–737.
- Baker, G.A., Taylor, J., Aldenkamp, A.P., SANAD group. Newly diagnosed epilepsy: cognitive outcome after 12 months. *Epilepsia*. 2011;52:1084–1091.
- Barna, B., Szász, A., Világi, I., Sente, M. Anticonvulsive effect of AMPA receptor antagonist GYKI 52466 on 4-aminopyridine-induced cortical ictal activity in rat. *Brain Res. Bull.* 2000;51:241–248.
- Ben-Menachem, E. Medical management of refractory epilepsy—practical treatment with novel antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2014;55Suppl 1:3–8.
- Berg, A.T. Epilepsy, cognition, and behavior: The clinical picture. *Epilepsia*. 2011;52 Suppl 1:7–12.
- Berg, A.T., Langfitt, J.T., Testa, F.M., Levy, S.R., DiMario, F., Westerveld, M., et al. Global cognitive function in children with epilepsy: a community-based study. *Epilepsia*. 2008;49:608–614.
- Besag, F.M., Berry, D.J., Pool, F., Newbery, J.E., Subel, B. Carbamazepine toxicity with lamotrigine: pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction? *Epilepsia*. 199;39:183–187.
- Blum, D.E., Eskola, J., Bortz, J.J., Fisher, R.S. Patient awareness of seizures. *Neurology*. 1996;47:260–264.
- Boylan, L.S., Flint, L.A., Labovitz, D.L., Jackson, S.C., Starner, K., Devinsky, O. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology*. 2004;62:258–261.
- Brodie, M.J., Barry, S.J.E., Bamagous, G.A., Norrie, J.D., Kwan, P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2012;78:1548–1554.
- Brodie, M.J., Sills, G.J. Combining antiepileptic drugs—rational polytherapy? *Seizure*. 2011;20:369–375.
- Brodie, M.J., Stephen, L.J. Prospective audit with adjunctive perampanel: Preliminary observations in focal epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2016;54:100–103.
- Brodie, M.J., Yuen, A.W. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? 105 Study Group. *Epilepsy Res.* 1997;26:423–432.
- Callaghan, B., Schlesinger, M., Rodemer, W., Pollard, J., Hesdorffer, D., Allen Hauser, W., et al. Remission and relapse in a drug-resistant epilepsy population followed prospectively. *Epilepsia*. 2011;2:619–626.
- Camfield, C., Camfield, P. Preventable and unpreventable causes of childhood-onset epilepsy plus mental retardation. *Pediatrics*. 2007;120:52–55. 0
- Camfield, C., Camfield, P., Smith, B., Gordon, K., Dooley, J. Biologic factors as predictors of social outcome of epilepsy in intellectually normal children: a population-based study. *J. Pediatr.* 1993;122:869–873.
- Canevini, M.P., De Sarro, G., Galimberti, C.A., Gatti, G., Licchetta, L., Malerba, A., et al. Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2012;51:797–804.
- Chapman, A.G., Smith, S.E., Meldrum, B.S. The anticonvulsant effect of the non-NMDA antagonists, NBQX and GYKI 52466, in mice. *Epilepsy Res.* 1991;9:92–96.

- Chappell, A.S., Sander, J.W., Brodie, M.J., Chadwick, D., Lledo, A., Zhang, D., et al. A crossover, add-on trial of lamotrigine in patients with refractory partial seizures. *Neurology*.2002;58:1680–1682.
- Chen, C.-Y., Matt, L., Hell, J.W., Rogawski, M.A. Perampanel inhibition of AMPA receptor currents in cultured hippocampal neurons. *PLoS One*.2014;9
- Choi, H., Heiman, G., Pandis, D., Cantero, J., Resor, S.R., Gilliam, F.G., et al. Seizure remission and relapse in adults with intractable epilepsy: a cohort study. *Epilepsia*.2008;49:1440–1445.
- Chong, D.J., Lerman, A.M. Practice Update: Review of Anticonvulsant Therapy. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*2016;16:39.
- Christensen, J., Vestergaard, M., Mortensen, P.B., Sidenius, P., Agerbo, E. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet Neurol*.2007;6:693–698.
- Citraro, R., Aiello, R., Franco, V., De Sarro, G., Russo, E. Targeting  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionate receptors in epilepsy. *Expert Opin. Ther. Targets*.2014;18:319–334.
- Cockerell, O.C., Johnson, A.L., Sander, J.W., Hart, Y.M., Shorvon, S.D. Remission of epilepsy: results from the National General Practice Study of Epilepsy. *Lancet Lond. Engl*.1995;346:140–144.
- Coyle, H., Clough, P., Cooper, P., Mohanraj, R. Clinical experience with perampanel: Focus on psychiatric adverse effects. *Epilepsy Behav*.2014;41:193–196.
- Croucher, M.J., Collins, J.F., Meldrum, B.S. Anticonvulsant action of excitatory amino acid antagonists. *Science*.1982;216:899–901.
- De Boer, H.M., Mula, M., Sander, J.W. The global burden and stigma of epilepsy. *Epilepsy Behav. EB*.2008;12:540–546.
- De Zélicourt, M., de Toffol, B., Vespignani, H., Laurendeau, C., Lévy-Bachelot, L., Murat, C., et al. Management of focal epilepsy in adults treated with polytherapy in France: the direct cost of drug resistance (ESPERA study). *Seizure*.2014;23:349–356.
- Devinsky, O., Asato, M., Camfield, P., Geller, E., Kanner, A.M., Keller, S., et al. Delivery of epilepsy care to adults with intellectual and developmental disabilities. *Neurology*.2015;85:1512–1521.
- Dirani, M., Nasreddine, W., Abdulla, F., Beydoun, A. Seizure control and improvement of neurological dysfunction in Lafora disease with perampanel. *Epilepsy Behav. Case Rep*.2014;2:64–166.
- Dolton, E., Choudry, A. Perampanel and Challenging Behaviour in Intellectual Disability and Epilepsy: A Management Dilemma. *Psychiatry Case Rep*. 2014.doi:10.1155/2014/409209, 10.1155/2014/409209
- Doran, Z., Shankar, R., Keezer, M.R., Dale, C., McLean, B., Kerr, M.P., et al. Managing anti-epileptic drug treatment in adult patients with intellectual disability: a serious conundrum. *Eur. J. Neurol*. 2016. doi:10.1111/ene.13016
- Duncan, J.S., Sander, J.W., Sisodiya, S.M., Walker, M.C. Adult epilepsy. *Lancet Lond. Engl*.2006;367:1087–1100.
- Elwes, R.D., Johnson, A.L., Shorvon, S.D., Reynolds, E.H. The prognosis for seizure control in newly diagnosed epilepsy. *N. Engl. J. Med*.1984;311:944–947.
- Ettinger, A.B., LoPresti, A., Yang, H., Williams, B., Zhou, S., Fain, R., et al. Psychiatric and behavioral adverse events in randomized clinical studies of the noncompetitive AMPA receptor antagonist perampanel. *Epilepsia*.2015;56:1252–1263.
- Fisher, R.S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J.H., Elger, C.E., et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*.2014;55:475–482.

- Fisher, R.S., Blum, D.E., DiVentura, B., Vannest, J., Hixson, J.D., Moss, R., et al. Seizure diaries for clinical research and practice: limitations and future prospects. *Epilepsy Behav.*2012;24:304–310.
- Fisher, R.S., Boas, W. van E., Blume, W., Elger, C., Genton, P., et al. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia.*2005;46:470–472.
- French, J.A., Krauss, G.L., Biton, V., Squillacote, D., Yang, H., Laurenza, A., et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology.*2012;79:589–596.
- French, J.A., Krauss, G.L., Steinhoff, B.J., Squillacote, D., Yang, H., Kumar, D., et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: Results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia.*2013;54:117–125.
- French, J.A., Krauss, G.L., Wechsler, R.T., Wang, X.-F., DiVentura, B., Brandt, C. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy A randomized trial. *Neurology.*2015;85:950–957.
- Gaitatzis, A., Carroll, K., Majeed, A., W Sander, J. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia.*2004;45:1613–1622.
- Gidal, B.E., Laurenza, A., Hussein, Z., Yang, H., Fain, R., Edelstein, J., et al. Perampanel efficacy and tolerability with enzyme-inducing AEDs in patients with epilepsy. *Neurology.*2015;84:1972–1980.
- Hanada, T., Hashizume, Y., Tokuhara, N., Takenaka, O., Kohmura, N., Ogasawara, A., et al. Perampanel: a novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. *Epilepsia.*2011;52:1331–1340.
- Hayashi, T. Effects of Sodium Glutamate on the Nervous System. *Keio J. Med.*1954;3:183–192.
- Heo, K., Han, S.-D., Lim, S.R., Kim, M.A., Lee, B.I. Patient awareness of complex partial seizures. *Epilepsia.*2006;47:1931–1935.
- Hermann, B., Jones, J., Sheth, R., Dow, C., Koehn, M., Seidenberg, M. Children with new-onset epilepsy: neuropsychological status and brain structure. *Brain J. Neurol.* 2006;129:2609–2619.
- Hesdorffer, D.C., Ishihara, L., Mynepalli, L., Webb, D.J., Weil, J., Hauser, W.A. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: a bidirectional association. *Ann. Neurol.*2012;72:184–191.
- Hitiris, N., Mohanraj, R., Norrie, J., Sills, G.J., Brodie, M.J. Predictors of pharmaco-resistant epilepsy. *Epilepsy Res.*2007;75:192–196.
- Hollmann, M., Heinemann, S. Cloned glutamate receptors. *Annu. Rev. Neurosci.*1994;17:31–108.
- Hoppe C, Poepel A, Elger CE. Epilepsy: Accuracy of patient seizure counts. *Arch. Neurol.*2007;64:1595–1599.
- Horton, R.W., Collins, J.F., Anlezark, G.M., Meldrum, B.S. Convulsant and anticonvulsant actions in DBA/2 mice of compounds blocking the reuptake of GABA. *Eur. J. Pharmacol.* 1979;9:75–83.
- Huber, B. Increased risk of suicidality on perampanel (Fycompa®)? *Epilepsy Behav.*2014;31:71–72.
- Hwa, G.G., Avoli, M. The involvement of excitatory amino acids in neocortical epileptogenesis: NMDA and non-NMDA receptors. *Exp. Brain Res.*1991;86:248–256.
- Jackson, C.F., Makin, S.M., Marson, A.G., Kerr, M. Pharmacological interventions for epilepsy in people with intellectual disabilities. *Cochrane Database Syst. Rev.*2015;9:CD005399.
- Jones, J.E., Hermann, B.P., Barry, J.J., Gilliam, F.G., Kanner, A.M., Meador, K.J. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. *Epilepsy Behav.*2003;4Suppl 3:S31-38.

- Juhl, S., Rubboli, G. Perampanel as add-on treatment in refractory focal epilepsy. The Dianalund experience. *Acta Neurol. Scand.* 2016. doi:10.1111/ane.12558
- Jung, M.J., Lippert, B., Metcalf, B.W., Böhlen, P., Schechter, P.J. gamma-Vinyl GABA (4-amino-hex-5-enoic acid), a new selective irreversible inhibitor of GABA-T: effects on brain GABA metabolism in mice. *J. Neurochem.* 1997;29:797–802.
- Kerling, F., Mueller, S., Pauli, E., Stefan, H. When do patients forget their seizures? An electroclinical study. *Epilepsy Behav.* 2006;9:281–285.
- Kerr, M.P., Espie, C.A. Learning disability and epilepsy. 1, towards common outcome measures. *Seizure.* 1997;6:331–336.
- Ko, D., Yang, H., Williams, B., Xing, D., Laurenza, A. Perampanel in the treatment of partial seizures: Time to onset and duration of most common adverse events from pooled Phase III and extension studies. *Epilepsy Behav.* 2015;48:45–52.
- Korinthenberg, R., Burkart, P., Woelfle, C., Moenting, J.S., Ernst, J.P. Pharmacology, efficacy, and tolerability of potassium bromide in childhood epilepsy. *J. Child Neurol.* 2007;22:414–418.
- Kothare, S., Kaleyias, J. Is treatment in adults with intellectual and developmental disability also suffering from epilepsy different from adults with uncomplicated epilepsy? *Eur. J. Neurol.* 2016. doi:10.1111/ene.13019
- Krauss, G.L., Bar, M., Biton, V., Klapper, J.A., Rektor, I., Vaiciene-Magistris, N., et al. Tolerability and safety of perampanel: two randomized dose-escalation studies. *Acta Neurol. Scand.* 2012a;125:8–15.
- Krauss, G.L., Perucca, E., Ben-Menachem, E., Kwan, P., Shih, J.J., Squillacote, D., et al. Perampanel, a selective, noncompetitive  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor antagonist, as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures: Interim results from phase III, extension study 307. *Epilepsia.* 2013;54:126–134.
- Krauss, G.L., Serratos, J.M., Villanueva, V., Endziniene, M., Hong, Z., French, J., et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology.* 2012b;78:1408–1415.
- Krishnamoorthy, E.S., Trimble, M.R., Sander, J.W. a. S., Kanner, A.M. Forced normalization at the interface between epilepsy and psychiatry. *Epilepsy Behav.* 2002;3:303–308.
- Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A.T., Brodie, M.J., Allen Hauser, W., Mathern, G., et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2010;51:1069–1077.
- Kwan, P., Brodie, M.J. Early identification of refractory epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 2000;342:314–319.
- Kwan, P., Brodie, M.J., Laurenza, A., FitzGibbon, H., Gidal, B.E. Analysis of pooled phase III trials of adjunctive perampanel for epilepsy: Impact of mechanism of action and pharmacokinetics on clinical outcomes. *Epilepsy Res.* 2015;117:117–124.
- Kwan, P., Schachter, S.C., Brodie, M.J. Drug-Resistant Epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 2011;365:919–926.
- Landmark, C.J. Targets for antiepileptic drugs in the synapse. *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.* 2007;13:1-7.
- Langan, Y.M., Lucas, R., Jewell, H., Toublanc, N., Schaefer, H., Sander, J.W.A.S., et al. Talampanel, a new antiepileptic drug: single- and multiple-dose pharmacokinetics and initial 1-week experience in patients with chronic intractable epilepsy. *Epilepsia.* 2003;44:46–53.
- Lee, W.L., Hablitz, J.J. Involvement of non-NMDA receptors in picrotoxin-induced epileptiform activity in the hippocampus. *Neurosci. Lett.* 1989;107:129–134.

- Lin, J.J., Mula, M., Hermann, B.P. Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over the lifespan. *Lancet Lond. Engl.* 2012;380:1180–1192.
- Lindsten, H., Stenlund, H., Forsgren, L. Remission of seizures in a population-based adult cohort with a newly diagnosed unprovoked epileptic seizure. *Epilepsia.*2001;42:1025–1030.
- Löscher, W., Hönack, D. The novel competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonist CGP 37849 preferentially induces phencyclidine-like behavioral effects in kindled rats: attenuation by manipulation of dopamine, alpha-1 and serotonin1A receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*1991;257:1146–1153.
- Luoni, C., Bisulli, F., Canevini, M.P., De Sarro, G., Fattore, C., Galimberti, C.A., et al SOPHIE Study Group. Determinants of health-related quality of life in pharmaco-resistant epilepsy: results from a large multicenter study of consecutively enrolled patients using validated quantitative assessments. *Epilepsia.* 2011;52:2181–2191.
- Majid, O., Laurenza, A., Ferry, J., Hussein, Z. Impact of perampanel on pharmacokinetics of concomitant antiepileptics in patients with partial-onset seizures: pooled analysis of clinical trials. *Br. J. Clin.* 2016. doi:10.1111/bcp.12951
- Margolis, J.M., Chu, B.-C., Wang, Z.J., Copher, R., Cavazos, J.E. Effectiveness of antiepileptic drug combination therapy for partial-onset seizures based on mechanisms of action. *JAMA Neurol.*2014;71: 985–993.
- Marson, A.G., Al-Kharusi, A.M., Alwaidh, M., Appleton, R., Baker, G.A., Chadwick, D.W., et al, SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* 2007a;369:1000–1015.
- Marson, A.G., Al-Kharusi, A.M., Alwaidh, M., Appleton, R., Baker, G.A., Chadwick, D.W., et al, SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet Lond. Engl.*2007b;369:1016–1026.
- Meldrum, B.S., Rogawski, M.A. Molecular targets for antiepileptic drug development. *Neurother. J. Am. Soc. Exp. Neurother.*2007;4:18–61.
- Monté, C.P.J.A., Arends, J.B. a. M., Tan, I.Y., Aldenkamp, A.P., Limburg, M., de Krom, M.C.T.F.M. Sudden unexpected death in epilepsy patients: Risk factors. A systematic review. *Seizure.*2007;16:1–7.
- Moshé, S.L., Perucca, E., Ryvlin, P., Tomson, T. Epilepsy: new advances. *The Lancet.*2015;385: 884–898.
- Mula, M. The pharmacological management of psychiatric comorbidities in patients with epilepsy. *Pharmacol. Res.*2016;107: 147–153.
- Mula, M. Epilepsy: Bidirectional link between epilepsy and psychiatric disorders. *Nat. Rev. Neurol.*2012;; 252–253.
- Mula, M., Sander, J.W. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf.*2007;30:555–567.
- Mula, M., Trimble, M.R., Sander, J.W. Are psychiatric adverse events of antiepileptic drugs a unique entity? A study on topiramate and levetiracetam. *Epilepsia*2007;48:2322–2326.
- Nakanishi, S. Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain function. *Science.*192;258:597–603.
- Neuman, R., Cherubini, E., Ben-Ari, Y. Epileptiform bursts elicited in CA3 hippocampal neurons by a variety of convulsants are not blocked by N-methyl-D-aspartate antagonists. *Brain Res.*988;459:265–274.

- Palleria, C., Coppola, A., Citraro, R., Del Gaudio, L., Striano, S., De Sarro, G., et al. Perspectives on treatment options for mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Expert Opin. Pharmacother.*2015;16:2355–2371.
- Patsalos, P.N., Gougoulaki, M., Sander, J.W. Perampanel serum concentrations in adults with epilepsy: Effect of dose, age, gender and concomitant antiepileptic drugs. *Ther. Drug Monit.*2015;doi:10.1097/FTD.0000000000000274
- Perreault, P., Avoli, M. Physiology and pharmacology of epileptiform activity induced by 4-aminopyridine in rat hippocampal slices. *J. Neurophysiol.*1991;65:771–785.
- Perucca, P., Gilliam, F.G. Adverse effects of antiepileptic drugs. - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/pubmed/22832500>
- Piedad, J., Rickards, H., Besag, F.M.C., Cavanna, A.E. Beneficial and adverse psychotropic effects of antiepileptic drugs in patients with epilepsy: a summary of prevalence, underlying mechanisms and data limitations. *CNS Drugs.*2012;26:319–335.
- Pisani, F., Oteri, G., Russo, M.F., Di Perri, R., Perucca, E., Richens, A. The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures: evidence for a pharmacodynamic interaction. *Epilepsia.*1999;40/1141–1146.
- Pohlmann-Eden, B., Aldenkamp, A., Baker, G.A., Brandt, C., Cendes, F., Coras, R., et al. The relevance of neuropsychiatric symptoms and cognitive problems in new-onset epilepsy - Current knowledge and understanding. *Epilepsy Behav.*2015;5:199–209.
- Rathouz, P.J., Zhao, Q., Jones, J.E., Jackson, D.C., Hsu, D.A., Stafstrom, C.E., et al. Cognitive development in children with new onset epilepsy. *Dev. Med. Child Neurol.*2014;6:635–641.
- Rohracher, A., Höfler, J., Kalss, G., Leitinger, M., Kuchukhidze, G., Deak, I., et al. Perampanel in patients with refractory and super-refractory status epilepticus in a neurological intensive care unit. *Epilepsy Behav.*2015; 49:354–358.
- Russmann, V., Salvamoser, J.D., Rettenbeck, M.L., Komori, T., Potschka, H. Synergism of perampanel and zonisamide in the rat amygdala kindling model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.*2016;57:638–647.
- Santamarina, E., Sueiras, M., Lidón, R.M., Guzmán, L., Bañeras, J., González, M., et al. Use of perampanel in one case of super-refractory hypoxic myoclonic status: Case report. *Epilepsy Behav. Case Rep.*2015;4: 56–59.
- Schachter, S.C. A review of the antiepileptic drug tiagabine. *Clin. Neuropharmacol.*1999;2:312–317.
- Schechter, P.J., Hanke, N.F., Grove, J., Huebert, N., Sjoerdsma, A. Biochemical and clinical effects of gamma-vinyl GABA in patients with epilepsy. *Neurology.*1984;34:182–186.
- Schiller, Y., Najjar, Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology.*2008;70:54–65.
- Schoepp, D.D., Jane, D.E., Monn, J.A. Pharmacological agents acting at subtypes of metabotropic glutamate receptors. *Neuropharmacology.*1999;38:1431–1476.
- Schorlemmer, K., Bauer, S., Belke, M., Hermsen, A., Klein, K.M., Reif, P.S., et al Sustained seizure remission on perampanel in progressive myoclonic epilepsy (Lafora disease). *Epilepsy Behav. Case Rep.*2013;1:118–121.
- Shackleton, D.P., Kasteleijn-Nolst Trenité, D.G.A., de Craen, A.J.M., Vandenbroucke, J.P., Westendorp, R.G.J., Living with epilepsy: long-term prognosis and psychosocial outcomes. *Neurology.*2003;61:64–70.
- Shafer, S.Q., Hauser, W.A., Annegers, J.F., Klass, D.W. EEG and other early predictors of epilepsy remission: a community study. *Epilepsia.*1988;29:590–600.

- Shah, E., Reuber, M., Goulding, P., Flynn, C., Delanty, N., Kemp, S. Clinical experience with adjunctive perampanel in adult patients with uncontrolled epilepsy: A UK and Ireland multicentre study. *Seizure*.2016;34:1–5.
- Shih, J.J., Tatum, W.O., Rudzinski, L.A. New drug classes for the treatment of partial onset epilepsy: focus on perampanel. *Ther. Clin. Risk Manag.*2013;9:285–293.
- Sillanpää, M., Jalava, M., Kaleva, O., Shinnar, S. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *N. Engl. J. Med.*1998;338:1715–1722.
- Sperling, M.R. The consequences of uncontrolled epilepsy. *CNS Spectr.*2004;9:98–101, 106–109.
- Steinhoff, B.J., Bacher, M., Bast, T., Kornmeier, R., Kurth, C., Scholly, J., et al. First clinical experiences with perampanel--the Kork experience in 74 patients. *Epilepsia*.2014a;5 Suppl 1:16–18.
- Steinhoff, B.J., Ben-Menachem, E., Ryvlin, P., Shorvon, S., Kramer, L., Satlin, A., et al. Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: A pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia*.2013;54:1481–1489.
- Steinhoff, B.J., Hamer, H., Trinka, E., Schulze-Bonhage, A., Bien, C., Mayer, T., et al. A multicenter survey of clinical experiences with perampanel in real life in Germany and Austria. *Epilepsy Res.*2014b;108:986–988.
- Strine, T.W., Kobau, R., Chapman, D.P., Thurman, D.J., Price, P., Balluz, L.S. Psychological distress, comorbidities, and health behaviors among U.S. adults with seizures: results from the 2002 National Health Interview Survey. *Epilepsia*.2005;46:133–1139.
- Szabados, T., Gigler, G., Gacsályi, I., Gyertyán, I., Lévay, G. Comparison of anticonvulsive and acute neuroprotective activity of three 2,3-benzodiazepine compounds, GYKI 52466, GYKI 53405, and GYKI 53655. *Brain Res. Bull.*2001;55:387–391.
- Taylor, J., Kolamunnage-Dona, R., Marson, A.G., Smith, P.E.M., Aldenkamp, A.P., Baker, G.A., SANAD study group. Patients with epilepsy: cognitively compromised before the start of antiepileptic drug treatment? *Epilepsia*.2010;51:48–56.
- Tellez-Zenteno, J.F., Patten, S.B., Jetté, N., Williams, J., Wiebe, S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia*.2007;48:2336–2344.
- Thapar, A., Roland, M., Harold, G. Do depression symptoms predict seizure frequency--or vice versa? *J. Psychosom. Res.*2005;59:269–274.
- Tuchman, R.F., Rapin, I., Shinnar, S. Autistic and dysphasic children. II: Epilepsy. *Pediatrics*.1991;88:1219–1225.
- Twele, F., Bankstahl, M., Klein, S., Römermann, K., Löscher, W. The AMPA receptor antagonist NBQX exerts anti-seizure but not antiepileptogenic effects in the intrahippocampal kainate mouse model of mesial temporal lobe epilepsy. *Neuropharmacology*.2015;95:234–242.
- Vollmar, W., Gloger, J., Berger, E., Kortenbruck, G., Köhling, R., Speckmann, E.-J., et al. RNA editing (R/G site) and flip-flop splicing of the AMPA receptor subunit GluR2 in nervous tissue of epilepsy patients. *Neurobiol. Dis.*2004;15:371–379.
- Walczak, T.S., Leppik, I.E., D'Amelio, M., Rarick, J., So, E., Ahman, P., Ruggles, K., et al. Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy: a prospective cohort study. *Neurology*.2001;56:519–525.
- Witt, J.-A., Werhahn, K.J., Krämer, G., Ruckes, C., Trinka, E., Helmstaedter, C. Cognitive-behavioral screening in elderly patients with new-onset epilepsy before treatment. *Acta Neurol. Scand.*2014;130:172–177.

- Wong, I.C., Mawer, G.E., Sander, J.W., Lhatoo, S.D. A pharmacoepidemiologic study of factors influencing the outcome of treatment with lamotrigine in chronic epilepsy. *Epilepsia*.2001;42:1354–1358.
- Yamaguchi, S., Donevan, S.D., Rogawski, M.A. Anticonvulsant activity of AMPA/kainate antagonists: comparison of GYKI 52466 and NBOB in maximal electroshock and chemoconvulsant seizure models. *Epilepsy Res.*1993;15:179–184.
- Zilles, K., Qü, M.S., Köhling, R., Speckmann, E.J., 1999. Ionotropic glutamate and GABA receptors in human epileptic neocortical tissue: quantitative in vitro receptor autoradiography. *Neuroscience* 94, 1051–1061.

**Vu, le Directeur de Thèse**

**Vu, le Doyen  
de la Faculté de médecine de TOURS**

Académie d'Orléans – Tours

Université François-Rabelais

**Faculté de Médecine de TOURS**

**MAUROUSSET Aude**

**TITRE** : Etude rétrospective chez 101 patients sous Perampanel dans l'épilepsie pharmacorésistante

77 pages – 11 tableaux – 10 figures

**RESUME** :

**Introduction** :

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du Perampanel (PER), le premier antagoniste non compétitif des récepteurs AMPA, chez des patients ayant une épilepsie pharmacorésistante sévère avec une attention particulière pour les patients ayant un retard mental et/ou des comorbidités psychiatriques.

**Méthodes** :

Nous avons étudié de manière rétrospective les données des patients qui ont débuté entre le 1<sup>er</sup> mai 2014 et le 3 juin 2015 un traitement par PER au centre tertiaire du CHU de Tours.

**Résultats** :

Cent-un patients ont été inclus (âge moyen de 41.2 ans, 37.6% ayant un retard et 49.5% ayant des comorbidités psychiatriques). La durée de rétention moyenne du PER était de 8.1 mois (allant de 14 jours à 17 mois). A l'évaluation finale, 41.6% étaient répondeurs avec une diminution de plus de 50% de la fréquence des crises et 7 patients (6.9%) étaient libres de crise.

Soixante-trois patients (62.4%) ont présenté des effets secondaires. Les plus fréquents étaient : irritabilité, asthénie, agressivité et sédation. L'efficacité, le taux de rétention et la tolérance étaient relativement similaires entre les patients avec retard mental et/ou comorbidités psychiatriques et ceux n'en ayant pas.

**Conclusion** :

Les patients étaient répondeurs dans plus d'un tiers des cas. L'efficacité et la tolérance semblent similaires dans les sous-groupes de patients avec retard mental et/ou comorbidités psychiatriques. Le taux d'effets secondaires psychiatriques était néanmoins élevé dans notre étude. Les patients, les soignants et les familles doivent être informés des potentiels troubles psychiatriques pouvant émerger sous PER.

**Mots clés** : Perampanel, expérience clinique, efficacité, tolérance, taux de rétention, retard mental, comorbidités psychiatriques

**Président du jury :** **Monsieur le Professeur Bertrand De Toffol**

**Membres du jury :** **Monsieur le Professeur Philippe Corcia**  
**Madame le Professeur Caroline Hommet**  
**Madame le Docteur Nadège Limousin**  
**Monsieur le Docteur Julien Biberon**

**Date de soutenance : 08 juillet 2016**