



**HAL**  
open science

# Place de la rétigabine (TROBALT) dans la stratégie thérapeutique de l'épilepsie chez l'adulte

Sarah Roustai

► **To cite this version:**

| Sarah Roustai. Place de la rétigabine (TROBALT) dans la stratégie thérapeutique de l'épilepsie chez l'adulte. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. dumas-01758174

**HAL Id: dumas-01758174**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01758174>**

Submitted on 5 Jun 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1  
FACULTÉ DE PHARMACIE**

*Sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne*

**THÈSE EN VUE DU  
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée par

**Sarah ROUSTAI**

Née le 14 août 1990 à RENNES

---

**Intitulé de la thèse :**

**PLACE DE LA  
RETIGABINE (TROBALT)  
DANS LA STRATEGIE  
THERAPEUTIQUE DE  
L'EPILEPSIE  
CHEZ L'ADULTE**

**Thèse soutenue à RENNES  
le 11 janvier 2016.**

devant le jury composé de :

**Madame Michèle DAVID**

Maître de Conférences à la faculté de Pharmacie de RENNES  
*/ présidente et directrice*

**Monsieur Arnaud BIRABEN**

Neurologue au CHU de RENNES/ *Juge*

**Madame Caroline ANINAT**

Maître de Conférences à la faculté de Pharmacie de RENNES  
*/ Juge*

**Madame Nicole RIVIER**

Docteur en Pharmacie / *Juge*

ANNEE 2015-2016

**Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques****PROFESSEURS**

<b>BOUSTIE</b>	<b>Joël</b>
<b>BURGOT</b>	<b>Gwenola</b>
<b>DONNIO</b>	<b>Pierre Yves</b>
<b>FAILI</b>	<b>Ahmad</b>
<b>FARDEL</b>	<b>Olivier</b>
<b>FELDEN</b>	<b>Brice</b>
<b>GAMBAROTA</b>	<b>Giulio</b>
<b>GOUGEON</b>	<b>Anne</b>
<b>LAGENTE</b>	<b>Vincent</b>
<b>LE CORRE</b>	<b>Pascal</b>
<b>LORANT (BOICHOT)</b>	<b>Elisabeth</b>
<b>MOREL</b>	<b>Isabelle</b>
<b>SERGENT</b>	<b>Odile</b>
<b>SPARFEL-BERLIVET</b>	<b>Lydie</b>
<b>TOMASI</b>	<b>Sophie</b>
<b>URIAE</b>	<b>Philippe</b>
<b>VAN DE WEGHE</b>	<b>Pierre</b>
<b>VERNHET</b>	<b>Laurent</b>

**PROFESSEURS ASSOCIES**

<b>BUREAU</b>	<b>Loïc</b>
<b>DAVOUST</b>	<b>Noëlle</b>

**PROFESSEURS EMERITES**

<b>CILLARD</b>	<b>Josiane</b>
----------------	----------------

**MAITRES DE CONFERENCES**

<b>ABASQ-PAOFAI</b>	<b>Marie-Laurence</b>
<b>ANINAT</b>	<b>Caroline</b>
<b>AUGAGNEUR</b>	<b>Yoann</b>
<b>BEGRICHE</b>	<b>Karima</b>
<b>BOUSARGHIN</b>	<b>Latifa</b>
<b>BRANDHONNEUR</b>	<b>Nolwenn</b>
<b>BRUYERE</b>	<b>Arnaud</b>
<b>BUNETEL</b>	<b>Laurence</b>
<b>CHOLLET-KRUGLER</b>	<b>Marylène</b>

<b>COLLIN</b>	<b>Xavier</b>
<b>CORBEL</b>	<b>Jean-Charles</b>
<b>DAVID</b>	<b>Michèle</b>
<b>DELALANDE</b>	<b>Olivier</b>
<b>DELMAIL</b>	<b>David</b>
<b>DOLLO</b>	<b>Gilles</b>
<b>GILOT</b>	<b>David</b>
<b>GOUAULT</b>	<b>Nicolas</b>
<b>HITTI</b>	<b>Eric</b>
<b>JEAN</b>	<b>Mickaël</b>
<b>LEUREUR</b>	<b>Valérie</b>
<b>LE FERREC</b>	<b>Eric</b>
<b>LE PABIC</b>	<b>Hélène</b>
<b>LEGOUIN-GARGADENNEC</b>	<b>Béatrice</b>
<b>LOHEZIC-LE DEVEHAT</b>	<b>Françoise</b>
<b>MARTIN-CHOULY</b>	<b>Corinne</b>
<b>MINET</b>	<b>Jacques</b>
<b>MOURET-PLEIBER</b>	<b>Liza</b>
<b>NOURY</b>	<b>Fanny</b>
<b>PINEL-MARIE</b>	<b>Marie-Laure</b>
<b>PODECHARD</b>	<b>Normand</b>
<b>POTIN</b>	<b>Sophie</b>
<b>RENAULT</b>	<b>Jacques</b>
<b>ROUILLON</b>	<b>Astrid</b>

## **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (AHU)**

<b>GICQUEL</b>	<b>Thomas</b>
----------------	---------------

## **ATER**

<b>SMIDA</b>	<b>Imen</b>
<b>PASCREAU</b>	<b>Gaëtan</b>
<b>SAVARY</b>	<b>Camille</b>

## REMERCIEMENTS

Je remercie ma directrice et présidente de thèse Madame le Docteur Michèle DAVID, pour m'avoir guidée tout au long de l'écriture de cette thèse, mais également pour sa disponibilité et ses conseils.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude.

Tous mes remerciements à Madame RIVIER Nicole, Docteur en Pharmacie pour avoir accepté de juger cette thèse et pour votre gentillesse sans égal.

Je remercie tout particulièrement Monsieur le Docteur Arnaud BIRABEN qui me fait l'honneur de participer au jury. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

Mes remerciements s'adressent aussi au Docteur ALLAIRE pour son accueil, sa gentillesse et ses conseils.

### **A tous mes proches qui ont aidé, de près ou de loin, à la réalisation de cette thèse.**

Tout d'abord, A mes parents et à mon petit frère,

Pour tout ce que vous m'avez appris, pour votre confiance et votre amour, pour votre soutien pendant ces longues années d'études et depuis toujours. Merci à mon très cher frère de m'avoir poussé à étudier l'épilepsie, sans le vouloir !

En témoignage de tout mon respect. Je vous aime très fort.

A mes trois cousines, Sahar, Shiva et Yasmine, et mes cousins, Sami et Mohammed.

Pour tous nos bons souvenirs d'enfance, tous nos fous rires et nos chamailleries, et pour tous les souvenirs à venir.

En témoignage de toute ma tendresse.

A mes tantes et oncles, à tous mes amis iraniens.

Merci d'être là, de la place que vous m'avez faite et d'être ma deuxième famille.

A mes amies de toujours : Marine, Diana, Camille, Anaëlle, Elise N, Elise D, Bérengère et mon trio du lycée : Audrey, Caro et Marine.

Pour tous les bons moments passés ensemble, nos souvenirs communs pour votre présence, votre bonne humeur et votre soutien.

Parce que je vous adore et que j'espère que notre amitié sera très longue.

A mes amies et collègues pharmaciennes : Coraline, Hélène et Mitsio

Pour tous nos souvenirs communs, pour nos soirées pharmas et pour ces 6 années en votre compagnie.

J'espère que notre amitié durera.

A Francky, mon futur.

Pour ta patience, ton attention, ton soutien quand j'en ai besoin, et pour tout ton amour au quotidien.

Parce que je t'aime.

Merci à Paulette, Fernand, Grégory et Pauline, ma belle-famille, pour leur gentillesse et leur attention à mon égard.

Un grand merci à ma famille en Iran pour avoir été à mes côtés durant tout ce parcours, pour leur soutien depuis toujours, leur aide et leurs encouragements.

A toutes les pharmacies qui m'ont accueilli professionnellement, en particulier la pharmacie de la Mine d'Or (PENESTIN), la pharmacie Guinguenet- Guilbaud (BOURG DES COMPTES), la pharmacie Batalla-Bruneau (VERN SUR SEICHE), la pharmacie Rivier-Robin (JANZE) qui ont été des étapes essentielles pour moi dans ma formation professionnelle.

Un grand merci à la pharmacie Le Cloerec (SAINT ERBLON) qui me permet d'exercer actuellement et de mettre en pratique toutes mes connaissances.

Merci à tous !

# TABLE DES MATIERES

## A. GENERALITES SUR LA MALADIE EPILEPTIQUE

<b>1</b>	<b>DEFINITIONS [1 ; 2]</b> .....	<b>16</b>
1.1	La crise épileptique .....	16
1.2	L'épilepsie .....	16
1.3	L'état de mal épileptique .....	16
<b>2</b>	<b>HISTORIQUE</b> .....	<b>17</b>
<b>3</b>	<b>EPIDEMIOLOGIE</b> .....	<b>19</b>
3.1	Prévalence [5].....	19
3.2	Incidence [5].....	20
3.3	Indices spécifiques .....	21
3.3.1	Distribution suivant l'âge.....	21
3.3.2	Distribution suivant le sexe.....	21
3.3.3	Distribution géographique.....	22
3.3.4	Distribution suivant le type de crise.....	22
3.4	Mortalité.....	23
3.5	Pronostic des épilepsies .....	23
<b>4</b>	<b>ETIOLOGIE</b> .....	<b>24</b>
4.1	Facteurs génétiques [16 ; 17] .....	25
4.1.1	Les épilepsies idiopathiques.....	25
4.1.2	Les épilepsies symptomatiques .....	25
4.2	Facteurs acquis .....	26
4.2.1	Les traumatismes crâniens .....	26
4.2.2	Les maladies cérébro-vasculaires .....	26
4.2.3	Les tumeurs et lésions cérébrales.....	27
4.2.4	Les maladies infectueuses .....	27
4.2.5	L'alcool, les médicaments et les maladies métaboliques .....	28
4.2.6	Les affections du SNC .....	29
<b>5</b>	<b>PHYSIOPATHOLOGIE</b> .....	<b>29</b>
5.1	Neurophysiologie de la décharge épileptique.....	29
5.2	Fonctionnement normal du neurone .....	30
5.3	Dysfonctionnement du neurone épileptique.....	31
5.3.1	Neurotransmission inhibitrice.....	31
5.3.2	Neurotransmission excitatrice.....	33

5.3.3	Les canaux membranaires .....	34
<b>6</b>	<b>DIAGNOSTIC ET MOYENS UTILISES [25 ; 26] .....</b>	<b>34</b>
6.1	Démarche diagnostique .....	35
6.1.1	Diagnostic positif .....	35
6.1.2	Diagnostic étiologique .....	35
6.1.3	Diagnostic différentiel .....	35
6.2	Explorations complémentaires .....	36
6.2.1	Electroencéphalogramme .....	36
6.2.2	Imagerie.....	38
6.2.3	Examens biologiques .....	40
6.2.4	Evaluations neuropsychologiques, psychologiques et psychiatriques.....	40
<b>7</b>	<b>CLASSIFICATION .....</b>	<b>41</b>
7.1	Classification des crises épileptiques .....	41
7.1.1	Les crises généralisées .....	41
7.1.2	Les crises partielles ou focales [1 ; 4 ; 6] .....	43
7.1.3	Les crises inclassables.....	44
7.2	Classification des épilepsies et des syndromes épileptiques.....	44

## **B. STRATEGIE THERAPEUTIQUE DE L'EPILEPSIE**

<b>1</b>	<b>PLACE DES DIFFERENTS ANTIEPILEPTIQUES DANS LA STRATEGIE DE PREMIERE INTENTION [36 ; 6 ; 37].....</b>	<b>48</b>
1.1	Epilepsies généralisées idiopathiques [6].....	48
1.2	Epilepsies partielles ou secondairement généralisées [6] .....	49
1.3	Epilepsies indéterminées .....	49
<b>2</b>	<b>ECHEC DE LA MONOTHERAPIE DE PREMIERE INTENTION ...</b>	<b>50</b>
<b>3</b>	<b>ARRET DU TRAITEMENT ANTIEPILEPTIQUE [35 ; 36].....</b>	<b>53</b>
<b>4</b>	<b>CONSEILS DU PHARMACIEN A L'OFFICINE [2 ; 7 ; 35] .....</b>	<b>54</b>
4.1	Conseils lors de la délivrance du médicament .....	55
4.2	Conseils divers .....	55



## C. PLACE DE LA RETIGABINE DANS LA THERAPEUTIQUE ANTIEPILEPTIQUE

<b>1</b>	<b>CLASSE PHARMACOTHERAPEUTIQUE ET STRUCTURE DE LA RETIGABINE [40 ; 41]</b> .....	<b>59</b>
<b>2</b>	<b>PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES</b> .....	<b>60</b>
2.1	Mécanisme d'action de la rétigabine .....	60
2.2	Effets pharmacodynamiques .....	61
2.3	Population pédiatrique.....	62
<b>3</b>	<b>PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES</b> .....	<b>62</b>
3.1	Profil pharmacocinétique général de la rétigabine [40].....	62
3.1.1	Absorption.....	62
3.1.2	Distribution .....	63
3.1.3	Métabolisme .....	63
3.1.4	Elimination.....	64
3.1.5	Linéarité .....	65
3.2	Pharmacocinétique des populations spécifiques.....	65
3.2.1	Insuffisant rénal.....	65
3.2.2	Insuffisant hépatique.....	66
3.2.3	Poids corporel .....	66
3.2.4	Sujets âgés (65 ans et plus).....	66
3.2.5	Genre .....	66
3.2.6	Population diverse .....	67
3.2.7	Population pédiatrique.....	67
<b>4</b>	<b>INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES</b> .....	<b>67</b>
4.1	Interactions entre antiépileptiques .....	67
4.2	Autres interactions [44].....	69
4.2.1	Interaction avec la digoxine .....	69
4.2.2	Interaction avec les anesthésiques.....	70
4.2.3	Interaction avec l'alcool.....	70
4.2.4	Interaction avec les tests de laboratoire .....	70
4.2.5	Interaction avec les contraceptifs oraux.....	70
<b>5</b>	<b>ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES [40 ; 45]</b> .....	<b>71</b>
5.1	Analyse de l'efficacité.....	71
5.1.1	Etude 205 [40 ; 45].....	71
5.1.2	Etude 301 [40 ; 45].....	74

5.1.3	Etude 302 [40 ; 45].....	78
5.1.4	Etudes d'extension.....	80
5.1.4.1	Etude 212 (extension de l'étude 205).....	80
5.1.4.2	Etudes 303 (extension de l'étude 301) et 304 (extension de l'étude 302) – Données intermédiaires arrêtées au 30 juin 2008.....	81
5.1.5	Au total.....	83
5.1.6	Comparaison <i>versus</i> autres antiépileptiques [41 ; 45 ; 47].....	84
5.2	Analyse de la tolérance.....	84
5.2.1	Etude 205.....	84
5.2.2	Etude 301.....	86
5.2.3	Etude 302.....	88
5.2.4	Etudes d'extension (212, 303 et 304).....	90
5.2.5	Plan de gestion des risques de la rétigabine.....	91
5.3	Conclusion des essais [41].....	92
<b>6</b>	<b>DONNEES CLINIQUES.....</b>	<b>93</b>
6.1	Indication thérapeutique [40].....	93
6.2	Posologie et mode d'administration.....	93
6.2.1	Posologie lors d'insuffisance rénale.....	94
6.2.2	Posologie lors d'insuffisance hépatique.....	95
6.2.3	Posologie chez les personnes âgées (65 ans et plus).....	95
6.2.4	Mode d'administration de la rétigabine.....	96
6.3	Contre-indication.....	96
6.4	Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [41].....	96
6.4.1	Intervalle QT.....	96
6.4.2	Affections rénales.....	97
6.4.3	Affections oculaires.....	97
6.5	Tolérance.....	99
6.6	Surdosage.....	103
6.7	Grossesse et allaitement.....	104
6.8	Fertilité et reproduction [40].....	105
6.9	Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.....	106
<b>7</b>	<b>DONNEES PHARMACEUTIQUES [45].....</b>	<b>107</b>
7.1	Comparateurs cliniquement pertinents [65].....	109
7.2	Service médical rendu.....	110
7.3	Amélioration du service médical rendu.....	112
7.4	Recommandations de la Commission de Transparence.....	112
7.4.1	Périmètre de remboursement.....	112

7.4.2	Conditionnements et vente.....	113
7.4.3	Demande d'étude.....	114
<b>8</b>	<b>DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE .....</b>	<b>115</b>
8.1	Rectificatif de l'AMM de la rétigabine [61] .....	115
8.2	Analyse des données disponibles [65] .....	118
8.2.1	Efficacité - Etude RGB113905.....	119
8.2.2	Tolérance – Etude RGB113905 .....	122
8.2.3	EI spécifiques : Pigmentation des tissus .....	124
8.2.3.1	Point fait par le laboratoire GSK au 12 juillet 2013 .....	124
8.2.3.2	Plan de gestion des risques .....	127
8.3	Programmes d'études.....	128
8.4	Demandes d'études [65] .....	129
8.5	Place dans la stratégie thérapeutique .....	130
	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>131</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>134</b>
	<b>ANNEXES.....</b>	<b>144</b>

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

### LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Enregistrement intracellulaire sur pièce de résection chirurgicale de cortex épileptique humain.....	30
<b>Figure 2</b> : Structure du récepteur GABA- A et des sites d'action des différents agents sur ce récepteur .....	32
<b>Figure 3</b> : Représentation de 3 sous-types de récepteurs aux acides aminés excitateurs .....	33
<b>Figure 4</b> : Représentation des activités paroxystiques élémentaires .....	37
<b>Figure 5</b> : Structure chimique de la rétigabine .....	59

### LISTE DES SCHEMAS

<b>Schéma 1</b> : Stratégie thérapeutique de l'épilepsie de l'adulte .....	50
<b>Schéma 2</b> : Stratégie en cas de résistance a une première monothérapie.....	52

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : Population épileptique bretonne en 2011 .....	20
<b>Tableau 2</b> : Résultats de l'essai comparatif numéro 205 en double aveugle rétigabine versus placebo en ajout à un traitement antérieur.....	74
<b>Tableau 3</b> : Résultats de l'essai comparatif numéro 301 en double aveugle rétigabine versus placebo en ajout à un traitement antérieur.....	77
<b>Tableau 4</b> : Essai comparatif numéro 302 en double aveugle rétigabine versus placebo en ajout a un traitement antérieur .....	79
<b>Tableau 5</b> : résultats d'efficacité de l'étude 212.....	81
<b>Tableau 6</b> : résultats d'efficacité des études 303 et 304.....	82
<b>Tableau 7</b> : Effets indésirables les plus fréquents lors de l'étude 205.....	85
<b>Tableau 8</b> : Autres effets indésirables les plus fréquents lors de l'étude 205 .....	85
<b>Tableau 9</b> : Effets indésirables les plus fréquents lors de l'étude 301 .....	86
<b>Tableau 10</b> : Evénements graves les plus fréquents lors de l'étude 301 .....	87
<b>Tableau 11</b> : Effets indésirables les plus fréquents lors de l'étude 302.....	88
<b>Tableau 12</b> : Effets indésirables sans relation avec la dose administrée lors de l'étude 302 .....	88
<b>Tableau 13</b> : Tolérance de la rétigabine .....	100
<b>Tableau 14</b> : Pays commercialisant la rétigabine .....	108
<b>Tableau 15</b> : Critère principal d'efficacité .....	121

**LISTE DES ANNEXES**

<b>ANNEXE 1</b> : Classification internationale des crises épileptiques.....	144
<b>ANNEXE 2</b> : Classification internationale des épilepsies et syndromes épileptiques .....	145
<b>ANNEXE 3</b> : Structures chimiques des principaux antiépileptiques actuellement commercialisés.....	147
<b>ANNEXE 4</b> : Mécanismes d'action des antiépileptiques .....	149
<b>ANNEXE 5</b> : Substances pro-épileptogènes .....	150
<b>ANNEXE 6</b> : Guide prescripteur de la rétigabine.....	151
<b>ANNEXE 7</b> : Lettre aux professionnels de santé .....	160
<b>ANNEXE 8</b> : Plan de gestion du risque Européen.....	163

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

SNC : Système Nerveux Central

FDR : Facteurs De Risque

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

EI : Effets Indésirables

CI : Contre-Indications

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

GABA : Acide Gamma-Amino-Butyrique

GAD : Glutamic-Acide-Décarboxylase

NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate

AMPA :  $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-Méthyl-4-isoxazole Propionate

EEG : Electroencéphalogramme

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

TEP : Tomographie d'émission de Positons

SPECT : Tomographie d'émission de Positons et de Photons Simples

CIESE : Classification Internationale des Epilepsies et des Syndromes épileptiques

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ANSM : Agence Nationale de la sécurité du Médicament

AMM : Autorisation de mise sur le marché

IM : Interactions Médicamenteuse

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

DCI : Dénomination Commune Internationale

EMA : Agence Européenne du Médicament

Tmax : Temps Maximale

IV : Intraveineuse

Cmax : Concentration Maximale

NAMR : Métabolite N-acétylé

ASC : Aire Sous la Courbe

FDA : Food and Drug Administration

ECG : Électrocardiogramme

CHMP : Comité des Médicaments à usage Humain

RCP : Résumé Caractéristique du Produit

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

SMR : Service Médical Rendu

HAS : Haute Autorité de Santé

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

PSUR : Periodic Safety Update report (rapport périodique actualisé de pharmacovigilance)

PGR : Plan de Gestion des Risques



**A. GENERALITES SUR LA  
MALADIE EPILEPTIQUE**

## 1 DEFINITIONS [1 ; 2]

### 1.1 La crise épileptique

D'un point de vue diagnostic, il est important de différencier le terme de « crise épileptique » de la maladie épileptique. La crise épileptique se définit comme une **manifestation clinique paroxystique, aiguë et transitoire, accompagnée ou non d'une perte de connaissance**. Elle peut se présenter sous forme de crise motrice, sensitive, sensorielle ou psychique, et est liée à une **décharge électrique anormale, excessive et hypersynchrone d'un ensemble de neurones plus ou moins étendu**.

Cette décharge neuronale excessive résulte d'un processus pathologique quelconque dans le système nerveux central (SNC).

### 1.2 L'épilepsie

Le terme « épilepsie » est formé à partir du latin epilepsia, qui dérive du verbe grec επίλαμβάνειν (epilambaneim) signifiant « attaquer par surprise ». L'épilepsie, sous un terme générique global, correspond à la **répétition, chez un même sujet, de crises épileptiques spontanées**. Il s'agit plutôt d'un syndrome, défini par le « groupement d'un certain nombre de symptômes et signes apparaissant ensemble d'une manière constante et non fortuite ». Une crise épileptique unique ou sa répétition dans le cadre d'une maladie neurologique aiguë ne constituent pas une épilepsie : il s'agit de crises « accidentelles » accompagnant un dysfonctionnement transitoire du SNC.

### 1.3 L'état de mal épileptique

Par définition, les crises épileptiques sont **transitoires**. Toutefois, toutes les formes d'épilepsie peuvent à l'occasion se prolonger et constituer un état de mal épileptique. Cet état est défini par la **répétition à bref délai de crises épileptiques, sans reprise de conscience entre chaque épisode**. Il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique.

## 2 HISTORIQUE

Depuis toujours, l'épilepsie suscite l'horreur, la crainte, la malédiction entraînant un rejet social certain. Dans l'antiquité, l'épilepsie nommée « mal sacré » témoignait du courroux des dieux envoyant dans le corps un démon qui l'agitait.

Longtemps marginalisée et diabolisée, l'épilepsie est aujourd'hui reconnue comme une pathologie neurologique à part entière.

Vers 400 avant J.-C, HIPPOCRATE écrit que le « mal sacré » ne lui semble avoir « rien de plus divin ni de plus sacré que les autres maladies, ni dans sa nature ni dans sa source ».

A l'époque romaine, la survenue d'une crise épileptique chez un participant aux comices, assemblées de la magistrature, est un évènement redoutable, remettant en cause les affaires de l'Etat.

De nombreux siècles d'obscurantisme suivront, la maladie étant assimilée pendant le Moyen Age à une possession démoniaque. Pendant toute cette période, les épileptiques ont suscité la crainte, la suspicion et l'incompréhension, et ont été rejetés par la société. C'est seulement à la fin du 18<sup>ème</sup> siècle que les épileptiques commencent à être considérés comme des malades.

Le Traité de l'Epilepsie de TISSOT (1770) constitue une des premières approches scientifiques de la maladie, approche dont l'originalité et la modernité demeurent remarquables : « Pour produire l'épilepsie, il faut nécessairement deux choses : 1) une disposition du cerveau à entrer en contraction plus aisément qu'en santé ; 2) une cause d'irritation qui mette en action cette disposition ».

Pendant la première moitié du XIX<sup>ème</sup> siècle, des progrès importants sont réalisés sur la terminologie, la neuropathologie et le traitement des épilepsies :

- ESQUIROL (1815) distingue « les attaques sévères des attaques légères, c'est ce qu'on appelle le Grand et le Petit mal dans les hôpitaux ».

- Parallèlement, des travaux d'observation clinique d'une grande qualité sont publiés par CALMEIL (1824), qui étudie l'état de mal convulsif, FALRET (1860) puis SAMPT (1876) qui individualisent les crises épileptiques non convulsives se manifestant par une perturbation isolée des fonctions supérieures. Ces « équivalents psychiques » prendront le nom de « crises partielles complexes » dans la classification de 1970.

Pendant la deuxième moitié du XIXème siècle, l'œuvre de John HUGHLINGS JACKSON (1825-1911) domine la littérature épileptologique.

En effet, cet épileptologue a reconnu le mécanisme de la décharge épileptique. Il décrit la crise épileptique comme « une décharge occasionnelle, soudaine, excessive et rapide au niveau de la matière grise cérébrale ». Ses travaux ont abouti au passage définitif de l'épilepsie du champ de la psychiatrie à celui de la neurologie.

Au cours du XXème siècle, grâce à l'essor des technologies médicales, des avancées nouvelles dans la connaissance de l'épilepsie sont réalisées.

- des progrès thérapeutiques, avec l'introduction en 1912 du phénobarbital par HAUPTMANN et de la phénytoïne, en 1938, par MERRITT et PUTNAM. La découverte de la carbamazépine et du valproate date des années 70.
- Des progrès diagnostiques avec la découverte en 1929 par Hans BERGER de l'électroencéphalogramme. Cette technique permet de fixer les fondations d'une future classification qui distinguera les crises selon leurs caractéristiques cliniques et neurophysiologiques.

Ces dernières connaissances ont permis de distinguer les « vrais » épileptiques, des patients considérés comme tels alors qu'ils présentaient des syncopes, migraines, phénomènes paroxystiques du sommeil, asthme...

A partir de 1938, la chirurgie de l'épilepsie a fait son apparition à Montréal avec PENFIELD et JASPER, puis à Paris dans les années 60 avec BANCAUD et TALAIRACH.

Si la conception péjorative de l'épilepsie, a heureusement évolué, dans certaines sociétés primitives, le patient épileptique est encore traité comme un malade contagieux vivant à l'écart des villages. Cette attitude prévaut aussi, dans une moindre mesure dans nos sociétés. L'épilepsie est encore trop souvent considérée comme une maladie honteuse, facilement associée à une tare, à l'alcoolisme ou encore à une maladie génétique.

Et pourtant, certains ont réussi et sont devenus célèbres dans le monde entier. Parmi eux, JULES CESAR, VAN GOGH, FLAUBERT, le Tsar de Russie PIERRE LE GRAND, et l'écrivain DOSTOIEVSKI. Cela prouve que cette affection est tout à fait compatible avec une vie intellectuelle normale et n'entraîne pas de perturbation mentale. Ce n'est qu'en cas d'épilepsie grave, accompagnée de troubles du caractère et du comportement, que l'individu ne peut pas mener une existence parfaitement normale. [1,3]

### **3 EPIDEMIOLOGIE**

L'épilepsie est une maladie universelle, ubiquitaire mais inégalitaire car sa distribution selon l'âge, le sexe, la race et certains pays est différente. Elle constitue un problème majeur de santé publique. Les travaux épidémiologiques sur l'épilepsie ont cependant toujours été difficiles à réaliser, en raison de l'hétérogénéité des crises épileptiques et de l'importance des biais méthodologiques. [4]

#### **3.1 Prévalence [5]**

La prévalence exprime le nombre total de cas d'une maladie survenant pendant une période donnée et dans une population donnée.

Toutes tranches d'âge confondues, la prévalence instantanée (taux de prévalence à une date déterminée) se situe **entre 3.7 et 8**, la valeur moyenne pour les pays industrialisés étant aux alentours de **8.2 /1 000** (0,82%).

En 2014, la prévalence moyenne en France est de **7/1000**, soit environ **500 à 600 000** personnes en épileptiques en France. [6]

Parmi ces 500 000 à 600 000, on en compte plus de **25 000 en Bretagne**. Près de 30% sont handicapées par une épilepsie rebelle aux traitements, soit plus de 7700 personnes en Bretagne. [7]

	Population 2011*	Nombre de personnes épileptiques**	Dont personnes avec épilepsie pharmaco résistante***
Côtes d'Armor	594 375	4755	1426
Finistère	899 870	7199	2160
Ille et Vilaine	996 439	7972	2392
Morbihan	727 083	5817	1746
Bretagne	3 217 767	25 743	7723

**Tableau 1 : Population épileptique bretonne en 2011 [7]**

\*Source : INSEE, Populations légales 2011

\*\*Estimation basée sur 0,8% de la population

\*\*\*Estimation basée sur 30% des personnes épileptiques avec une épilepsie pharmaco résistante.

La prévalence de période (nombre d'individus ayant présenté, dans leur existence, au moins une crise au moment de l'enquête) est en règle générale plus élevée.

De plus, des taux identiques mais aussi jusqu'à dix fois supérieurs dans certains pays ont été retrouvés dans de multiples enquêtes dans les pays en voie de développement. Ceci serait dû à un plus grand nombre de traumatismes cérébraux, maladies infectieuses sévères de l'enfant, accidents obstétricaux, cysticercose, conflits... [2]

### **3.2 Incidence [5]**

L'incidence est le nombre de nouveaux cas d'une maladie survenant pendant une période donnée et dans une population donnée.

Le taux global des premières crises, provoquées et non provoquées, de nature épileptique certaine, a été évalué dans les pays occidentaux entre **18.9 et 77.2** avec une valeur moyenne de 70/100 000.

En 2014, l'incidence annuelle dans les pays développés est de **50/100 000**. Elle représente deux fois plus, soit **100/100 000**, dans les pays en voie de développement Ceci serait dû à un plus grand nombre d'infections cérébrales, la malnutrition, le paludisme. [6]

Le taux d'incidence de l'épilepsie se situe entre 24 et 53/100 000.

L'incidence cumulative représente la somme des incidences spécifiques relevées à chaque tranche d'âge et donne donc le risque, pour un âge donné, de présenter la maladie. Passé l'âge de 75 ans, elle est de 5 % pour l'épilepsie. [8, 9,10]

### **3.3 Indices spécifiques**

#### **3.3.1 Distribution suivant l'âge**

La distribution de l'épilepsie montre une **répartition bimodale** avec des taux très élevés aux deux extrêmes de la vie.

Les taux sont maximaux pendant la première année de vie (100/100000), et restent élevés dans la tranche d'âge comprise entre 1 et 10 ans.

Cette incidence décroît progressivement après l'âge de 10 ans pour se stabiliser à des taux faibles entre 30 et 50 ans (30/100000).

Les taux d'incidence remontent de manière importante à partir de 75 ans (au-delà de 100/100000).

#### **3.3.2 Distribution suivant le sexe**

L'incidence spécifique selon le sexe indique une nette **prédominance masculine**.

Le sexe ratio (Masculin/Féminin) s'établit, selon les enquêtes, entre 1,1 et 1,7.

### **3.3.3 Distribution géographique**

Dans certains pays en voie de développement, les taux d'incidence sont particulièrement élevés : 64 en Ethiopie, 113 au Chili.

La distribution de l'incidence a un aspect différent dans les pays industrialisés et les pays en voie de développement.

En effet, selon les enquêtes réalisés dans les pays en voie de développement, le taux est relativement important chez l'enfant puis diminue sensiblement tout en restant stable par la suite à l'âge adulte. Les taux ne remontent pas chez les sujets âgés comme cela a été mis en évidence dans les pays industrialisés.

La majorité des enquêtes de prévalence montre des chiffres identiques à ceux rapportés dans les pays industrialisés.

Cependant, il y a un taux de prévalence élevé de l'épilepsie dans certaines enquêtes pratiquées dans les pays en voie de développement, tels que la Tanzanie, le Panama, le Nigéria. Cela laisse supposer que certaines maladies infectieuses et parasitaires comme la neurocysticercose ou la malaria sont des facteurs de risque (FDR) des crises épileptiques.

De même avec la malnutrition, les traumatismes cérébraux, les complications périnatales... [10]

Par ailleurs, la discordance entre un taux d'incidence élevé et un taux de prévalence identique à celui des pays industrialisés pourrait s'expliquer par une surmortalité des épileptiques dans les pays en voie de développement.

### **3.3.4 Distribution suivant le type de crise**

Afin de rendre les résultats des enquêtes épidémiologiques comparables, des recommandations ont été proposées par la Ligue Internationale Contre L'Epilepsie.



Cependant, les critères de la classification internationale sont rarement respectés. Ces biais expliquent que les crises généralisées sont souvent le type de crises le plus fréquemment rapporté.

Dans les travaux utilisant la classification internationale [11],

- 40 à 60 % des patients présentent des crises généralisées,
- 32 à 52 % des crises partielles,
- 10 % sont d'origine indéterminée.

### **3.4 Mortalité**

Les études montrent une surmortalité significative dans la population des épileptiques. Le taux annuel spécifique de mortalité de l'épilepsie s'établit autour de **1 à 2 décès pour 100 000 habitants**. Il est en général plus élevé dans la population masculine.

L'épilepsie non contrôlée augmente d'un facteur 2 à 3 le risque de mortalité. [13]

La mort d'un patient épileptique peut être en relation avec des causes directes (arrêt respiratoire possible pendant une crise, état de mal épileptique), et des causes indirectes (noyade, suicide). [12]

Elle peut ne pas être en relation avec l'épilepsie mais avec la cause de l'épilepsie (traumatisme crânien, accident vasculaire cérébral (AVC)).

De plus, le risque de mort subite chez les épileptiques serait 33 fois supérieur à celui de la population générale. [14]

Il faut noter que, par leurs effets indésirables (EI) ou leurs contre-indications (CI), les médicaments antiépileptiques peuvent aussi être impliqués.

### **3.5 Pronostic des épilepsies**

Chez 2/3 des patients, le pronostic de l'épilepsie est bon : nombre de crises ne récidivent pas ou, si elles se répètent, entrent en rémission.

On estime que 70 à 80 % des patients présentant des crises récurrentes guériront et que 50 % d'entre eux pourront arrêter leur traitement.

Cependant, le pronostic va dépendre de l'âge de survenue, de la sémiologie des crises, du syndrome épileptique et du traitement institué.

## 4 ETIOLOGIE

Les étiologies des épilepsies sont très variées et résultent de la conjonction de facteurs génétiques (constitutionnels) et de facteurs acquis (fonctionnels ou lésionnels). [2,11]

Il est important de rappeler que **des crises d'épilepsie peuvent exister en dehors d'une épilepsie**, et ceci dans deux conditions :

- en présence d'une crise isolée, spontanée, sans cause apparente. Beaucoup de patients présentent une seule crise au cours de leur vie. Dans de nombreux cas, la crise a pu être favorisée par la convergence de plusieurs facteurs favorisants (privation de sommeil, hypoglycémie, traitement intercurrent).
- en présence de crises (uniques ou récurrentes) provoquées par une agression cérébrale aiguë et directe ou par une situation ou cause systémique déterminée et reproductible, à retentissement cérébral indirect. Ce sont des crises symptomatiques aiguës.

La classification internationale des syndromes épileptiques distingue :

- les épilepsies **idiopathiques ou constitutionnelles**,
- les épilepsies **symptomatiques**,
- les épilepsies **cryptogéniques** : présumées symptomatiques, mais sans causes apparentes décelables dans l'état actuel des connaissances. Elles représentent 40% des épilepsies. [2, 11,15].

## **4.1 Facteurs génétiques [16 ; 17]**

La part des facteurs génétiques, dans l'étiologie des épilepsies, est importante. Tous les modes de transmission peuvent se rencontrer : autosomique (dominant ou récessif), chromosomique lié à l'X, mitochondrial ou complexe.

Pour de nombreuses épilepsies, on soupçonne un mode de transmission complexe. L'épilepsie résulte alors de l'action conjointe de **facteurs exogènes environnementaux et de gènes** (appelés gènes de susceptibilité) qui permettent l'émergence de la maladie.

### **4.1.1 Les épilepsies idiopathiques**

Les épilepsies idiopathiques ou constitutionnelles correspondent à des entités sans lésion anatomique cérébrale, rapportées à un état constitutionnel d'hyperexcitabilité et d'hypersynchronie neuronale. Elles présentent un tableau clinique et encéphalographique bien caractérisé et surviennent chez des sujets normaux.

La seule cause connue de ce type d'épilepsie est une cause génétique (antécédents familiaux).

Elles représentent 20% des épilepsies. [1]

### **4.1.2 Les épilepsies symptomatiques**

Elles sont rattachables à une lésion cérébrale ou à une cause bien déterminée, avec influence possible de facteurs génétiques associés.

Elles représentent 40% des épilepsies.

Les étiologies des épilepsies symptomatiques sont très diverses, comme les traumatismes crâniens, les maladies cérébro-vasculaires, les tumeurs et lésions cérébrales, les infections du cerveau comme les méningites bactériennes, les troubles métaboliques (essentiellement le diabète), démence type Alzheimer [6]. Elles varient

en fonction du type d'épilepsie et, dans une certaine mesure, en fonction de l'âge d'apparition de l'épilepsie.

## **4.2 Facteurs acquis**

Les facteurs acquis prédominent dans les épilepsies symptomatiques pour lesquelles une prédisposition génétique associée est possible (pour une lésion identique, certains sujets développeront une épilepsie ou non).

Les facteurs acquis sont extrêmement divers :

### **4.2.1 Les traumatismes crâniens**

Les traumatismes cranio-cérébraux peuvent induire deux types de crises, à tout âge :

- des crises **précoces** dans les suites immédiates (moins d'une semaine) du traumatisme en relation avec l'agression cérébrale aiguë ;
- des crises **tardives** récurrentes, correspondant à l'épilepsie post-traumatique proprement dite en relation avec les lésions histologiques cérébrales chroniques.

Les crises précoces exigent un traitement antiépileptique immédiat et ne sont pas obligatoirement annonciatrices d'une épilepsie chronique.

L'épilepsie post-traumatique existe chez environ 1/3 des patients ayant une plaie cranio-cérébrale. Dans environ 70 % des cas, l'épilepsie s'installe moins de deux ans après le traumatisme crânien. A long terme, la moitié des patients finiront par guérir de leur épilepsie.

### **4.2.2 Les maladies cérébro-vasculaires**

Les maladies cérébro-vasculaires peuvent engendrer des crises d'épilepsie, surtout après 70 ans.

Comme pour les traumatismes, il faut distinguer deux types de crises :

- les crises **concomitantes** de la phase aiguë d'un accident vasculaire cérébral;

- les crises **en relation** avec les séquelles parenchymateuses d'un AVC.

Les crises de la période aiguë sont plus fréquentes pour les accidents hémorragiques que pour les accidents ischémiques. Il s'agit le plus souvent de crises partielles avec généralisation secondaire.

Les crises tardives récurrentes ou épilepsie vasculaire proprement dite s'installent après un délai variable, en moyenne de 2 ans. Les AVC ischémiques sont plus fréquemment impliqués.

Les malformations vasculaires peuvent aussi être épileptogènes.

### 4.2.3 Les tumeurs et lésions cérébrales

Les épilepsies tumorales représentent 10 à 15 % des épilepsies de l'adulte. Le potentiel épileptogène des tumeurs cérébrales est variable.

Il est plus **important pour les tumeurs bénignes** que pour les tumeurs malignes.

Les lésions cérébrales peuvent provoquer des épilepsies à tout âge. Les crises tendent à être partielles et impliquent les régions frontales, temporales ou pariétales.

### 4.2.4 Les maladies infectieuses

Pendant la période néonatale, les infections cérébro-méningées bactériennes (listériose, infection à *Haemophilus*) ou virales (Herpès simplex) et leurs éventuelles séquelles peuvent être à l'origine de crises épileptiques.

Chez les enfants de moins de 5 ans, les affections fébriles, comme les infections virales des voies aéro-digestives ou les fièvres éruptives, peuvent entraîner, sous l'influence d'une prédisposition génétique, des convulsions fébriles.

Les infections du SNC peuvent provoquer des crises et une épilepsie ultérieure à tous les âges de la vie. Les infections parenchymateuses (encéphalites virales, méningoencéphalites bactériennes, abcès cérébraux) sont particulièrement épileptogènes.

Dans les zones tropicales, la cysticercose est l'une des causes principales d'épilepsie.

[17] L'infection par le VIH peut se manifester par des crises épileptiques. Tantôt elles

rendent compte du neurotropisme direct du virus, tantôt elles sont le témoin d'une infection opportuniste du SNC telle que les méningites.

#### 4.2.5 L'alcool, les médicaments et les maladies métaboliques

Pour l'alcool, on distingue plusieurs circonstances :

- les crises provoquées par une ingestion excessive d'alcool chez un sujet normal. Elles ne nécessitent pas la mise en route d'un traitement antiépileptique.
- les crises déclenchées chez un épileptique par ingestion d'alcool.
- les crises récurrentes survenant chez un éthylique chronique, correspondant à une véritable **épilepsie alcoolique**. Elle peut nécessiter un traitement spécifique, bien que l'arrêt de l'intoxication puisse suffire à la contrôler.
- les crises de sevrage.

Parmi les facteurs acquis, il y a les médicaments :

Les médicaments psychotropes peuvent déclencher des crises **par imprégnation, par surdosage** ou **par sevrage**.

Les crises épileptiques par imprégnation peuvent être induites par les neuroleptiques, mais aussi par la fluoxétine.

Le surdosage en antidépresseurs et en lithium peut également déclencher des crises.

Des crises par sevrage peuvent être dues aux benzodiazépines et aux barbituriques.

Les médicaments non psychotropes potentiellement épileptogènes comprennent la théophylline, la ciclosporine, l'isoniazide, l'ifosfamide, la pénicilline (intraveineuse et à fortes doses).

Des crises accidentelles peuvent être provoquées chez des patients épileptiques bien équilibrés par la prise de médicaments tels que les antipaludéens de synthèse (méfloquine), les vasoconstricteurs nasaux (phénylpropanolamine) ou les produits de contraste iodés.

Parmi les facteurs métaboliques, on retrouve :

Les hyponatrémies, les hypocalcémies, les hypoglycémies et la carence en vitamine B6. Ces facteurs sont susceptibles de déclencher une hyperexcitation neuronale.

#### 4.2.6 Les affections du SNC

Certaines affections du SNC s'accompagnent d'une épilepsie.

On peut citer la sclérose en plaques ou encore les démences de type Alzheimer.

## 5 PHYSIOPATHOLOGIE

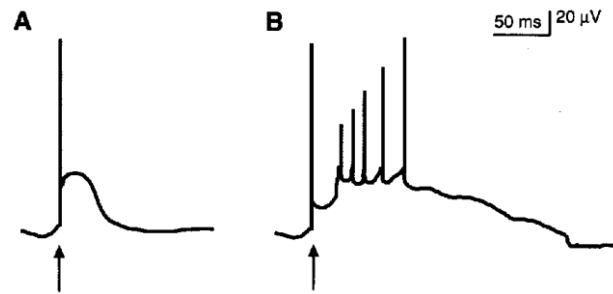
### 5.1 Neurophysiologie de la décharge épileptique

L'épilepsie est une pathologie de l'excitabilité des cellules nerveuses et de la transmission de l'influx nerveux. Des facteurs intrinsèques membranaires et des facteurs affectant la transmission synaptique sont à l'origine de l'épileptogénèse. [19,20] Le point de départ d'une crise épileptique se nomme le **foyer épileptogène**. Il s'agit d'une région du cortex cérébral où les neurones sont le siège d'une activité cérébrale anormale permanente.

La crise s'étend du foyer épileptogène à des neurones situés à distance mais en connexion synaptique avec le foyer initial.

Les neurones épileptiques présentent 2 caractéristiques :

- **L'hyperexcitabilité** : Il s'agit de la tendance qu'a un neurone à générer des décharges répétées, en réponse à une stimulation qui ne provoque habituellement qu'un seul potentiel d'action.
- **L'hypersynchronie** : c'est la propriété que possède un groupe de neurone à générer des trains de potentiels d'action de façon synchrone.



**Figure 1 : Enregistrement intracellulaire sur pièce de résection chirurgicale de cortex épileptique humain.**

En A : neurone avec potentiel d'action unique.

En B : neurone hyperexcitable « épileptique » : La stimulation entraîne une bouffée de potentiels d'action répétitifs. [21]

Ces décharges paroxystiques, à l'origine de la crise épileptique, sont dues à une **dépolarisation partielle permanente** de leur membrane cellulaire. La dépolarisation crée des bouffées de potentiels d'action qui s'étendent ou non dans le cortex.

## **5.2 Fonctionnement normal du neurone**

Dans des conditions de fonctionnement normal, les neurones sont organisés en réseaux complexes, **en état d'équilibre permanent** entre les mécanismes excitateurs et inhibiteurs. Ces neurones permettent donc un fonctionnement global harmonieux et adapté du système nerveux par maintien de l'équilibre.

A l'état normal, la membrane du neurone forme une barrière sélective qui crée une différence de composition ionique entre les milieux intra et extracellulaire, faisant apparaître un potentiel de membrane variable sous l'effet d'influx excitateurs ou inhibiteurs.

Chaque neurone possède donc une activité électrique, correspondant à des variations du potentiel de membrane, déterminée par des mouvements ioniques (calcium, sodium, chlorure, potassium) à travers des canaux ioniques spécifiques. Au-delà d'un certain seuil, la **perméabilité ionique de la membrane est modifiée** brutalement et brièvement créant un potentiel d'action qui se propage.



Les flux de calcium et de sodium produisent une dépolarisation de la cellule qui devient hyperexcitable tandis que les flux de potassium et de chlore entraînent une hyperpolarisation la rendant moins excitable. [22]

### **5.3 Dysfonctionnement du neurone épileptique**

Schématiquement, la crise épileptique serait la conséquence de la **rupture de l'équilibre excitation-inhibition**.

Lorsque les neurones épileptiques sont soumis à des excitations synaptiques simultanées, ils répondent par une dépolarisation de grande amplitude, de longue durée, intense et permanente, qui est à l'origine de la crise. Puis la dépolarisation s'atténuant, la crise cesse brutalement. Il est possible que l'arrêt de la décharge soit dû au fonctionnement, à nouveau satisfaisant, des systèmes inhibiteurs.

Le comportement anormal de ces neurones serait lié à différents mécanismes :

- le déficit de la neurotransmission inhibitrice médiée par l'acide gamma-amino-butyrique (GABA),
- l'augmentation de la neurotransmission excitatrice médiée par le glutamate ou l'aspartate,
- les anomalies des canaux ioniques voltage-dépendants sodiques, calciques ou potassiques,
- le déficit des ATPases membranaires responsables du transport ionique. [4]

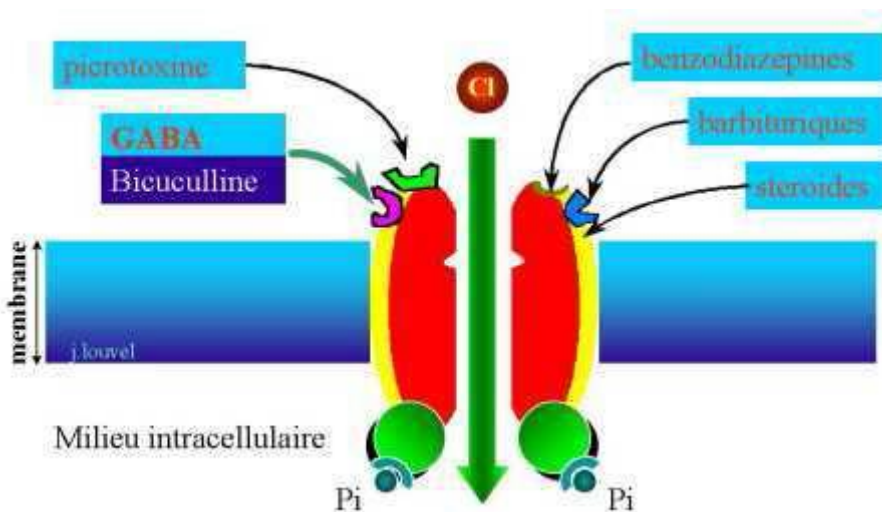
#### **5.3.1 Neurotransmission inhibitrice**

Le neurotransmetteur inhibiteur principal, au sein du système nerveux, est le **GABA**. Il est synthétisé à partir du glutamate par décarboxylation grâce à une enzyme la glutamic-acide-décarboxylase (GAD), présente dans la fraction cytosolique des terminaisons axonales GABAergiques. Cette enzyme a pour cofacteur la vitamine B6. Le précurseur du GABA est donc un neuromédiateur excitateur également impliqué dans le mécanisme de l'épilepsie.

Le GABA agit sur trois types de récepteurs :

- Le récepteur GABA-A active un canal ionique perméable aux ions chlorures ( $\text{Cl}^-$ ). Il y a une augmentation de la perméabilité aux ions chlorures de l'élément post-synaptique. Cela détermine une réponse inhibitrice rapide par hyperpolarisation de la membrane.  
Ce récepteur contient des sites de fixation pour son ligand mais aussi pour plusieurs autres molécules : benzodiazépines, barbituriques. (Figure 2 ci-dessous)
- Le récepteur GABA-B : ce récepteur métabotrope perméable aux ions potassium détermine une réponse inhibitrice plus lente.
- Le récepteur GABA-C : ce récepteur est un récepteur sous-classe des récepteurs GABA-A.

Une **désinhibition GABAergique**, par défaut de synthèse ou de libération du neurotransmetteur, par modification des récepteurs, par diminution de la liaison du GABA à son récepteur ou par diminution de l'ouverture des canaux chlore pourraient être **épileptogène**. En effet, cela conduit à un dysfonctionnement des neurones GABAergiques induisant une activité paroxystique.



**Figure 2 : Structure du récepteur GABA-A et des sites d'action des différents agents sur ce récepteur**

### 5.3.2 Neurotransmission excitatrice

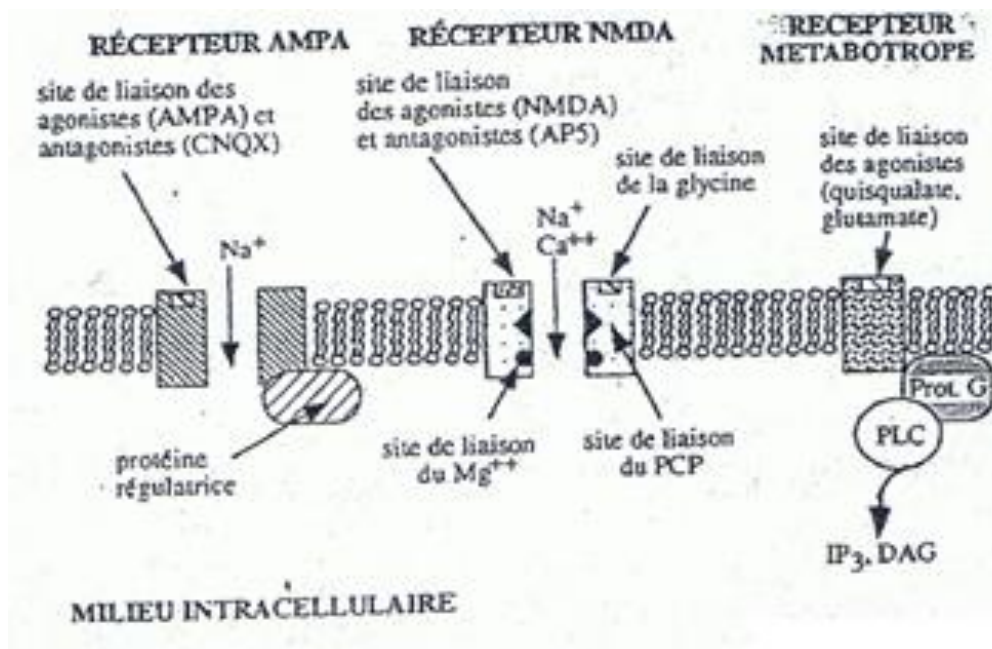
Les crises épileptiques peuvent être produites par une **élévation de la transmission excitatrice glutamatergique**.

En effet, l'administration de glutamate et de ses agonistes peut produire des activités épileptiformes par augmentation de la conductance au calcium et au sodium.

Ce neurotransmetteur, principal au sein du SNC, agit sur trois types de récepteurs dont 2 **récepteurs ionotropiques** : ils ouvrent les canaux perméables aux ions calcium et sodium. Ce sont les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) et les récepteurs AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionate) / kainate.

Le troisième type correspond aux **récepteurs métabotropiques** qui déclenchent des circuits récurrents excitateurs. (Figure 3 ci-dessous)

Un renforcement de ce type de neurotransmission, par libération excessive de glutamate, par modification des récepteurs correspondants ou par développement de circuits récurrents excitateurs, peut donc entraîner la survenue de crises.



**Figure 3 : Représentation de 3 sous-types de récepteurs aux acides aminés excitateurs [24]**

### 5.3.3 Les canaux membranaires

La membrane des neurones comporte une assez grande variété de canaux qui sont sous la dépendance du voltage ou de seconds messagers.

Certains de ces canaux perméables au sodium et au calcium, une fois activés, sont susceptibles de donner des courants dépolarisants qui peuvent amplifier des potentiels post-synaptiques excitateurs.

Ces canaux sont soumis au contrôle de canaux potassium repolarisants ; en cas de blocage de ce système, des dépolarisations de longue durée se développent et pourront servir de déclencheur à une activité paroxystique.

Ainsi, une désorganisation structurelle des canaux ioniques, par exemple sous l'influence de facteurs génétiques, une modification de la libération ou de la recapture des neuromédiateurs sont des facteurs impliqués à des degrés divers dans les risques de survenue d'une crise.

## 6 DIAGNOSTIC ET MOYENS UTILISES [25 ; 26]

Un diagnostic précis de l'épilepsie est essentiel car il conditionne le pronostic et le traitement et laisse augurer d'une éventuelle résistance aux traitements classiques.

Le diagnostic de la crise et celui de l'épilepsie, sont avant tout **cliniques**, imposant toutefois la réalisation d'un EEG de bonne qualité adapté au patient et une exploration morphologique.

Afin de replacer une crise ou un syndrome épileptique au sein de la classification et d'adapter au mieux le traitement au type d'épilepsie, un diagnostic positif doit être fait, un diagnostic étiologique recherché et un diagnostic différentiel établi.

## 6.1 Démarche diagnostique

### 6.1.1 Diagnostic positif

Le diagnostic positif de crise d'épilepsie repose sur des arguments indirects, puisqu'en général le médecin n'assiste pas à la crise : récit du patient et de son entourage, état postcritique, contexte, EEG à distance. [2]

Une morsure latérale de langue, une confusion post-critique sont de bons arguments en faveur d'une crise généralisée tonico-clonique. Une perte d'urines a moins de valeur diagnostique.

### 6.1.2 Diagnostic étiologique

Le diagnostic étiologique s'appuie sur l'âge du patient, les EEG, l'imagerie, les examens biologiques et les symptômes observés.

Le contexte permet souvent de déterminer devant une première crise s'il s'agit d'une **crise symptomatique** d'une étiologie aiguë (traumatisme crânien, AVC, médicaments...) ou si elle entre dans le cadre d'un possible **syndrome épileptique**.

Parfois, aucune orientation n'est possible ; il peut s'agir d'une crise **isolée**.

### 6.1.3 Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel doit toujours être envisagé, même chez le patient épileptique connu.

Devant une crise généralisée tonico-clonique, il faut évoquer la survenue d'une lipothymie, d'une syncope, d'une hypoglycémie fonctionnelle ou organique, d'une crise hystérique ou d'une simulation.

Face à une crise partielle simple, la survenue d'un accident ischémique transitoire ou de mouvements anormaux doit être éliminée.

Lors d'une crise partielle complexe, un trouble du comportement ou de l'humeur et un ictus amnésique doivent être évoqués. [26]

Le diagnostic différentiel entre les différentes crises d'épilepsies repose sur la clinique, l'EEG et la radiologie.

## **6.2 Explorations complémentaires**

Les explorations complémentaires servent à confirmer le diagnostic et à établir une cause. Elles sont aussi utiles dans le cadre du suivi de cette maladie chronique.

### **6.2.1 Electroencéphalogramme**

L'EEG est un examen fondamental en épileptologie. C'est l'examen clé pratiqué devant toute suspicion d'épilepsie.

Il consiste à recueillir l'activité électrique du cerveau, sous forme d'un tracé sur un papier, grâce à des électrodes posées sur le cuir chevelu. L'EEG peut également être enregistré pendant le sommeil, en ambulatoire ou couplé à un enregistrement vidéo pour mettre en parallèle des manifestations cliniques et graphiques.

Il permet :

- De recueillir des arguments pour le diagnostic positif de l'épilepsie,
- De recueillir des arguments pour la classification de l'épilepsie,
- De surveiller le patient et l'efficacité des thérapeutiques utilisées.

L'EEG, à lui seul, ne peut jamais établir ou réfuter le diagnostic de la crise d'épilepsie qui reste avant tout **un diagnostic clinique**. Il repose sur l'interrogatoire du patient lui-même (si absence d'altération de la conscience) ou des témoins de la crise (si altération de la conscience).

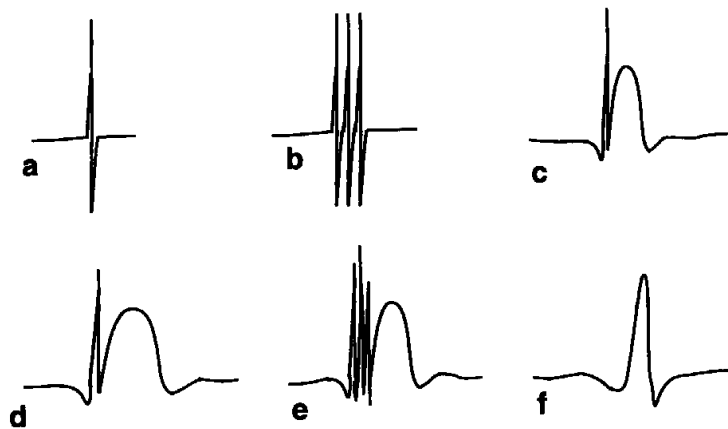
L'épilepsie a la particularité en période intercritique, c'est-à-dire entre les crises, de laisser une « signature » que sont les anomalies paroxystiques intercritiques.

Ces anomalies épileptiques témoignent d'une hyperexcitabilité neuronale permanente.

Le terme « paroxystique » traduit le caractère brutal du début et de la fin de ces activités. [20, 3, 19, 27]

Ces anomalies élémentaires sont :

- la pointe : onde de très brève durée (10-70 ms) et de grande amplitude, mono-, bi- ou triphasique ;
- la pointe-onde : pointe immédiatement suivie d'une onde lente. Lorsque la fréquence du complexe pointe-onde est inférieure à 2,5Hz, il prend le nom de pointe-onde lente, que la pointe constitutive de ce complexe ait une durée supérieure ou inférieure à 70 ms ;
- la polypointe : succession de plusieurs pointes ;
- la polypointe-onde : succession d'une polypointe et d'une ou plusieurs ondes lentes ;
- la pointe lente : onde dont la durée est comprise entre 70 et 200 ms.



**Figure 4: Représentation des activités paroxystiques élémentaires [24]**

a : pointe. b : polypointes. c : pointe-onde rapide. d : pointe-onde lente. e : polypointe-onde. f :  
pointe lente.

Ces anomalies paroxystiques élémentaires s'organisent rythmiquement, selon des modalités diverses, pendant la crise épileptique.

Dans l'intervalle des crises, leur présence sur l'EEG constitue une aide au diagnostic de l'épilepsie. Elles résultent de la modification des potentiels cellulaires au sein du foyer épileptique et de son voisinage.

Les pointes correspondent à des **potentiels excitateurs post-synaptiques** en relation directe avec des **courants ioniques entrants**, sodium et calcium, à la suite de l'activation de canaux voltage-dépendants.

Les ondes lentes correspondent à une **hyperpolarisation neuronale** en relation avec les **courants sortants**, potassium et chlore, par mise en jeu de plusieurs types de canaux liés notamment à l'activation des récepteurs GABA A et GABA B.

**L'onde lente s'oppose à l'extension du phénomène excitateur et à l'apparition d'une crise épileptique.** Classiquement, le foyer épileptique est entouré d'une zone périfocale où s'exerce une inhibition prépondérante. Ces anomalies touchent, pour les épilepsies généralisées, l'ensemble du cortex, et pour les partielles, la région cérébrale concernée par l'épilepsie.

La constatation d'anomalies **confirme le diagnostic clinique** et aide à la classification du type d'épilepsie.

La constatation d'anomalies épileptiques sur un tracé n'implique pas que le patient est épileptique. En effet, il existe des faux positifs et des faux négatifs à l'EEG. On traite un patient sur des données cliniques étayées par des examens complémentaires et non sur un tracé EEG.

### **6.2.2 Imagerie**

C'est l'outil principal du diagnostic étiologique d'une épilepsie, montrant une lésion potentiellement épileptogène. Elle aide au pronostic selon le type de lésion et la localisation, et permet aussi d'envisager une stratégie chirurgicale.



Parmi les méthodologies, on peut citer la tomodensitométrie cérébrale, l'imagerie par résonance magnétique (IRM), la tomographie d'émission de positons (TEP) et de photons simples (SPECT).

La tomodensitométrie cérébrale souffre d'un manque de sensibilité, c'est pourquoi elle est indiquée dans les **situations d'urgence** ou lorsque l'on ne peut pas avoir un accès rapide à une IRM cérébrale.

En général, devant une première crise sans explication, une IRM doit être réalisée.

L'IRM a fait la preuve de sa capacité à **révéler des lésions** à l'origine des crises qui étaient difficilement détectables par le scanner.

L'IRM permet la réalisation de coupes dans tous les plans de l'espace. Elle détecte les petites anomalies et se révèle particulièrement utile pour l'étude des structures petites et complexes comme l'hippocampe.

Elle devient inutile dans le cas d'un diagnostic certain d'épilepsie idiopathique qui ne présente aucune anomalie cérébrale.

L'imagerie fonctionnelle doit être réservée uniquement aux **bilans préchirurgicaux** des épilepsies afin de déterminer la zone épileptogène. [28] On utilise le plus souvent l'IRM fonctionnelle qui permet d'identifier les **régions corticales** intervenant dans le langage, la mémoire, la vision, et de reconnaître **les aires qu'il faudra épargner** lors de la chirurgie.

La TEP est une technique d'imagerie nucléaire qui permet ici de rechercher, à l'aide de molécules de glucose marquées au fluor 18, les **zones d'hypométabolisme glucidique**, présentant une bonne colocalisation avec le foyer épileptogène dans les épilepsies du lobe temporal.

La SPECT, technique de scintigraphie permet de **mesurer le débit sanguin cérébral régional** en un court laps de temps compatible avec la durée de la crise. Après l'injection IV du traceur radioactif les aires du cerveau où l'accroissement de débit

sanguin est le plus significatif sont visualisées, incluant le plus souvent le foyer épileptogène.

### **6.2.3 Examens biologiques**

Les examens biologiques servent d'examen de référence si un **traitement antiépileptique** est mis en place. Des examens sanguins, à la recherche d'une anomalie pouvant expliquer la survenue d'une crise, doivent être effectués tels que l'ionogramme, la glycémie, l'hémogramme ou encore le bilan hépatique.

Le dosage plasmatique des médicaments antiépileptiques est possible selon les molécules. Ils servent à évaluer si le médicament se trouve dans la zone thérapeutique et permettent de vérifier l'efficacité du traitement et sa tolérance. Ces dosages ne sont pas systématiques et ne sont pas indiqués si le patient va bien car le suivi d'une épilepsie est clinique.

### **6.2.4 Evaluations neuropsychologiques, psychologiques et psychiatriques**

L'atteinte par le processus épileptique (en période intercritique ou critique) des structures et des fonctions du cerveau, entraîne des signes cliniques de façon transitoire ou permanente. Cela peut être le cas de la mémoire ou du langage par exemple. Les fonctions neurocognitives peuvent aussi être altérées comme la concentration ou la fatigabilité.

Il est important de faire la part entre les altérations cognitives dues à l'épilepsie et les altérations provoquées par les thérapeutiques ou encore de la stigmatisation négative de la maladie sur le sujet. Un examen neuropsychologique est donc utile chez certains patients épileptiques.

Les patients épileptiques ont plus de pathologies psychiatriques que d'autres patients atteints de maladies chroniques. [29] Ainsi, une évaluation psychologique et une prise en charge psychiatrique doivent être proposées rapidement à tous patients le désirant.

## 7 CLASSIFICATION

La nécessité d'une classification des épilepsies a vu le jour dès le XIXème siècle.

Henri GASTAUT et l'école de Marseille ont établi la première (1970), puis la seconde (1981) classification internationale des crises épileptiques.

En 1989, fut adoptée une classification syndromique des épilepsies, qui reste à ce jour la référence en épilepsie. [30]

### 7.1 Classification des crises épileptiques

La classification internationale des crises épileptiques (1981) distingue trois groupes principaux : les crises généralisées, partielles et inclassables. [31]

On retrouve cette classification en ANNEXE 1.

#### 7.1.1 Les crises généralisées

Dans les crises généralisées, la décharge paroxystique, étendue aux **deux hémisphères cérébraux**, intéresse simultanément la totalité du cortex cérébral.

Les symptômes cliniques associent une modification plus ou moins profonde du contact, et éventuellement des phénomènes moteurs d'emblée bilatéraux et grossièrement symétriques. **La conscience est habituellement perturbée** lors des crises. L'EEG critique et intercritique est toujours altéré et est caractérisé par des décharges de pointes, pointes-ondes et polypointes-ondes bilatérales, synchrones et symétriques sur les deux hémisphères. [3,32]

On retrouve différents types de crises dans cette catégorie: [1]

Absences ou crises de petit mal : ces crises sont caractérisées par de brefs épisodes d'altération de la conscience, une dizaine de secondes environ, avec des modifications du tonus postural surtout lors des absences atypiques. La perte de conscience est  **Brusque** lors d'absence typique et  **progressif** lors d'absence atypique. Les absences concernent avant tout l'enfant et l'adolescent.

Les crises myocloniques : elles consistent en des contractions multiples, irrégulières et involontaires des muscles du corps, notamment ceux du tronc et des membres, ce qui induit des chutes. Ces contractions peuvent rester très discrètes. La conscience est plus ou moins préservée.

Les crises tonico-cloniques ou crises de grand mal : elles possèdent trois phases qui sont la phase tonique, la phase clonique et la phase comateuse.

La phase tonique est caractérisée par une perte de conscience soudaine, sans signe annonciateur (d'où le risque d'accidents), due à une contracture musculaire diffuse du tronc, accompagnée parfois d'un cri et/ou d'un arrêt de la respiration entraînant une cyanose. La tétanie se relâche en 20 secondes environ.

Lors de la phase clonique, le patient est atteint de secousses brusques et rythmées, devenant de plus en plus fortes et moins fréquentes. Ceci est dû au relâchement intermittent de la contracture musculaire. Au cours de cette phase, la langue est sortie par intermittence, les mâchoires sont serrées (possibilité de morsures) et une hypersalivation est possible. Cette phase dure 20 à 30 secondes.

La crise se termine par la phase comateuse, qui dure une dizaine de minutes. Le malade est inerte et sans connaissance car il y a une résolution musculaire totale. Il y a souvent une perte d'urine associée et une respiration bruyante et profonde. La cyanose régresse doucement et le retour à la conscience se fait plus ou moins rapidement suivant les personnes. Cette phase peut s'accompagner de confusion mentale, voire d'agitation. Le patient se plaint souvent de courbatures, de céphalées et de douleurs musculosquelettiques par la suite et ne garde aucun souvenir de la crise.

Les crises atoniques : ces crises se caractérisent par une contraction ou une relaxation anormale et brutale des muscles du corps, provoquant des chutes. Le corps entier peut devenir atonique.

### 7.1.2 Les crises partielles ou focales [1 ; 4 ; 6]

Une crise est dite « partielle » lorsqu'elle prend naissance dans une portion **limitée** du cortex **d'un seul hémisphère cérébral**. Les symptômes cliniques critiques dépendent du rôle fonctionnel des aires corticales impliquées, et sont donc **variables**. A titre d'exemples :

- Une atteinte du lobe frontal se traduit par une incapacité à parler, une paralysie unilatérale.
- Une atteinte du lobe temporal se traduit par des difficultés à parler et des hallucinations olfactives.
- Une atteinte du lobe pariétal se traduit par des fourmillements et des hallucinations gustatives.
- Une atteinte du lobe occipital se traduit par des troubles visuels.

Les manifestations EEG critiques et intercritiques sont habituellement localisées, latéralisées, asymétriques et asynchrones, au moins en tout début de crise. En effet, une crise focale peut se propager, gagner peu à peu l'ensemble des neurones des deux hémisphères, et donc se généraliser secondairement.

Ces crises sont divisées en deux classes :

- Les crises partielles simples : elles ne s'accompagnent **pas de perte de conscience** car la crise se focalise dans une aire primaire du cortex. Les symptômes peuvent prendre la forme de secousses convulsives et de picotements qui peuvent toucher une ou plusieurs parties du corps et éventuellement se propager.
- Les crises partielles complexes : une diminution de la conscience peut apparaître avant, pendant ou après les symptômes similaires à ceux des crises partielles simples. C'est la naissance ou la propagation de la crise à des aires corticales associatives qui est à l'origine de l'**altération de la conscience**. Les aspects sont très différents selon les manifestations qui accompagnent le trouble transitoire de la conscience :

- automatismes moteurs : oro-alimentaires (mâchonnement, déglutition), gestuels (se frotter le visage, arranger ses vêtements) ou verbaux (onomatopées, exclamations...)
  - symptômes hallucinatoires (perception de conversation, de musique ...)
  - symptômes psychiques : manifestations affectives (peur), modifications de la perception de l'environnement (sensation d'étrangeté), modifications mnésiques (sensation de déjà vu, déjà vécu...)
- Les crises partielles (simples ou complexes) secondairement généralisées : ces crises se présentent initialement comme des crises partielles simples ou complexes, avant de se propager à tout le cerveau pour devenir des crises généralisées, donc caractérisées par une perte de conscience. Les crises secondairement généralisées ont un foyer d'origine, à la différence des crises généralisées primaires qui se déclarent dans tout le cerveau en même temps.

### **7.1.3 Les crises inclassables**

Certaines crises restent inclassables, soit par absence de renseignements cliniques suffisants, soit en raison d'une sémiologie déroutante.

## **7.2 Classification des épilepsies et des syndromes épileptiques**

En 1989, la classification des crises épileptiques a été complétée par la première Classification Internationale des Epilepsies et des Syndromes épileptiques (CIESE).

Elle repose sur le concept de syndrome épileptique. Ces syndromes sont définis par l'association de plusieurs symptômes et signes cliniques qui apparaissent ensembles mais qui peuvent être liés à des étiologies différentes.

En effet, la diversité des épilepsies rend difficile leur classification selon les critères cliniques et électro-encéphalographiques, d'où une approche syndromique incluant outre le type de la crise, des critères étiologiques et pronostiques.

Le regroupement des syndromes épileptiques a un double but :

- Faciliter la stratégie des examens complémentaires, rationaliser le traitement et autoriser les implications pronostiques.
- Faciliter la communication entre épileptologues de culture différente afin d'unifier et de valider les travaux scientifiques.

La CIESE est complexe et évolutive. Elle repose sur deux axes :

- Un **axe topographique ou symptomatologique** où l'on distingue les épilepsies partielles, généralisées ou les épilepsies non déterminées.
- Un **axe étiologique ou étiopathogénique** individualisant les épilepsies idiopathiques, symptomatiques ou cryptogéniques.

La CIESE est présenté en ANNEXE 2.

L'utilisation généralisée de la CIESE a permis d'établir la réponse pharmacologique spécifique des différents syndromes épileptiques, et notamment le caractère aggravant de certains médicaments antiépileptiques. Cette pharmacoréactivité repose certainement sur des **mécanismes physiopathologiques** spécifiques des différents syndromes épileptiques. Le type de syndrome épileptique conditionne le choix du traitement médicamenteux et l'information apportée au patient quant au pronostic de son épilepsie (pharmacosensibilité ou non, durée du traitement, pronostic cognitif).

Dans la communauté épileptologue, la CIESE est actuellement largement discutée avec la mise en évidence de certains critères cliniques et électro-encéphalographiques qui permettent une meilleure individualisation de certains syndromes épileptiques. [33] Cela a conduit ENGEL [34] à proposer, en 2001, une révision de la classification avec une nouvelle classification syndromique. Cette dernière n'est pas adoptée par les instances internationales de l'épilepsie, mais apporte un complément d'information par rapport à la classification actuelle.

Les médicaments épileptiques sont nombreux et leur efficacité comparable avec, peut-être, une meilleure tolérance des plus récents.

Le choix est guidé par une bonne classification du syndrome épileptique et la prise en compte de facteurs individuels.

Bien traiter une personne épileptique nécessite donc une bonne connaissance des syndromes épileptiques et des différents médicaments de façon à prescrire celui qui sera le plus efficace, avec le moins d'effets indésirables et d'effets aggravants car certains antiépileptiques sont capables d'aggraver les épilepsies. [35]



**B. STRATEGIE THERAPEUTIQUE**  
**DE L'EPILEPSIE**

# 1 PLACE DES DIFFERENTS ANTIÉPILEPTIQUES DANS LA STRATEGIE DE PREMIERE INTENTION [36 ; 6 ; 37]

Le traitement médical des épilepsies reste avant tout **symptomatique**.

Il a pour objectif de faire disparaître ou de diminuer la fréquence et l'intensité des crises afin d'offrir une vie normale au patient.

Lors de l'instauration d'un traitement antiépileptique en première intention, la **monothérapie** est, pour des raisons de tolérance et d'interactions médicamenteuses (IM), recommandée pour tous. Celle-ci doit être accompagnée de règles **d'hygiène de vie** (notamment l'abstinence d'alcool et la durée de sommeil suffisante).

La molécule initiale sera choisie en fonction de son efficacité sur le type d'épilepsie, des moindres effets indésirables (EI) d'un nombre de prises réduit, de la facilité de surveillance et du coût journalier.

## 1.1 Epilepsies généralisées idiopathiques [6]

Deux **antiépileptiques à spectre large**, le valproate de sodium et la lamotrigine, sont les traitements de première ligne des épilepsies généralisées idiopathiques.

Le **valproate de sodium** est à privilégier dans des formes avec myoclonies prédominantes ou en cas de nécessité d'une titration (c'est-à-dire une augmentation posologique) rapide (fréquence élevée de crises, anxiété forte du patient...).

La **lamotrigine** est préférée, avec une escalade très progressive de doses, chez la jeune femme en âge de procréer ou en cas de surcharge pondérale avérée.

Il existe une solution alternative dans cette indication : le **topiramate**. Pour cette dernière molécule l'AFSSAPS (ou ANSM depuis le 1<sup>er</sup> mai 2012) lance en août 2011 une mise en garde contre l'utilisation détournée (hors AMM) à des fins amaigrissantes.

[6]

## 1.2 Epilepsies partielles ou secondairement généralisées [6]

Divers anticomitiaux sont indiqués en première intention et en monothérapie :

- Ceux à **spectres larges** : lamotrigine, **lévétiracétam**, topiramate et **zonisamide**.
- Ceux à **spectres étroit** : carbamazépine, gabapentine, oxcarbamazépine.

Le valproate de sodium est aussi très utilisé et l'absence d'IM est un atout majeur.

La lamotrigine ou la gabapentine peuvent être choisies en première intention, afin de privilégier le bon rapport efficacité/tolérance, notamment chez la femme en âge de procréer, chez le sujet âgé et de manière générale, lorsqu'il existe un terrain fragile et/ou une polythérapie.

L'oxcarbazépine ou la carbamazépine sont préconisées dans des formes d'emblée sévères par la fréquence des crises et lorsqu'une titration rapide est requise.

Le traitement, initié à dose faible, est augmenté progressivement (paliers de 7 à 15 jours) jusqu'à la dose minimale efficace la mieux tolérée. Cette instauration progressive limite l'iatrogénie : fatigue, ralentissement cognitif, prise de poids.

## 1.3 Epilepsies indéterminées

Le **valproate de sodium** et la **lamotrigine** sont les médicaments les plus indiqués du fait de leur large spectre d'action et de leur absence d'effet aggravant connu.

Une autre alternative est le **topiramate**.

Une liste non exhaustive des principaux antiépileptiques actuellement commercialisés est présente en ANNEXE 3 et les mécanismes d'action des molécules est présente en ANNEXE 4.

Le schéma suivant résume la prise en charge de l'épilepsie chez l'adulte.

## PRISE EN CHARGE DE L'ÉPILEPSIE



Source : d'après « La Revue du praticien-Médecine générale », tome 26, n° 874, janvier 2012.

### Schéma 1 : Stratégie thérapeutique de l'épilepsie de l'adulte [6]

## 2 ECHEC DE LA MONOTHERAPIE DE PREMIERE INTENTION

**En cas d'intolérance** du premier traitement antiépileptique mis en place, il faut d'abord vérifier que la titration lente a bien été respectée.

Ensuite, il faut chercher à diminuer la posologie administrée.

Si, malgré cela, il persiste une intolérance, il faut alors procéder à une substitution de monothérapie. Sont alors privilégiés, si tel n'était pas le cas, les antiépileptiques de nouvelle génération, généralement mieux tolérés.

**En cas d'inefficacité** du premier traitement antiépileptique mis en place, il faut s'assurer qu'il n'existe pas une raison à cet échec :

- Mauvaise observance thérapeutique : s'assurer que le traitement est bien compris et bien pris. Si nécessaire, des dosages plasmatiques peuvent être demandés afin de confirmer l'observance.
- Posologie insuffisante : avant de changer de traitement, il semble utile d'augmenter la dose jusqu'à la dose optimale admise, sous réserve d'une bonne tolérance.
- Inadéquation entre le médicament antiépileptique et le type de crise du patient : soit choix inapproprié du médicament en fonction du type de crise, soit erreur dans le diagnostic syndromique de départ.
- L'existence de crises non épileptiques peut aussi être soulevée.

Une fois ces causes potentielles d'échec écartées, un ajustement thérapeutique est réalisé en procédant à une **substitution de monothérapie** par chevauchement pour éviter le risque de sevrage.

La première stratégie consiste à intervertir les molécules de première intention.

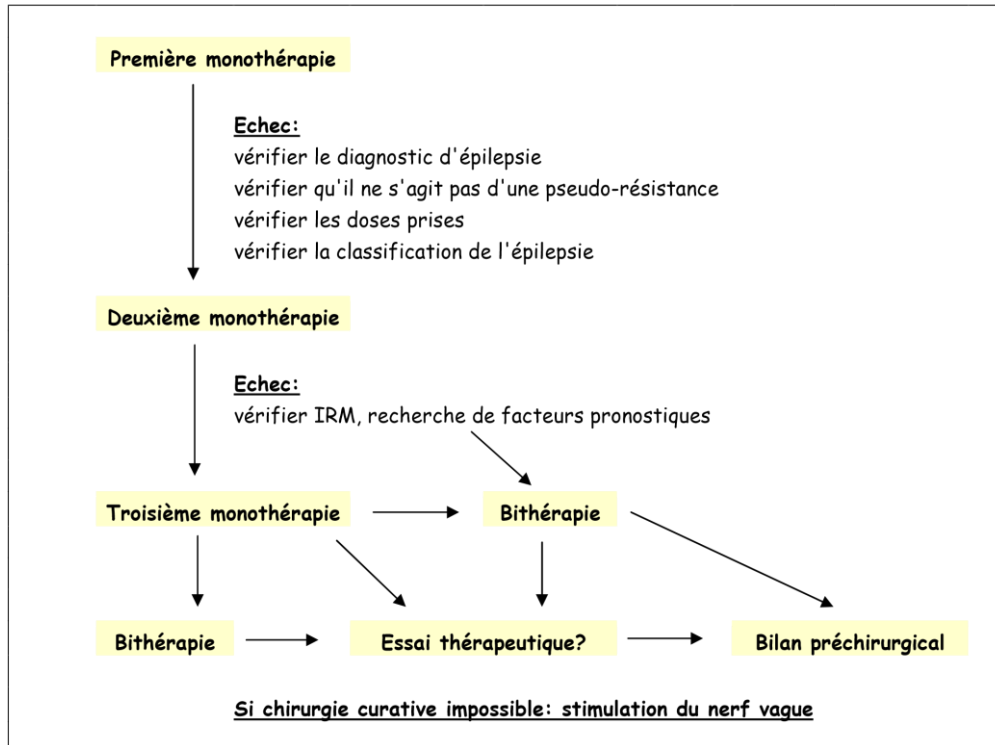
Ensuite, après l'échec de 2 voire 3 monothérapies de première intention, on a recours à une **bithérapie**.

Enfin, en cas d'échec aux monothérapies et aux bithérapies, on se trouve face à une **pharmacorésistance**. Cette résistance aux traitements implique une réévaluation complète de l'épilepsie. Une cause fréquente de pharmacorésistance est l'erreur initiale de diagnostic, le patient présentant des crises non épileptiques. Une erreur dans la classification syndromique initiale est également une cause fréquente d'échec.

Chez les patients **résistants aux traitements**, il faut se poser la question d'un traitement chirurgical. Si la chirurgie curative est impossible, le recours à la stimulation du nerf vague et la participation aux essais thérapeutiques peut être envisagé. La stimulation du nerf vague est une stimulation électrique légère du nerf vague (situé dans le cou) qui transmet l'information au cerveau et donc aux foyers épileptogènes. Un générateur est implanté dans la paroi thoracique du patient et envoie

des impulsions électriques à ce nerf, à intervalles réguliers dans la journée, ce qui permettrait d'intercepter une activité cérébrale anormale, prévenant ainsi les crises épileptiques.

La conduite à tenir est résumée dans le schéma 2.



**Schéma 2 : Stratégie en cas de résistance à une première monothérapie [35]**

D'après les recommandations sur la stratégie thérapeutique de prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes chez l'adulte [62], il est recommandé d'utiliser une bithérapie uniquement après l'échec d'au moins deux monothérapies. Et d'éviter d'utiliser une association de plus de 2 médicaments antiépileptiques dans ce type de traitement.

Lorsqu'on a recours à des associations médicamenteuses, l'augmentation très progressive des doses pourrait permettre de limiter l'apparition d'EI et l'information du patient pourrait être bénéfique sur l'observance du traitement.

En cas d'échec d'une ou de plusieurs bithérapies, il est recommandé de réévaluer l'épilepsie et son traitement en centre spécialisé.

En cas de monothérapie, on recommande d'utiliser de préférence dans l'épilepsie partielle pharmacorésistante, la **carbamazépine ou le valproate de sodium** en raison d'un meilleur effet bénéfice/risque comparativement à la phénytoïne et au phénobarbital.

Le jury de l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) fait état d'un accord d'experts concernant l'utilisation, au moins une fois, d'un traitement à **doses optimales** par la carbamazépine. [62]

Selon ces recommandations, aucune étude de haut niveau de preuve n'est disponible pour établir la stratégie du traitement antiépileptique à long terme. En cas d'associations médicamenteuses, les données sont insuffisantes pour permettre de privilégier une association médicamenteuse particulière.

La définition de l'épilepsie partielle résistante retenue par l'ANAES est la suivante :

- Persistance des crises
- De nature épileptique certaine
- Suffisamment fréquentes ou invalidantes
- Chez un patient compliant
- Suivant depuis au moins 2 ans
- Un traitement antiépileptique correctement prescrit

Cette définition comporte des imprécisions et il n'est pas possible aujourd'hui d'obtenir un consensus thérapeutique, concernant en particulier le nombre de médicaments antiépileptiques à utiliser et la durée d'utilisation de chacun d'eux.

### **3 ARRET DU TRAITEMENT ANTIEPILEPTIQUE [35 ; 36]**

Cette question se pose uniquement pour les patients avec contrôle complet des crises. Le danger de l'arrêt du traitement est évidemment d'entraîner la réapparition des crises.

Le risque de récurrence après arrêt du traitement chez des patients équilibrés sous une monothérapie a été évalué dans plusieurs études. Une de ces études [39] conclut que

50% des patients auxquels on retire le traitement récidivent alors que seulement 28% de ceux qui conservent leur traitement récidivent. La probabilité de rémission pour les patients qui poursuivent leur traitement est de 95% à 6 mois, 91% à 1 an, 82% à 2 ans, 80% à 3 ans et 68% à 5 ans alors que l'arrêt du traitement donne une probabilité de rémission respectivement à 88%, 74%, 57%, 51% et 48%.

La décision d'arrêter le traitement après un intervalle raisonnable sans crises (2 à 5 ans) dépend de plusieurs facteurs tels que les facteurs de risque de récurrence.

Comme pour la décision de traiter ou non une crise, il faut mettre en balance les bénéfices et les risques. Une fois la décision d'arrêt prise, il ne faudra jamais interrompre brutalement un traitement antiépileptique. Il faut amener très progressivement à une monothérapie, puis retirer le traitement très lentement (25% tous les 3 mois, ce qui fait une durée de 1 an). Sauf cas particulier (intolérance avérée), il n'y a jamais d'urgence à arrêter un traitement antiépileptique.

#### **4 CONSEILS DU PHARMACIEN A L'OFFICINE [2 ; 7 ; 35]**

Le pharmacien joue un rôle important dans la prise en charge de l'épilepsie, particulièrement au niveau de l'adhésion à un traitement prolongé, astreignant et souvent accompagné d'EI. Le but est d'avoir une bonne **observance** thérapeutique

Il doit prendre en compte les spécificités pathologiques du patient lors de la délivrance de ses médicaments, demeurer attentif aux éventuelles réactions du patient et être prêt à consacrer un temps d'information à ces patients.

**Le pharmacien a un rôle dans la pharmacovigilance.** La pharmacovigilance repose sur le signalement, sans délai, par les professionnels de santé, des effets indésirables susceptibles d'être dus à un médicament. Dès qu'ils soupçonnent un lien, même s'il n'est pas certain, une déclaration peut être effectuée auprès du centre régional de pharmacovigilance.



#### **4.1 Conseils lors de la délivrance du médicament**

Le pharmacien peut rappeler les modalités de prise du traitement à son patient :

- Respecter les posologies prescrites
- Prévenir des EI possibles et des signes de surdosages
- Expliquer les raisons d'une éventuelle surveillance biologique
- S'il s'agit d'une femme jeune, la prévenir des éventuels problèmes de contraception et des précautions à prendre, si possible, avant d'être enceinte
- En cas d'oubli d'une dose, la prendre dès qu'il s'en rend compte, sans jamais doubler la dose
- Posséder une carte mentionnant l'épilepsie, les traitements en cours et les coordonnées du médecin à joindre en cas d'urgence
- Orienter le patient et sa famille vers des associations car ils peuvent se sentir isolés face à une affection déroutante.
- Le pharmacien doit vérifier l'historique médicamenteux du patient car de nombreux médicaments sont épiléptogènes et doivent être utilisés avec précaution. Ces médicaments sont présentés en ANNEXE 5.
- Eviter de prendre un nouveau médicament et l'automédication sans avis médical.
- Signaler le traitement antiépileptique à tout nouveau professionnel de santé et avoir une copie de l'ordonnance sur soi.
- Inversement, l'arrêt intempestif d'antiépileptiques ou de médicaments à potentiel antiépileptique (sommifères, myorelaxants) entraîne un syndrome de sevrage dont un des signes est la survenue de crises. C'est pourquoi, le pharmacien doit avertir le patient qu'il ne doit jamais arrêter son traitement antiépileptique brutalement et sans avis médical.

#### **4.2 Conseils divers**

La liste des facteurs susceptibles de déclencher une crise épileptique est bien difficile à établir par les professionnels de santé car elle est souvent propre à chaque patient.

Tout d'abord, le pharmacien doit prévenir le patient qu'une **bonne hygiène de vie** est indispensable afin de limiter les crises. En effet, plusieurs situations peuvent abaisser le seuil épiléptogène et favoriser la survenue d'une crise épileptique.

Il faut consommer **l'alcool** avec modération, ne pas prendre de drogues comme la **cocaïne**. La **privation de sommeil** est un facteur de risque, ce qui implique aux patients de conserver des heures de coucher et de réveil régulières et d'éviter la consommation de **boissons excitantes** comme le thé et le café.

Le **stress** et l'**anxiété** sont perçus comme facteurs favorisants majeurs par 30 à 60% des patients, c'est pourquoi le pharmacien doit rappeler l'importance de l'identification des situations de stress afin de les éviter.

La **pratique du sport doit être conseillée**, même si certains efforts trop violents peuvent déclencher des crises (du fait de l'hyperpnée, par exemple). Une exception majeure est la plongée sous-marine qui est contre-indiquée et la natation ne doit être permise qu'en présence d'accompagnants avertis. [39]

Pour les patients **photosensibles** (environ 5% des épileptiques), le pharmacien doit rappeler que les lumières clignotantes, la télévision et les jeux vidéo sont à éviter.

Il faut adopter des mesures de protection spécifiques : distance de 1 à 2 mètres de l'écran, diminution du contraste, environnement immédiat éclairé, pauses régulières.

Pour de nombreuses personnes épileptiques, des risques existent lors de l'exécution des tâches quotidiennes. Des activités anodines, telles que prendre une douche, faire la cuisine, peuvent s'avérer dangereuses si une crise survient. Pour minimiser les risques, des précautions peuvent être envisagées comme le fait de privilégier les douches aux bains, d'utiliser des plaques de cuisson à induction, de mettre des gants pour faire la vaisselle afin d'éviter de se couper...

Le pharmacien peut conseiller de demander au neurologue, un document sur lequel figurent des indications destinées aux personnes qui pourraient lui venir en aide en cas de crise (écarter les objets blessants, placement en position latérale de sécurité, ne pas bloquer les mouvements, ne rien mettre dans la bouche ...) Chez un épileptique connu, en cas de survenue d'une crise identique aux crises habituelles, le recours au service d'urgence n'est pas nécessaire.

**C. PLACE DE LA RETIGABINE**  
**DANS LA THERAPEUTIQUE**  
**ANTIPILEPTIQUE**

## **INTRODUCTION :**

Chez les patients adultes atteints d'une épilepsie partielle, en échec de plusieurs monothérapies successives bien conduites, on a recourt à des associations d'antiépileptiques.

Aucune association ne s'impose par des avantages cliniques tangibles.

Il faut adapter le traitement pour chaque patient en essayant de trouver un compromis acceptable entre l'efficacité, les effets indésirables et les interactions médicamenteuses.

Pour cela, l'arsenal thérapeutique dispose déjà d'une dizaine d'antiépileptiques suffisamment évalués, avec une balance bénéfices/risques acceptable pour réaliser des associations.

La rétigabine (TROBALT) a fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché européenne pour cette situation, le 28 mars 2011, chez les adultes. Elle représente une alternative dans l'épilepsie partielle après échec d'au moins deux monothérapies.

Cependant, le bénéfice / risque de cette molécule doit être rigoureusement évalué car une décoloration gris bleutée de la peau et des yeux a été observée sous TROBALT, et ceci a conduit à une restriction d'utilisation de cette spécialité en 2013.

# 1 CLASSE PHARMACOTHERAPEUTIQUE ET STRUCTURE DE LA RETIGABINE [40 ; 41]

La rétigabine est la dénomination commune internationale (DCI) du TROBALT.

En France, elle appartient à la classe pharmaco thérapeutique suivante :

Antiépileptiques, **autres antiépileptiques**, code ATC : N03AX21.

N : Système nerveux

N03 : Antiépileptiques

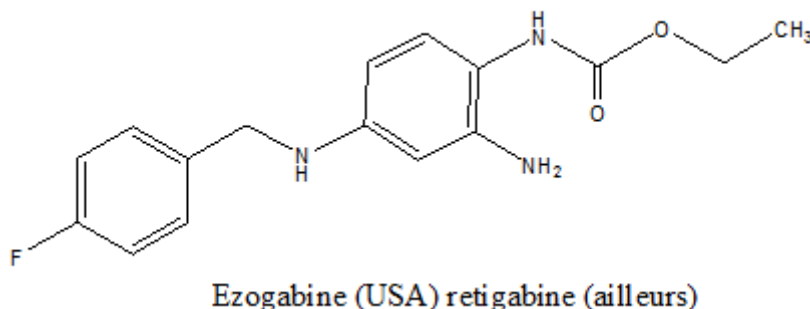
N03A : Antiépileptiques

N03AX : Autres antiépileptiques

N03AX21 : rétigabine

Aux Etats-Unis, on le trouve sous la DCI d'ézogabine et le nom de marque POTIGA.

La rétigabine ou *N*-[2-amino-4-(4-fluorobenzylamino) phényl] carbamate d'éthyle a pour structure :



**Figure 5 : Structure chimique de la rétigabine [42]**

## 2 PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

### 2.1 Mécanisme d'action de la rétigabine

La rétigabine agit sur des canaux potassiques spécifiques aux neurones, c'est le premier antiépileptique ayant pour mécanisme d'action l'activation de ces canaux. [43]

Les canaux potassiques sont des canaux ioniques voltage-dépendant et sont des éléments déterminants de l'activité neuronale. Ces canaux sont liés à la transmission synaptique et à l'excitabilité neuronale. [47]

La famille des canaux potassiques est la plus vaste parmi tous les canaux ioniques.

Malgré cette grande diversité, il n'existe que 3 familles structurales :

- Les canaux potentiels-dépendants à 6 segments transmembranaires (KCNQ2, KCNQ3 et KCNA3)
- Les canaux dits à rectification entrante à 2 segments transmembranaires
- Les canaux K-2P à 4 segments transmembranaires, dont les canaux TREK-1 qui ont un rôle dans l'hyperexcitabilité et l'épileptogénèse .Ces canaux font donc l'objet d'intenses investigations concernant leurs rôles physiologiques. [47]

Des études *in vivo* indiquent que la rétigabine agit essentiellement par **l'ouverture des canaux potassiques neuronaux** KCNQ2 et KCNQ3 et provoque une sortie de potassium. Cette action **stabilise le potentiel de repos** de la membrane et contrôle l'excitabilité électrique dans les neurones, prévenant ainsi le déclenchement d'éventuels potentiels d'action épileptiformes.

En effet, les flux de calcium et de sodium produisent une dépolarisation de la cellule qui devient hyperexcitable. Pour la rendre moins excitable, les flux de potassium (et de chlore) entraînent une hyperpolarisation. [21]

Cela atténue la dépolarisation et la crise cesse brutalement.

Le mécanisme d'action de la rétigabine et des autres antiépileptiques est présent en ANNEXE 4.

On note également que des mutations dans les canaux KCNQ2 et 3 sont à la base de plusieurs troubles héréditaires chez l'homme, y compris l'épilepsie.

Le mécanisme d'action de la rétigabine sur les canaux potassiques a été bien documenté, mais n'est pas exclusif. « *D'autres mécanismes par lesquels la rétigabine pourrait avoir un effet antiépileptique, donc d'autres cibles pharmacologiques, ne sont pas encore complètement élucidés* » selon le pharmacologue Denis RICHARD, de l'hôpital de POITIERS. [6]

L'augmentation du seuil des crises épileptiques par la rétigabine a été étudiée sur plusieurs modèles animaux. Les crises ont été induites, sur ces animaux, par :

- Electrochoc maximal
- Stimulation chimique par le pentylènetétrazole (stimulant circulatoire et respiratoire)
- Stimulation chimique par la picrotoxine (principe actif toxique contenue dans la coque du Levant (*Anamirta cocculus*)) connu comme inhibiteur des canaux ioniques GABA-A)
- Stimulation chimique par le NMDA (anti-glutamate)

De plus, la rétigabine a été efficace dans la prévention des états de mal épileptique chez des rongeurs ayant des lésions épileptogènes induites par le cobalt, et dans l'inhibition des crises toniques chez les souris génétiquement susceptibles. Mais, la pertinence de ces modèles pour l'épilepsie humaine n'est cependant pas connue.

## **2.2 Effets pharmacodynamiques**

Chez le rat, la rétigabine a augmenté le temps de sommeil, donc l'anesthésie, induit par le thiopental sodique (anesthésique) de 4 min à 53 min environ et le temps de sommeil induit par le propofol de 8 min à 12 min environ.

Il n'y avait aucun effet sur le temps de sommeil induit par l'halothane ou le méthohexital sodique.

Outre des propriétés antiépileptiques révélées dans plusieurs modèles animaux, la rétigabine possède une efficacité vis-à-vis des douleurs neuropathiques. [47]

### **2.3 Population pédiatrique**

L'Agence Européenne du Médicament (l'EMA) a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec TROBALT dans la population pédiatrique âgée de 0 à moins de 2 ans avec le syndrome de Lennox-Gastaut. En effet, l'efficacité et la tolérance de la rétigabine chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

L'agence a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec TROBALT dans la population pédiatrique âgée de 2 à moins de 18 ans présentant le syndrome de Lennox- Gastaut, et dans la population pédiatrique âgée de 0 à moins de 18 ans présentant des crises partielles.

## **3 PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES**

### **3.1 Profil pharmacocinétique général de la rétigabine** [40]

#### **3.1.1 Absorption**

Après administration des doses orales uniques et répétées, la rétigabine est rapidement absorbée avec des valeurs médianes de Tmax généralement situées entre 0,5 et **2 heures**. La biodisponibilité orale absolue de la rétigabine est d'environ **60%** par rapport à l'administration IV.

L'absorption rapide et une biodisponibilité avantageuse, sans interaction majeure avec les autres antiépileptiques, représentent les atouts de la rétigabine.

L'administration de la rétigabine avec un repas riche en graisses ne modifie pas son absorption, mais la nourriture réduit la variabilité inter-individuelle de la Cmax (23%)



par rapport à l'administration à jeun (41%) et conduit à une augmentation de la C<sub>max</sub> (38%). L'effet de la nourriture sur la C<sub>max</sub> dans des conditions cliniques usuelles ne devrait pas être cliniquement pertinent.

Par conséquent, **TROBALT peut être pris avec ou sans nourriture.**

### 3.1.2 Distribution

La rétigabine se lie environ à **80%** aux protéines plasmatiques.

Le volume de distribution de la rétigabine à l'état d'équilibre est de **2 à 3 L/kg** après administration IV.

### 3.1.3 Métabolisme

La rétigabine est fortement métabolisée chez l'homme.

Une fraction substantielle de la dose de rétigabine est convertie en dérivés N-glucuroconjugués inactifs, par **glucuroconjugaison**.

La rétigabine est également **N- acétylée**. Elle est donc métabolisée en métabolite N-acétylé (NAMR).

Dans les modèles de crises animales, NAMR a une activité antiépileptique, mais il est beaucoup moins puissant que la rétigabine.

Le métabolite est ensuite glucuroconjugué.

Les inhibiteurs de la glucuroconjugaison entraînent l'accumulation du médicament et une augmentation de ses effets indésirables dose-dépendants. Parmi les médicaments inhibiteurs de la glucuroconjugaison, on retrouve la clarithromycine ou le naproxène, par exemple. [44]

Un autre métabolite de la rétigabine est un inhibiteur de la glycoprotéine P. Il expose à une accumulation des médicaments substrat de la glycoprotéine P et à une augmentation de leurs effets dose-dépendants. Parmi les médicaments substrat de la

glycoprotéine P, on retrouve par exemple des anticancéreux et des médicaments cardiovasculaires tels que la digoxine. [44]

Il n'a pas été mis en évidence de métabolisme oxydatif de la rétigabine ou du NAMR par les isoenzymes du cytochrome P450. Il est donc peu probable que la pharmacocinétique de la rétigabine et du métabolite N-acétylé soit affectée par la coadministration d'inhibiteurs ou d'inducteurs du cytochrome P450.

Des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains ont montré peu ou pas d'effet inhibiteur de la rétigabine sur les principales iso-enzymes du cytochrome P450 (y compris CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4 / 5). De plus, la rétigabine et le métabolite N-acétylé n'ont pas induit le CYP1A2 ou le CYP3A4 / 5 dans des hépatocytes primaires humains.

Par conséquent, **il est peu probable que la rétigabine affecte la pharmacocinétique de la plupart des substrats des isoenzymes du cytochrome P450 par des mécanismes d'inhibition ou d'induction, à la différence de plusieurs autres antiépileptiques.** [41,44]

### 3.1.4 Elimination

L'élimination de la rétigabine se fait par combinaison du métabolisme hépatique et de l'excrétion rénale.

Approximativement **84%** de la dose administrée est retrouvée dans les urines, incluant le métabolite N-acétylé (18%), le N-glucuroconjugué de la substance active mère et du métabolite N-acétylé (24%), ou la substance active mère (36%).

Seulement **14%** de la rétigabine sont retrouvés dans les fèces.

La rétigabine a une demi-vie plasmatique d'environ **6 à 10 heures**.

### 3.1.5 Linéarité

La pharmacocinétique de la rétigabine est essentiellement linéaire sur un intervalle de dose unique allant de 25 à 600 mg chez des volontaires sains et jusqu'à **1200 mg** par jour chez des patients épileptiques, **sans accumulation** inattendue après administrations répétées.

## 3.2 Pharmacocinétique des populations spécifiques

### 3.2.1 Insuffisant rénal

Dans un essai à dose unique, l'aire sous la courbe (ASC) de la rétigabine a été augmentée d'environ **30%** chez des volontaires ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 mL/minute) et d'environ **100%** chez des volontaires ayant une insuffisance modérée à sévère (clairance de la créatinine < 50 mL/minute), par comparaison à des volontaires sains.

**L'ajustement de la dose de TROBALT est recommandé chez les patients ayant une insuffisance modérée à sévère. Aucun ajustement n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère.**

Dans un essai à dose unique chez des volontaires sains et des sujets atteints d'insuffisance rénale au stade terminal, l'ASC de la rétigabine a été augmentée d'environ **100%** chez les sujets atteints d'insuffisance rénale au stade terminal par rapport à des volontaires sains.

Dans une seconde étude à dose unique chez des sujets atteints d'insuffisance rénale au stade terminal hémodialysés (n=8), le démarrage de la dialyse environ 4 heures après une dose unique de rétigabine (100 mg) a entraîné une réduction des concentrations plasmatiques de rétigabine de 52% entre le début et la fin de la dialyse. Le pourcentage de diminution de la concentration plasmatique pendant la dialyse variait de 34% à 60% sauf pour un sujet qui a eu une réduction de 17%.

### 3.2.2 Insuffisant hépatique

Dans un essai à dose unique, l'ASC de la rétigabine n'a pas été affectée de façon cliniquement significative par une insuffisance hépatique légère.

L'ASC de la rétigabine a été augmentée d'environ **50%** chez des volontaires ayant une insuffisance hépatique modérée et d'environ **100%** chez des volontaires ayant une insuffisance hépatique sévère, comparativement aux volontaires sains.

**L'ajustement de la dose de TROBALT est recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère.**

### 3.2.3 Poids corporel

Dans une analyse pharmacocinétique de population, la clairance de la rétigabine a augmenté avec l'augmentation de la surface corporelle.

Toutefois, cette augmentation n'est pas considérée comme cliniquement significative, et comme la dose de la rétigabine est adaptée en fonction de la réponse du patient et de la tolérance, des ajustements posologiques ne sont pas nécessaires sur la base du poids corporel.

### 3.2.4 Sujets âgés (65 ans et plus)

Dans un essai à dose unique, la rétigabine a été éliminée plus **lentement** chez des sujets âgés volontaires sains (âgés de 66 à 82 ans) par rapport à des jeunes adultes volontaires sains conduisant à une ASC supérieure (d'environ 40 à 50%) et une demi-vie terminale plus longue (30%).

### 3.2.5 Genre

Les résultats d'un essai à dose unique ont montré que chez des jeunes volontaires sains, la C<sub>max</sub> de la rétigabine a été environ **65% plus élevée chez les femmes** que

chez les hommes, et chez les volontaires sains âgés (66 à 82 ans), la C<sub>max</sub> de la rétigabine a été environ 75% plus élevée chez les femmes que chez les hommes.

Quand la C<sub>max</sub> est rapportée au poids, les valeurs étaient supérieures d'approximativement 30% chez les femmes jeunes comparées aux hommes jeunes et d'approximativement 40% chez les femmes âgées comparées aux hommes âgés. Cependant, il n'y a eu aucune différence entre les genres après normalisation de la clairance par le poids, et comme la rétigabine est ajustée en fonction de la réponse et de la tolérance individuelles du patient, **aucun ajustement de la dose de TROBALT en fonction du genre n'est nécessaire.**

### **3.2.6 Population diverse**

Une analyse réalisée chez les volontaires sains a montré une diminution de 20% de la clairance de la rétigabine chez des volontaires sains de race noire par rapport à des volontaires sains de type caucasien.

Cependant, cet effet n'est pas considéré comme cliniquement significatif, et par conséquent, **aucun ajustement de la dose de TROBALT n'est recommandé.**

### **3.2.7 Population pédiatrique**

La pharmacocinétique de la rétigabine chez les enfants et les adolescents n'a pas été étudiée.

## **4 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **4.1 Interactions entre antiépileptiques**

En règle générale, il existe de nombreuses interactions médicamenteuses entre les antiépileptiques dans le cadre des polythérapies antiépileptiques.

La plupart sont d'ordre pharmacocinétiques.

Les données in vitro montrent un **faible potentiel d'interactions avec les autres antiépileptiques**. Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Le potentiel d'interaction médicamenteuse du produit a été évalué sur la base d'une analyse compilée d'études cliniques et même si cette analyse n'est pas considérée comme étant aussi robuste que celles des études d'interactions classiques, les résultats confirment les données observées in vitro.

Basé sur ces données compilées, la rétigabine n'entraîne **pas d'effets cliniquement significatifs sur les concentrations plasmatiques des antiépileptiques** suivants :

- carbamazépine,
- clobazam,
- clonazépam,
- gabapentine,
- lamotrigine,
- lévétiracétam,
- oxcarbazépine,
- phénobarbital,
- phénytoïne,
- prégabaline,
- topiramate,
- valproate,
- zonisamide.

Sur la base de ces données, **aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la rétigabine** n'a été observé avec les médicaments antiépileptiques suivants:

- lamotrigine,
- lévétiracétam,
- oxcarbazépine,
- topiramate,

- valproate.

Cette analyse n'a montré aucun effet cliniquement significatif des inducteurs (phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital) sur la clairance de la rétigabine.

Toutefois, les données à l'état d'équilibre obtenues à partir d'un nombre limité de patients dans des études de phase II ont montré que:

- **La phénytoïne peut réduire l'exposition systémique en rétigabine de 35%**
- **La carbamazépine peut réduire l'exposition systémique en rétigabine de 33%**

## **4.2 Autres interactions [44]**

En règle générale, les effets de la rétigabine sont majorés lors d'association avec d'autres médicaments ayant déjà ces effets.

On retrouve, par exemple:

- Addition de risques d'allongement de l'espace QT, lors d'une association avec des **antiarythmiques**,
- Addition de risques de prise de poids, lors d'une association avec des corticoïdes,
- Addition de risques de rétention d'urine, lors d'association avec des **atropiniques**,
- Un surdosage de la rétigabine avec des médicaments néphrotoxiques et des médicaments inhibiteurs de la glucuroconjugaison,
- Une accumulation des substrats de la glycoprotéine P avec des médicaments substrats de cette glycoprotéine.

### **4.2.1 Interaction avec la digoxine**

Les données d'une étude *in vitro* montrent que le métabolite N-acétylé de la rétigabine (NAMR) inhibe le transport de la digoxine médié par la glycoprotéine P de façon concentration dépendante.

Sur la base d'une étude réalisée chez des volontaires sains, l'administration de TROBALT aux doses thérapeutiques (600 – 1200 mg/jour) a provoqué une **augmentation mineure de l'ASC de la digoxine** (8 -18%) après administration d'une dose unique de digoxine par voie orale. [44]

Cette augmentation ne semble pas être dépendante de la dose de Trobalt et n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. Il n'y a pas eu de changement significatif de la Cmax de la digoxine.

**En conséquence, aucun ajustement de la posologie de la digoxine n'est nécessaire.**

#### **4.2.2 Interaction avec les anesthésiques**

TROBALT pourrait **augmenter la durée de l'anesthésie** induite par certains anesthésiques (par exemple, le thiopental sodique).

#### **4.2.3 Interaction avec l'alcool**

La co-administration d'éthanol avec de la rétigabine (200 mg) a conduit à une augmentation des troubles visuels chez des volontaires sains.

**Il est recommandé d'informer les patients des effets possibles sur la vision lors de la prise de TROBALT avec de l'alcool.**

#### **4.2.4 Interaction avec les tests de laboratoire**

La prise de rétigabine peut conduire à de fausses augmentations de la bilirubine plasmatique et urinaire réalisées en laboratoires d'analyse.

#### **4.2.5 Interaction avec les contraceptifs oraux**

Pour des doses de rétigabine allant jusqu'à 750 mg par jour, la rétigabine n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique des composés oestrogéniques (éthinyloestradiol) et progestatifs (noréthistérone) des pilules contraceptives orales.



De plus, il n'y a pas eu d'effet cliniquement significatif des pilules contraceptives faiblement dosées sur la pharmacocinétique de la rétigabine.

## **5 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES [40 ; 45]**

Le laboratoire a déposé 3 études cliniques randomisées, en groupes parallèles, en double aveugle *versus* placebo. Dans ces 3 études, la rétigabine ou le placebo ont été administrés en association au traitement habituel du patient adulte.

En effet, le dossier clinique est centré sur 3 essais comparatifs randomisés en double aveugle au cours desquels soit la rétigabine soit le placebo a été ajouté au traitement antiépileptique jugé trop peu efficace. [48, 49]

Ces essais ont eu une méthodologie voisine : les formulations de rétigabine utilisées dans ces essais ont été différentes car des gélules ont été utilisées dans l'étude 205 et des comprimés dans les études 301 et 302. Une bioéquivalence de ces formulations n'a pas été établie, mais les comprimés utilisés dans les essais sont bioéquivalents aux comprimés commercialisés.

Une de ces études a comparé 3 doses de rétigabine au placebo, avec une phase d'entretien de 8 semaines.

La seconde étude a comparé une dose de rétigabine au placebo, avec une phase d'entretien de 12 semaines.

La troisième a comparé 2 doses de rétigabine au placebo, avec une phase d'entretien de 12 semaines.

### **5.1 Analyse de l'efficacité**

#### **5.1.1 Etude 205 [40 ; 45]**

*Objectif :*

Evaluer l'efficacité et la tolérance de **3 doses** de rétigabine administrée en association, chez des patients adultes ayant une épilepsie partielle **et déjà traités par 1 ou 2 antiépileptiques**.

*Méthode :*

Etude randomisée en 4 groupes parallèles (1.1.1.1) :

L'étude comprenait 4 phases :

- une phase de sélection et d'observation de 8 semaines pendant laquelle la fréquence des crises était évaluée,
- une phase d'augmentation progressive de la dose de **8 semaines pour atteindre la dose prévue** par le tirage au sort,
- une phase d'entretien de **8 semaines**, avec la dose de rétigabine atteinte à la fin de la période précédente,
- une phase intermédiaire de :
  - **5 semaines** pendant laquelle la dose quotidienne était ajustée à 300 mg x 3/jour pour tous les patients souhaitant participer à l'étude d'extension en ouvert
  - Ou de **3 semaines** pendant laquelle la dose quotidienne était progressivement diminuée pour les patients souhaitant interrompre leur traitement.

Principaux critères d'inclusion :

- adultes âgés de **16 à 70 ans**
- épilepsie partielle avec crises partielles simples ayant une composante motrice ou crises partielles complexes avec ou sans généralisation secondaire
- traitement stable, pendant au moins 1 mois, avec 1 ou 2 antiépileptiques
- une moyenne d'au moins 4 crises partielles en 28 jours pendant les 2 mois précédant l'inclusion. La période maximale sans crise ne devait pas être supérieure à 21 jours.

### Traitement :

- La dose initiale de rétigabine était de 300 mg/j, augmentée de 150 mg/jour chaque semaine jusqu'à la dose cible de la phase d'entretien.

Si un patient ne tolérait pas la dose-cible, une diminution hebdomadaire de 100 mg/j, avec une diminution maximale de 200 mg/j, était autorisée ; la dose atteinte était alors maintenue pendant la phase d'entretien.

- Pendant la phase d'entretien, les patients recevaient **600, 900 ou 1200 mg/j de rétigabine ou bien un placebo en 3 prises par jour**, en association à leur traitement habituel. Si un patient ne tolérait pas la dose atteinte en début de phase d'entretien, il était sorti d'essai et la dose quotidienne était diminuée progressivement.

- Pendant la phase intermédiaire, les patients ne supportant pas l'ajustement de la dose à 900 mg/jour étaient sortis d'essai et leur dose quotidienne était diminuée progressivement ou pouvaient participer à l'étude d'extension en ouvert à une dose plus faible.

- Les traitements habituels autorisés étaient 1 ou 2 des traitements suivants parmi : acide valproïque, carbamazépine, phénytoïne, topiramate, lamotrigine, gabapentine, oxcarbazépine, benzodiazépines, barbituriques et stimulation du nerf vague.

- Les traitements par felbamate, vigabatrine et tiagabine n'étaient pas autorisés.

### Critères de jugement :

- **Critère de jugement principal** : taux de réduction de la fréquence des crises partielles sur 28 jours lors de la phase en double aveugle (incluant phase d'augmentation des doses et phase d'entretien) par rapport à la période de référence.
- **Principal critère de jugement secondaire** : pourcentage de répondeurs, définis comme ayant une diminution d'au moins 50% de la fréquence des crises, en 28

jours entre la phase d'observation et la phase en double aveugle (phase d'augmentation des doses et phase d'entretien).

*Résultats :*

<b>Essai 205</b> (n=396 n=303)	<b>Placebo</b>	<b>Rétigabine</b> <b>600 mg/jour</b>	<b>Rétigabine</b> <b>900 mg/jour</b>	<b>Rétigabine</b> <b>1200 mg/jour</b>
% de réduction de la fréquence des crises partielles (médiane)	- 13%	- 23%	- 29%*	- 35%*
Taux de répondeurs	26%	28%	41%*	41%*

\* Statistiquement significatif,  $p \leq 0,05$

n=population en phase double aveugle et n=population en phase d'entretien

**Tableau 2 : Résultats de l'essai comparatif numéro 205 en double aveugle rétigabine versus placebo en ajout à un traitement antérieur.**

*Conclusion :*

La rétigabine en association a été efficace dans le traitement des crises partielles de l'adulte dans cet essai.

La rétigabine a été statistiquement significativement supérieure au placebo à **900 mg/jour et 1200 mg/jour**, mais pas pour le dosage à 600 mg.

### **5.1.2 Etude 301 [40 ; 45]**

*Objectif :*

Evaluer l'efficacité et la tolérance de la rétigabine à la dose quotidienne de **1200 mg en 3 prises** par rapport à un placebo, en association, chez des patients adultes ayant une épilepsie partielle **résistante**.

*Méthode :*

Etude randomisée en 2 groupes parallèles (1 ; 1) :

L'étude comprenait 4 phases :

- une phase de sélection et d'observation de 8 semaines pendant laquelle la fréquence des crises était évaluée,
- une phase d'augmentation de la dose de **6 semaines**
- une phase d'entretien de **12 semaines**, avec la dose atteinte à la fin de la période précédente,
- une phase intermédiaire de **6 semaines** pendant laquelle :
  - les patients du groupe actif continuaient à prendre la dose quotidienne de 1200 mg/j
  - et les patients du groupe placebo prenaient des doses progressivement croissantes jusqu'à 1200 mg/j pour ceux souhaitant participer à l'étude d'extension en ouvert.

Les patients ne souhaitant pas participer à l'étude en ouvert ou ne pouvant terminer la phase intermédiaire diminuaient progressivement la dose pendant une période de 3 semaines.

Principaux critères d'inclusion :

- adultes âgés de **18 à 75 ans**
- **épilepsie résistante** partielle avec crises partielles simples ou complexes avec ou sans généralisation secondaire.

*Une épilepsie résistante était définie par une durée d'au moins 2 ans avec crises partielles en dépit d'un traitement comprenant au moins 2 antiépileptiques administrés*

*séparément ou en association à doses adéquates et suffisamment longtemps d'après l'investigateur.*

- traitement stable pendant au moins 1 mois avant la visite de sélection, comprenant 1 à 3 médicaments antiépileptiques.

En cas de stimulation vagale, celle-ci devait avoir été mise en place depuis au moins 6 mois et les paramètres de stimulation devaient avoir été constants pendant au moins 1 mois avant l'inclusion.

- au moins 4 crises partielles en moyenne par période de 28 jours. Les patients ayant eu une période sans crise de plus de 21 jours consécutifs pendant la phase de sélection n'étaient pas inclus.

#### Traitement :

- La dose initiale était de 300 mg/j, augmentée de 150 mg/jour chaque semaine jusqu'à la dose cible de 1200 mg/j. Les patients ne tolérant pas l'augmentation de dose étaient exclus de l'étude.

- Pendant la phase d'entretien, les patients ne supportant pas la dose quotidienne étaient autorisés à réduire leur dose à 1050 mg/j à la consultation de la semaine 7 et devaient continuer à cette dose jusqu'à la fin de la phase.

- Les traitements associés autorisés correspondent à 1 jusqu'à 3 antiépileptiques. La stimulation vagale était autorisée en plus des antiépileptiques.

- Les traitements associés non autorisés étaient le felbamate ou la vigabatrine dans les 6 mois précédents.

#### Critères de jugement principaux :

Les critères de jugement principaux ont été choisis de manière à satisfaire aux demandes différentes de la Food and Drug Administration (FDA) et de l'EMA.

- Taux de répondeurs, définis comme ayant une diminution d'au moins 50% de la fréquence des crises, en 28 jours entre la phase d'observation et la phase d'entretien (EMA).
- Pourcentage de réduction de la fréquence des crises partielles sur 28 jours lors de la phase en double aveugle par rapport à la période de référence (FDA).

*Résultats :*

<b>Essai 301</b> (n=305 n=256)	<b>Placebo</b>	<b>Rétigabine</b> <b>1200 mg/jour</b>
% de réduction de la fréquence des crises partielles (médiane)	- 18%	- 44%*
Taux de répondeurs	23%	56%*

\* Statistiquement significatif,  $p \leq 0,05$

n=population en phase double aveugle et n=population en phase d'entretien

**Tableau 3 : Résultats de l'essai comparatif numéro 301 en double aveugle rétigabine versus placebo en ajout à un traitement antérieur.**

*Conclusion :*

La rétigabine en association a été efficace dans le traitement des crises partielles de l'adulte dans cet essai. La rétigabine a été statistiquement significativement supérieure au placebo à la dose cible 1200 mg/jour.

### 5.1.3 Etude 302 [40 ; 45]

#### *Objectif :*

Evaluer l'efficacité et la tolérance de rétigabine aux doses quotidiennes de **600 et 900 mg en 3 prises** par rapport à un placebo en association, chez des patients adultes ayant une épilepsie partielle **résistante**.

#### *Méthode :*

Etude randomisée en 3 groupes parallèles (1 ; 1 ; 1) :

L'étude comprenait 4 phases :

- une phase de sélection et d'observation de 8 semaines pendant laquelle la fréquence des crises était évaluée,
- une phase d'augmentation de la dose de **4 semaines**
- une phase d'entretien de **12 semaines**, avec la dose de retigabine atteinte à la fin de la période précédente,
- la phase intermédiaire durait **4 semaines** pendant lesquelles :
  - les patients traités par rétigabine 900 mg/j continuaient à prendre la même dose quotidienne
  - et les patients du groupe placebo et du groupe 600 mg prenaient des doses progressivement croissantes jusqu'à 900 mg/j pour tous ceux souhaitant participer à l'étude d'extension en ouvert.

Les patients ne souhaitant pas participer à l'étude en ouvert ou ne pouvant terminer la phase intermédiaire diminuaient progressivement la dose pendant une période de 3 semaines.

Les principaux critères d'inclusion : identiques à ceux de l'étude 301.



Traitement :

- La dose initiale était de 300 mg/j, augmentée de 150 mg/jour chaque semaine jusqu'à la dose cible de 600 ou 900 mg/j. Les patients ne tolérant pas l'augmentation de dose étaient exclus de l'étude.
- Les traitements associés autorisés et non autorisés sont les mêmes que l'étude précédente (301).

*Résultats :*

<b>Essai 302</b> (n=538 n=471)	<b>Placebo</b>	<b>Rétigabine</b> <b>600 mg/jour</b>	<b>Rétigabine</b> <b>900 mg/jour</b>
% de réduction de la fréquence des crises partielles (médiane)	- 16%	- 28%*	- 40%*
Taux de répondeurs	19%	39%*	47%*

\* Statistiquement significatif,  $p \leq 0,05$

(n=population en phase double aveugle et n=population en phase d'entretien)

**Tableau 4 : Essai comparatif numéro 302 en double aveugle rétigabine versus placebo en ajout a un traitement antérieur.**

*Conclusion :*

La rétigabine en association a été efficace dans le traitement des crises partielles de l'adulte dans cet essai.

La rétigabine a été statistiquement significativement supérieure au placebo aux doses étudiées.

### 5.1.4 Etudes d'extension

Les études 205, 301 et 302 ont été suivies d'études en ouvert incluant les patients qui avaient terminé ces études en double aveugle.

#### 5.1.4.1 Etude 212 (extension de l'étude 205)

*Objectif :*

Evaluer la tolérance et l'efficacité à long terme (18 mois) d'un traitement par la rétigabine chez les **patients ayant terminé l'étude 205**.

*Méthode :*

Etude ouverte non contrôlée.

Critères d'inclusion :

- patients ayant participé à l'étude 205 au moins jusqu'à une partie de la phase intermédiaire,
- ayant eu une amélioration sous traitement selon l'investigateur,
- n'ayant pas de déviation majeure au protocole,
- n'ayant pas d'événement indésirable empêchant leur participation à l'étude selon l'investigateur.

Les patients ayant interrompu l'étude 205 pendant la phase intermédiaire en raison d'une intolérance à l'augmentation de dose étaient éligibles s'ils satisfaisaient aux autres critères.

Traitement :

Les patients continuaient à prendre la dose quotidienne de la fin de la phase intermédiaire de l'étude 205.

Les patients ayant terminé la phase intermédiaire continuaient l'étude avec 900 mg/j, en 3 prises. Si le patient ne recevait pas la dose maximale efficace selon l'investigateur, elle pouvait être augmentée de 150 mg/j par palier d'une semaine jusqu'à un maximum de 1200 mg/j. En cas d'effets indésirables attribués à rétigabine, la dose quotidienne pouvait être diminuée chaque semaine.

Le traitement devait durer 18 mois suivis d'une phase de diminution des doses de 2 semaines.

Critères de jugement :

- Pourcentage de réduction de la fréquence des crises partielles sur 28 jours entre la phase d'observation de l'étude 205 et la période en ouvert.
- Taux de patients répondeurs

*Résultats :*

Au total, 222 patients sur les 279 ayant terminé l'étude 205 ont été inclus.

Nombre de patients	N=222
% de réduction de la fréquence des crises partielles (médiane)	- 48%
Taux de répondeurs	46%

**Tableau 5 : résultats d'efficacité de l'étude 212**

**5.1.4.2 Etudes 303 (extension de l'étude 301) et 304 (extension de l'étude 302) – Données intermédiaires arrêtées au 30 juin 2008**

L'objectif, le schéma des études et les critères d'inclusion étaient les mêmes que ceux de l'étude 212.

Le traitement et les critères de jugement étaient identiques dans les études 303 et 304.

Traitement :

La dose quotidienne pouvait être modifiée par l'investigateur en fonction de la réponse du patient et de sa tolérance au traitement. Elle pouvait être modifiée par paliers de 150 mg/j chaque semaine. Les patients restaient dans l'étude tant que la dose quotidienne était comprise entre 600 et 1200 mg/j, en fonction de l'efficacité et de la tolérance au traitement.

Le traitement devait durer jusqu'à l'approbation de la spécialité et sa mise sur le marché ou jusqu'à l'arrêt du programme. Des visites de contrôle étaient prévues jusqu'à 48 mois.

Critères de jugement :

- Pourcentage de réduction de la fréquence des crises partielles sur 28 jours entre la phase d'observation des études 301 et 302 et la période en ouvert
- Taux de répondeurs

*Résultats :*

Dans l'étude 303, 181 patients ont été inclus sur les 224 qui avaient terminé la phase d'entretien de l'étude 301.

Dans l'étude 304, 375 patients ont été inclus sur les 409 qui avaient terminé la phase d'entretien de l'étude 302.

Nombre de patients	Etude 303 N=181	Etude 304 N=375
% de réduction de la fréquence des crises partielles (médiane)	- 57%	- 53%
Taux de répondeurs	57%	54%

**Tableau 6 : résultats d'efficacité des études 303 et 304**

### 5.1.5 Au total

Le pourcentage de changement de la fréquence totale des crises partielles sous traitement par rétigabine a été comparé à celui observé sous placebo dans 3 études contrôlées.

Ce taux a été significativement supérieur dans le groupe traité:

- dans 2 études (205 et 301) pour la dose quotidienne de 1200 mg/j :

- -35% versus -13%
- -44% versus -18%

- dans 2 études (205 et 302) pour la dose quotidienne de 900mg/j :

- -29% versus -13%
- -40% versus -16%

- dans 1 étude (302) pour la dose quotidienne de 600 mg :

- -28% versus -16%

La différence était non significative pour cette dose dans l'étude 205:

- -23% versus -13%

Le taux de répondeurs sous traitement par rétigabine a été comparé à celui observé sous placebo 3 études contrôlées.

Il a été significativement supérieur dans le groupe traité :

- dans 2 études (205 et 301) pour la dose quotidienne de 1200 mg/j :

- -41% versus -26%
- -56% versus -23%

- dans 2 études (205 et 302) pour la dose quotidienne de 900 mg/j:

- -41% versus -26%
- -47% versus -19%

- dans 1 étude (302) pour la dose quotidienne de 600 mg :

- 39% versus 19%.

La différence était non significative pour la même dose dans l'étude 205 :

- 28% versus 26%.

Les résultats d'efficacité se sont donc maintenus pendant les études d'extension en ouvert, avec toutefois un taux élevé de sorties d'essai entre les phases en double aveugle et les phases d'extension en ouvert et au cours de ces phases en ouvert.

Ces études ont montré que l'efficacité initiale semble se maintenir au moins un an.

### **5.1.6 Comparaison *versus* autres antiépileptiques [41 ; 45 ; 47]**

Le dossier d'évaluation clinique de la rétigabine dans l'épilepsie partielle ne comporte pas d'essai *versus* autres antiépileptiques. Il est donc difficile de situer la rétigabine par rapport aux autres antiépileptiques. Compte tenu des nombreux biais potentiels, les comparaisons indirectes sont à considérer avec beaucoup de prudence. [41]

On peut néanmoins constater qu'une comparaison indirecte avec les 3 études contrôlées indique que l'écart du taux de répondeurs entre la rétigabine et le placebo (environ 30%) semble proche de l'écart entre le zonisamide et le placebo (29%), plus élevé qu'avec la lacosamide (18%) mais moins élevé qu'avec la prégabaline (plus de 40%). [41]

L'efficacité de TROBALT est du même ordre de grandeur que celle des autres antiépileptiques commercialisés, en particulier pour les doses de 900 et 1200 mg/j. Pour la dose de 600 mg/j, les résultats d'efficacité ont été considérés comme moins convaincants.

## **5.2 Analyse de la tolérance**

### **5.2.1 Etude 205**

Les événements indésirables les plus fréquents ont concerné le SNC. Ils sont regroupés dans le tableau suivant :

<b>EI</b>	<b>Placebo</b>	<b>Groupes traités</b>
<b>Somnolence</b>	6%	17 à 23%
<b>Etourdissements</b>	4%	8 à 21%
<b>Confusion</b>	5%	5 à 18%
<b>troubles du langage</b>	0%	5 à 16%
<b>Vertiges</b>	0%	6 à 14%
<b>Tremblements</b>	2%	3 à 12%
<b>pensées anormales</b>	0%	8 à 11%
<b>Amnésie</b>	1%	0 à 11%

**Tableau 7 : Effets indésirables les plus fréquents lors de l'étude 205**

Les événements indésirables les plus fréquents sont observés avec une fréquence plus élevée dans les groupes traités que dans le groupe placebo.

L'incidence augmente avec la dose administrée.

Les autres événements indésirables fréquents sont les suivants:

<b>EI</b>	<b>Placebo</b>	<b>Groupes traités</b>
<b>Diplopie</b>	0%	8 à 9%
<b>Vision anormale</b>	4%	7 à 8%
<b>Asthénie</b>	9%	13 à 19%
<b>Céphalées</b>	10%	11 à 17%

**Tableau 8 : Autres effets indésirables les plus fréquents lors de l'étude 205**

Les **arrêts de traitement** dus à un événement indésirable ont concerné :

- ❖ 12% des patients du groupe placebo,
- ❖ 21% du groupe 600 mg,
- ❖ 22% du groupe 900 mg,
- ❖ 31% du groupe 1200 mg.

79% de ces événements indésirables sont survenus lors de l'augmentation des doses.

Le pourcentage des patients ayant eu un ou plusieurs **événements indésirables graves** est de :

- ❖ 9% dans le groupe placebo,
- ❖ 10% dans le groupe 600 mg/j,
- ❖ 3% dans le groupe 900 mg/j,
- ❖ 10% dans le groupe 1200 mg/j.

Une **augmentation du poids dose-dépendante** a été observée dans les groupes traités:

- ❖ en moyenne 0,56 kg dans le groupe placebo,
- ❖ 1,41 kg dans le groupe 600 mg/j
- ❖ 1,82 kg dans le groupe 900 mg/j
- ❖ 2,68 kg dans le groupe 1200 mg/j

Des augmentations transitoires des transaminases et une augmentation peu importante des gammas GT ont été observées. Il n'a pas été noté d'anomalie à l'ECG.

### 5.2.2 Etude 301

Les événements indésirables, les plus fréquents, et observés plus souvent dans le groupe traité (1200mg/j) que dans le groupe placebo ont été :

<b>EI</b>	<b>Placebo</b>	<b>Groupe traité</b>
<b>étourdissements</b>	14%	40%
<b>somnolence</b>	31%	18%
<b>Fatigue</b>	8%	16%
<b>Dysarthrie</b>	2%	16%
<b>Confusion</b>	2%	14%
<b>Infection urinaire</b>	9%	12%
<b>Ataxie</b>	4%	12%
<b>vision floue</b>	3%	12%
<b>Nausées</b>	7%	11%
<b>tremblements</b>	4%	11%
<b>troubles du langage</b>	0%	9%

**Tableau 9 : Effets indésirables les plus fréquents lors de l'étude 301**



Des événements indésirables ont entraîné un **arrêt de traitement** pour :

- ❖ 12% des patients du groupe placebo
- ❖ 31% des patients traités par rétigabine.

Le pourcentage des patients ayant eu un ou plusieurs **événements indésirables graves** est de :

- ❖ 5% des patients du groupe placebo,
- ❖ 12% du groupe 1200mg/j.

Les événements graves, les plus fréquents, et observés le plus fréquemment dans le groupes traité que dans le groupe placebo ont été :

<b>EI</b>	<b>Placebo</b>	<b>Groupe traité</b>
<b>troubles psychotiques</b>	0%	2%
<b>encéphalopathie</b>	0%	1%
<b>état confusionnel</b>	0%	1%

**Tableau 10 : Evénements graves les plus fréquents lors de l'étude 301**

Un patient dans le groupe rétigabine est **décédé** à la suite d'une acidocétose diabétique, considérée comme ayant une relation possible avec le traitement.

A la fin de la phase d'entretien, la variation moyenne du **poids** était plus élevée dans les groupes rétigabine (+2,6 kg) que dans le groupe placebo (+0,3 kg).

Une augmentation des transaminases a été constatée chez 9 patients, dont 1 du groupe placebo.

Des **événements indésirables rénaux ou urinaires** ont été notés chez :

- ❖ 7% des patients du groupe placebo,
- ❖ 23% des patients du groupe 1200mg/j.

### 5.2.3 Etude 302

Comme dans la première étude, les événements indésirables les plus fréquents sont observés avec une fréquence plus élevée dans les groupes traités que dans le groupe placebo.

L'incidence augmente avec la dose administrée.

On retrouve ces événements indésirables dans le tableau suivant.

<b>EI</b>	<b>Placebo</b>	<b>Groupe 600mg/j</b>	<b>Groupe 900mg/j</b>
<b>Somnolence</b>	10%	14%	26%
<b>Etourdissements</b>	7%	17%	26%
<b>Nausées</b>	4%	6%	7%
<b>Asthénie</b>	2%	5%	7%
<b>Troubles de la mémoire</b>	2%	4%	6%
<b>Trouble de la marche</b>	1%	3%	5%
<b>Etat confusionnel</b>	0%	2%	5%

**Tableau 11 : Effets indésirables les plus fréquents lors de l'étude 302**

Les événements indésirables observés ayant une fréquence moins élevée dans le groupe placebo et sans relation avec la dose ont été :

<b>EI</b>	<b>Placebo</b>	<b>Groupe 600mg/j</b>	<b>Groupe 900mg/j</b>
<b>Fatigue</b>	3%	17%	15%
<b>Vertiges</b>	3%	8%	7%
<b>Troubles de l'attention</b>	2%	7%	6%
<b>Diplopie</b>	1%	7%	6%
<b>Troubles de la coordination</b>	2%	6%	5%
<b>Dysarthrie</b>	0%	5%	2%

**Tableau 12 : Effets indésirables sans relation avec la dose administrée lors de l'étude 302**

Des événements indésirables (étourdissements et somnolence) ont entraîné un **arrêt de traitement** pour :

- ❖ 8% des patients du groupe placebo,
- ❖ 17% des patients du groupe 600 mg/j,
- ❖ 26% du groupe 900 mg/j.

Des **événements indésirables graves** ont été observés chez

- ❖ 4% des patients du groupe placebo,
- ❖ 8% des patients des groupes traités.

L'événement indésirable grave le plus fréquent a été la survenue de **convulsions**.

**2 décès** sont survenus sous traitement, 1 dans le groupe placebo et 1 dans le groupe 600 mg/j.

Il s'agissait de morts subites inexplicées qui ont été considérées par l'investigateur comme ayant une relation possible avec le traitement.

Pendant la phase en double aveugle, 5 patients du groupe placebo, 3 patients du groupe 600 mg/j et 6 patients du groupe 900 mg/j ont eu une anomalie du bilan hépatique (augmentation des transaminases).

Pendant la phase intermédiaire, 3 patients ayant appartenu au groupe placebo ont eu une augmentation des transaminases.

A la fin de la phase d'entretien la variation moyenne du **poids** était plus élevée dans le groupe rétigabine (+1,1 kg dans le groupe 600 mg, +1,4 kg dans le groupe 900 mg) que dans le groupe placebo (-0,1 kg).

Des **événements indésirables rénaux ou urinaires** ont été notés chez :

- ❖ 8% des patients du groupe placebo,
- ❖ 13% des patients du groupe 600 mg/j,
- ❖ 9% des patients du groupe 900 mg/j.

Dans ce dernier groupe, deux de ces événements ont été considérés comme graves : 1 rétention urinaire et 1 atonie vésicale avec incontinence urinaire.

### 5.2.4 Etudes d'extension (212, 303 et 304)

Les événements indésirables les plus fréquents et signalés dans les **3 études** ont été par ordre croissant de fréquence : somnolence, étourdissements, tremblements, fatigue et céphalées.

Les autres événements indésirables les plus fréquents, dans au moins **1 étude**, étaient: convulsions, état confusionnel, infection urinaire, troubles de la coordination, de la mémoire et du langage, dysarthrie, anxiété, douleurs abdominales et diplopie.

Des événements indésirables ont motivé un **arrêt de traitement** pour 13 à 18% des patients selon les études.

Des **événements indésirables graves** ont été signalés pour 11 à 16% des patients selon les études.

Tous ces effets indésirables concernaient le **SNC**.

**3 décès** sont survenus pendant l'étude 304 : 2 morts subites considérées comme ayant une relation possible avec le traitement et 1 asphyxie pendant une crise d'épilepsie considérée comme non liée au traitement.

Une augmentation moyenne de l'intervalle QT corrigé comprise entre 13 et 19 msec par rapport aux valeurs de base a été constatée dans l'étude 212 et un allongement de l'intervalle QT > 60 msec par rapport aux valeurs de base chez 2 patients de l'étude 304.

L'augmentation moyenne la plus importante a été enregistrée au début de l'étude d'extension et ne s'est pas poursuivie pendant la suite de l'étude.

Une **augmentation du poids**, en moyenne de 1 à 2 kg par rapport aux valeurs de base a été constatée au début des études 212 et 304 ; cette augmentation ne s'est pas poursuivie pendant la suite de l'étude.

Des **événements indésirables rénaux ou urinaires**, dont 4 graves, ont été notés chez respectivement 12% et 8% des patients des études 303 et 304.

Une augmentation de 10% du taux de gamma GT a été observée dans l'étude 212 et une augmentation des transaminases chez 8 patients des études 303 et 304.

### 5.2.5 Plan de gestion des risques de la rétigabine

Le rapport d'évaluation du Comité Européen des Médicaments à usage Humain (CHMP) a identifié certains **événements indésirables nécessitant des dispositions particulières** détaillées dans le plan de gestion de risque :

- l'augmentation modeste, dose-dépendante de **l'intervalle QT**, de signification clinique incertaine,
- le risque de **rétention d'urine**/dysurie/lithiase rénale,
- le risque **d'hallucinations et psychose**, dose-dépendant et signalé uniquement dans des groupes traités par TROBALT.

Les dispositions particulières sont notamment :

- un **guide prescripteur**, présent en ANNEXE 6, contenant les recommandations suivantes :
  - Informer les patients que TROBALT peut causer ou augmenter des symptômes de rétention urinaire/dysurie.
  - Informer les patients sur les événements indésirables liés à une prolongation de l'intervalle QT.
  - Utiliser TROBALT avec précaution chez les patients ayant une maladie cardiaque ou prenant un traitement connu pour augmenter la durée de l'intervalle QT.
  - Informer les patients de la nécessité de respecter l'augmentation prévue des doses afin de minimiser le risque d'hallucinations et de troubles psychotiques.

- **Surveillance de l'ECG** et étude de la relation dose-effet dans les essais chez le volontaire sain,
- **Etude épidémiologique prospective sur le risque de rétention urinaire** en cours de traitement par TROBALT, notamment chez les patients âgés de 65 ans ou plus et **surveillance des événements indésirables urinaires** dans les études cliniques,
- **Etude concernant l'effet d'une posologie plus flexible sur le risque d'hallucinations**, de troubles psychotiques et d'accidents secondaires aux effets neuropsychiatriques de TROBALT.

### **5.3 Conclusion des essais** [41]

C'est en clinique que l'on a cherché à savoir si la rétigabine possède ou non des avantages tangibles en termes d'efficacité et d'effet indésirables.

Le pourcentage de réduction de la fréquence des crises partielles\_a été plus important avec la rétigabine qu'avec le placebo aux doses de 1200mg/j, 900mg/j et 600mg/j dans 1 étude sur 2.

Par rapport au placebo, la rétigabine a permis d'augmenter d'environ 30% (50% versus 20%) le nombre de patients qui ont eu une diminution de la moitié de la fréquence mensuelle des crises (taux de répondeurs).

La quantité d'effet, en particulier pour les doses de 900 et 1200 mg/j, est du même ordre que celle d'autres antiépileptiques, mais ceci n'est pas clairement défini faute de comparaison directe.

Le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement pour événements indésirables dans les études contrôlées a été en moyenne :

- de 10% avec le placebo,
- de 19% avec rétigabine 600 mg/j,
- de 24% avec rétigabine 900 mg/j,

- de 31% avec rétigabine 1200 mg/j.

Ces taux d'arrêt de traitement ont été plus élevés que ceux observés dans les études cliniques de la plupart des autres antiépileptiques commercialisés ces dernières années.

Les événements indésirables le plus souvent observés sous traitement et dose-dépendants ont été : somnolence, étourdissements, fatigue, vertiges, confusion, troubles du langage, tremblements, amnésie.

Une augmentation des transaminases le plus souvent modérée et transitoire ainsi qu'une prise de poids modérée ont été aussi plus fréquemment observées dans les groupes traités.

Des événements indésirables d'intérêt particulier ont été identifiés :

- ❖ hallucinations et psychoses dose-dépendants et observés uniquement dans les groupes traités,
- ❖ troubles rénaux ou urinaires (rétention, lithiase rénale),
- ❖ augmentation modérée et dose dépendante de l'intervalle QT.

## 6 DONNEES CLINIQUES

### 6.1 Indication thérapeutique [40]

TROBALT est indiqué en association dans le traitement des **crises d'épilepsie partielle résistantes** avec ou sans généralisation secondaire chez les patients épileptiques âgés de 18 ans et plus, lorsque les autres associations médicamenteuses appropriées se sont révélées inadéquates ou n'ont pas été tolérées.

### 6.2 Posologie et mode d'administration

La dose de TROBALT doit être augmentée progressivement en fonction de la réponse de chaque patient afin d'optimiser la balance bénéfice / risque.

En début de traitement, la dose maximale totale est de **300 mg/jour, en trois prises** (100 mg trois fois par jour).

En effet, la courte demi-vie de la molécule (6 à 10 heures) nécessite l'administration en 3 prises par jour, ce qui peut être un inconvénient pour l'observance.

Par la suite, la dose totale peut être augmentée de 150 mg maximum chaque semaine, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle du patient. Une dose entre **600 mg/jour et 1200 mg/jour**, toujours en trois prises, est attendue comme **dose d'entretien efficace**.

La **dose maximale d'entretien est de 1200 mg/jour**. La tolérance et l'efficacité des doses supérieures à 1200 mg/jour n'ont pas été étudiées.

Si un patient oublie de prendre une ou plusieurs prises, il est recommandé qu'il prenne une prise unique dès qu'il y pense. Un intervalle d'au moins **3 heures** devra être respecté entre cette prise et la prochaine puis l'horaire normal des prises devra être repris.

Lors de l'arrêt du traitement avec TROBALT, la dose doit être diminuée progressivement.

Selon le Résumé Caractéristique du Produit (RCP), l'efficacité et la tolérance de la rétigabine chez les enfants de moins de 18 ans n'ont été établies. Aucune donnée n'est disponible pour cette population.

### **6.2.1 Posologie lors d'insuffisance rénale**

La rétigabine et ses métabolites sont principalement éliminés par excrétion rénale.

Une **diminution de 50% des doses d'instauration de traitement et d'entretien de TROBALT est recommandée chez des patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère** (clairance de la créatinine < 50 ml/minute). Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine allant de 50 à 80 ml/minute).



La dose totale d'instauration de traitement est de **150 mg/jour**, et il est recommandé pendant la période d'augmentation de posologie, que la dose totale journalière soit augmentée de 50 mg chaque semaine, jusqu'à une **dose maximale totale de 600 mg/jour**.

Pour les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal hémodialysés, les 3 doses quotidiennes doivent être prises comme d'habitude le jour de la dialyse. De plus, **une dose unique supplémentaire est recommandée immédiatement après l'hémodialyse**. Si des crises se produisent vers la fin de la dialyse, alors une dose supplémentaire peut être envisagée au début des séances de dialyse ultérieures.

### **6.2.2 Posologie lors d'insuffisance hépatique**

**Une diminution de 50% des doses d'instauration de traitement et d'entretien de TROBALT est recommandée pour les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée à sévère.** Aucune diminution des posologies n'est requise chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère.

La dose totale d'instauration de traitement est de **150 mg/jour**, et il est recommandé pendant la période d'augmentation de posologie, que la dose totale journalière soit augmentée de 50 mg chaque semaine, jusqu'à une **dose maximale totale de 600 mg/jour**.

### **6.2.3 Posologie chez les personnes âgées (65 ans et plus)**

Peu de données sont disponibles sur l'efficacité et la tolérance de la rétigabine chez les patients âgés de 65 ans et plus.

**Une réduction de la dose d'instauration de traitement et d'entretien est recommandée chez les patients âgés.**

La dose totale d'instauration de traitement est de **150 mg/jour** et pendant toute la phase d'entretien, la dose journalière totale pourra être augmentée d'au maximum 150

mg chaque semaine, selon la réponse et la tolérance individuelles du patient. Des doses supérieures à **900 mg/jour** ne sont pas recommandées.

#### **6.2.4 Mode d'administration de la rétigabine**

TROBALT doit être pris par voie orale en **3 prises quotidiennes**.

Il peut être pris avec ou sans nourriture.

Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être croqués, écrasés ou coupés.

#### **6.3 Contre-indication**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

#### **6.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [41]**

L'effet de la rétigabine sur les canaux potassiques incite à s'interroger plus particulièrement sur les risques de troubles du rythme et de la conduction cardiaque mais aussi sur les risques de troubles urinaires par altération de la contractilité des muscles vésicaux.

##### **6.4.1 Intervalle QT**

Une étude sur la conduction cardiaque chez les volontaires sains a montré que la rétigabine, à la dose de **1200mg/jour**, a entraîné un **allongement de l'intervalle QT**. Cet effet expose à des troubles du rythme graves, notamment des torsades de pointes. [44]

Une augmentation moyenne de l'intervalle QT corrigé (QTcI) d'un maximum de 6,7 ms a été observée dans les 3 heures suivant l'administration.

Selon la FDA, TROBALT doit être prescrit avec prudence lorsqu'il est associé à des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT et chez les patients présentant un allongement connu de l'intervalle QT, une insuffisance cardiaque congestive, une

hypertrophie ventriculaire, une hypokaliémie ou une hypomagnésémie et chez les patients de 65 ans et plus en début de traitement.

Chez ces patients il est recommandé de faire un **ECG avant de commencer le traitement** avec TROBALT et pour ceux dont l'intervalle QT de base est supérieur à 440 ms, un ECG devra être réalisé dès atteinte de la dose d'entretien.

#### 6.4.2 Affections rénales

Des **troubles de la miction tels qu'une rétention urinaire, une dysurie et une hésitation urinaire** ont été rapportées, chez 5% des patients, dans les essais cliniques de tolérance avec la rétigabine. La plupart des événements sont survenus dans les 8 premières semaines de traitement, sans relation apparente dose- effet. [45]

Ces troubles mictionnels n'ont pas paru associés à une incidence accrue d'infections urinaires ni d'insuffisances rénales. [50]

TROBALT doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un risque de rétention urinaire, et il est recommandé d'informer les patients du risque de ces possibles effets. Des **cristaux de rétigabine** ont été observés dans les urines des certains patients traités versus aucun sous placebo. [40]

Quatre cas de **lithiase rénale** sous rétigabine et de rares cas de **coliques néphrétiques** ont également été rapportés. [40]

#### 6.4.3 Affections oculaires

Des **modifications de la pigmentation** (modification de la couleur) des tissus oculaires, incluant la rétine, ont été rapportées dans les études cliniques **à long terme** avec TROBALT. Ces modifications sont parfois, mais pas toujours, associées à des changements pigmentaires de la peau, des lèvres ou des ongles.

Le pronostic à long terme de ces effets est actuellement inconnu, mais certains cas ont été associés à un trouble visuel.

Le CHMP recommande un **examen ophtalmologique complet** (incluant l'acuité visuelle, l'examen à la lampe à fente et un fond d'œil) **à l'instauration du traitement** et au moins tous les **6 mois** par la suite pendant la durée du traitement.

Si un changement de pigmentation rétinienne ou des modifications de la vision sont détectés, le traitement devra être poursuivi uniquement après une **réévaluation** minutieuse du rapport bénéfices-risques.

**TROBALT doit être arrêté à moins qu'aucune autre option de traitement approprié ne soit disponible.** Si le traitement est poursuivi, le patient doit être plus étroitement surveillé.

#### Affections de la peau

Des modifications de la pigmentation de la peau, des lèvres ou des ongles ont été rapportées dans les études cliniques à long terme avec TROBALT, parfois mais pas toujours associées à des changements pigmentaires des tissus oculaires.

Chez les patients qui développent ces modifications, le traitement doit être continué uniquement après une réévaluation minutieuse du rapport bénéfices-risques.

#### Troubles psychiatriques

Un **état confusionnel, des troubles psychotiques et des hallucinations surtout visuelles** ont été rapportés dans les essais cliniques contrôlés avec la rétigabine.

Ces effets surviennent généralement dans les 8 premières semaines de traitement, et ont fréquemment conduit à l'arrêt du traitement chez les patients affectés.

Une relation dose-effet a été retrouvée uniquement pour l'état confusionnel.

Il est recommandé d'informer les patients du risque de ces possibles effets.

#### Risque suicidaire

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications.

Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés contre placebo portant sur des antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires.

**Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour TROBALT.**

Par conséquent, les patients doivent être surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé.

Il doit être recommandé aux patients (et leur personnel soignant) de demander un avis médical en cas de survenue de signes d'idées ou de comportements suicidaires.

#### Personnes âgées (65 ans et plus)

Les patients âgés peuvent présenter un risque accru de survenue d'effets secondaires sur le SNC, de rétention urinaire et de fibrillation auriculaire.

**TROBALT doit être utilisé avec prudence dans cette population et une réduction de la dose d'instauration de traitement et d'entretien est recommandée.**

#### Crises à l'arrêt du traitement

Comme avec tous les médicaments antiépileptiques, TROBALT doit être arrêté progressivement afin de réduire le risque potentiel d'effet rebond sur les crises.

Il est recommandé que la dose soit réduite sur une période d'au moins 3 semaines, à moins que des problèmes de tolérance n'exigent un arrêt immédiat.

## **6.5 Tolérance**

Comme vu précédemment, l'analyse des données de tolérance des trois études contre placebo a montré que les effets indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérées et étaient plus généralement rapportés au cours des 2 premiers mois de traitement.

Les EI les plus fréquemment rapportés ayant conduit à un arrêt du traitement ont été :

- **les sensations vertigineuses,**
- **la somnolence,**
- **la fatigue**

- **l'état confusionnel.**

De plus, il existe une relation dose dépendante évidente concernant :

- les sensations vertigineuses,
- la somnolence,
- l'état confusionnel,
- l'aphasie,
- les troubles de la coordination,
- les tremblements,
- les troubles de l'équilibre,
- les troubles de la mémoire,
- les troubles de la marche,
- la vision floue,
- la constipation.

La convention suivante a été utilisée pour la classification des EI :

- Très fréquent:  $>1/10$
- Fréquent:  $>1/100$  jusqu'à  $<1/10$
- Peu fréquent:  $>1/1000$  jusqu'à  $<1/100$

Au sein de chaque groupe de fréquence, les EI sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Les EI sont regroupés dans le tableau suivant.

<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		Prise de poids dose-dépendante Augmentation de l'appétit	
<b>Affections psychiatriques</b>		Etat confusionnel Troubles psychotiques Hallucinations	

		Désorientation Anxiété	
<b>Affections gastro-intestinales</b>		Nausées Constipation Dyspepsie Sécheresse buccale	Dysphagie
<b>Affections du système nerveux</b>	Sensations vertigineuses Somnolence (1)	Amnésie (1) Aphasie Coordination Anormale (1) Vertiges (1) Paresthésie Tremblements (1) Trouble de l'équilibre (1) Trouble de mémoire (1) Dysphasie Dysarthrie Troubles de l'attention Troubles de la marche (1) Myoclonie	Hypokinésie
<b>Affections oculaires</b>	Des modifications de la pigmentation des tissus oculaires, incluant la rétine, ont été observées après plusieurs années de traitement.	Diplopie Vision trouble	

	Certains de ces cas ont été associés à un trouble visuel		
<b>Affections hépatobiliaires</b>		Anomalies (augmentation) des tests fonctionnels hépatiques	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Des modifications de la couleur bleu-gris des ongles, des lèvres et/ou de la peau ont été observées, généralement à des doses élevées et après plusieurs années de traitement		Rash cutané Hyperhidrose
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		Dysurie Hésitation urinaire Hématurie Chromaturie	Rétention urinaire Néphrolithiase
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Fatigue	Asthénie Malaise Œdème périphérique	

**Tableau 13 : Tolérance de la rétigabine**

- (1) Les données chez les personnes âgées indiquent qu'elles pourraient être plus à risque de présenter certains effets indésirables du système nerveux central.



### Déclaration des EI suspectés

La déclaration des EI suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

## **6.6 Surdosage**

### Symptômes et signes

Les données concernant le surdosage avec la rétigabine sont limitées.

**Des cas de surdosages à plus de 2500 mg / jour de rétigabine ont été rapportés pendant les études cliniques.**

En plus des EI observés à des doses thérapeutiques, les symptômes du surdosage par la rétigabine incluait :

- une agitation,
- un comportement agressif,
- une irritabilité.

Aucune séquelle n'a été rapportée.

Dans une étude chez des volontaires sains, une arythmie cardiaque (arrêt cardiaque / asystolie ou tachycardie ventriculaire) est survenue chez deux sujets dans les 3 heures suivant la prise unique de 900 mg de rétigabine. Les arythmies cardiaques se sont résolues spontanément et les 2 volontaires ont guéri sans séquelle.

### Conduite à tenir

En cas de surdosage, il est recommandé de donner au patient le traitement symptomatique approprié selon l'indication clinique, incluant une surveillance par ECG.

Une prise en charge complémentaire, telle que recommandée par le centre national anti-poison, devra être réalisée quand cela est possible.

L'hémodialyse a montré une réduction des concentrations plasmatiques de rétigabine et du NAMR d'environ 50%.

## **6.7 Grossesse et allaitement**

### Grossesse

*Risques liés aux médicaments antiépileptiques en général :*

Un avis médical doit être donné aux femmes en âge de procréer.

La nécessité d'un traitement par les médicaments antiépileptiques doit être réévaluée lorsqu'une femme envisage une grossesse.

Chez les femmes traitées pour une épilepsie, un arrêt brutal du traitement antiépileptique doit être évité car cela peut conduire à l'augmentation des crises qui pourraient avoir des conséquences graves pour la femme et son fœtus.

Le risque de malformations congénitales est augmenté par un facteur de 2 à 3 chez les enfants nés de mères traitées par des médicaments antiépileptiques comparé à l'incidence attendue dans la population générale qui est d'environ 3%. [40]

Les malformations les plus fréquemment rapportées sont les fentes labiales, les malformations cardiovasculaires et les anomalies du tube neural. Un traitement associant plusieurs antiépileptiques est associé à un risque plus élevé de malformations congénitales qu'une monothérapie aussi la monothérapie doit être utilisée chaque fois que possible.

*Risques liés à TROBALT :*

Il n'y a pas de données suffisantes sur l'utilisation de la rétigabine chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal, sur la toxicité de la reproduction, sont insuffisantes car les taux plasmatiques obtenus dans ces études étaient plus faibles que ceux atteints chez l'homme aux doses thérapeutiques.

Dans une étude de développement chez les rats dont les mères ont été traitées par la rétigabine pendant la gestation, un retard dans le développement de la réponse de sursaut à une stimulation sonore a été observé chez les ratons. La significativité clinique de cette observation n'est pas connue.

**TROBALT n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de moyens contraceptifs.**

### Allaitement

Il n'y a pas de données sur l'excrétion de la molécule dans le lait maternel.

Les études chez l'animal ont montré une excrétion de la rétigabine et/ou de ses métabolites dans le lait maternel.

Toute décision sur le maintien/l'arrêt de l'allaitement ou le maintien/l'arrêt du traitement par TROBALT doit être prise au regard du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement antiépileptique pour la femme.

## **6.8 Fertilité et reproduction [40]**

### Fertilité

Dans les études chez les animaux il n'y a eu aucun effet lié au traitement par la rétigabine sur la fertilité.

Cependant, les taux plasmatiques atteints dans ces études ont été inférieurs à ceux atteints à des doses thérapeutiques chez l'homme.

L'effet de la rétigabine sur la fertilité humaine n'a pas été établi.

### Toxicologie de la reproduction

La rétigabine n'a eu aucun effet sur les fonctions générales de reproduction.

Chez les rats, la rétigabine et/ou ses métabolites ont traversé le placenta conduisant à des concentrations dans les tissus qui ont été similaires entre les femelles et les fœtus.

Il n'y a eu aucune preuve de tératogénicité suite à l'administration de rétigabine à des animaux gravides pendant la période d'organogénèse.

Dans un essai sur les effets potentiels de la rétigabine sur le développement gestationnel tardif et post-natal chez les rats, la rétigabine a été associée à une mortalité périnatale accrue chez des rats, suite à une administration durant la gestation. De plus, il y a eu un retard dans le développement de la réponse de sursaut à une stimulation sonore.

Ces résultats ont été observés à des niveaux d'exposition plus faibles que les doses cliniques recommandées et ces niveaux n'ont pas pu être augmentés en raison de l'apparition de signes de toxicité chez les femelles (incluant ataxie, hypokinésie, tremblement et diminution de la prise de poids).

Les toxicités maternelles intervenaient à hautes doses chez les femelles et par conséquent, des marges de sécurité doivent être déduites pour être transposées en thérapie humaine.

**Pour conclure, il n'est donc pas possible d'exclure un risque tératogène de la rétigabine.**

## **6.9 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Des effets indésirables comme des sensations vertigineuses, une somnolence, une diplopie et une vision trouble ont été rapportées dans les essais cliniques contrôlés, particulièrement pendant la phase d'augmentation des doses.

Il est recommandé d'informer les patients du risque de survenue de tels EI à l'instauration du traitement et à chaque étape d'augmentation de la posologie, et d'informer les patients de **ne pas conduire ou de ne pas utiliser de machines tant qu'il n'a pas été établi que leurs capacités pour de telles activités ne sont pas affectées par TROBALT.**

Considérant qu'il y a des variations interindividuelles de réponse à tous les traitements par les médicaments antiépileptiques, il est recommandé aux prescripteurs de discuter avec leurs patients des problèmes spécifiques liés à la conduite et à l'épilepsie.

## 7 DONNEES PHARMACEUTIQUES [45]

TROBALT a obtenu sa première AMM, le 28 mars 2011. Il s'agit d'une AMM européenne par procédure centralisée. La procédure centralisée permet d'obtenir une seule AMM valable dans tous les Etats membres de l'Union Européenne. Pour une harmonisation européenne, les critères de qualité, de sécurité et d'efficacité doivent être identiques. [51]

La rétigabine est développé par le laboratoire GLAXOSMITHKLINE (GSK) et conjointement par la société VALEANT PHARMACEUTICALS. L'indication du médicament est la suivante : « *TROBALT est indiqué en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielle résistantes avec ou sans généralisation secondaire chez les patients épileptiques âgés de 18 ans et plus* ».

«*L'autorisation européenne de rétigabine est la bienvenue car elle va fournir aux neurologues au sein de l'Europe avec une nouvelle option thérapeutique pour la gestion des patients appropriés atteints de crises partielles non contrôlées*», a déclaré le Dr Tony HOOS, Vice-président principal, Affaires médicales Europe, GSK. [52]

Susan Hall, Ph.D., directeur de la Recherche et le Développement à VALEANT déclare : «*Nous sommes très heureux d'avoir conclu un jalon important dans le développement de la rétigabine. Il y a un besoin important de nouveaux antiépileptiques et rétigabine pourrait potentiellement jouer un rôle important dans la gestion des crises partielles chez les patients appropriés.*» [52]

Au 30 septembre 2011, en relais des ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) nominatives, TROBALT est uniquement dispensé *via* le circuit hospitalier.

Il n'est pas remboursé par la Sécurité sociale et non agréé aux collectivités.

Il n'est pas commercialisé et son prix est inconnu. [41]

Le 13 novembre 2012, la rétigabine est commercialisée en France par le laboratoire.

La spécialité est disponible en ville et remboursable à 65% par la Sécurité sociale. A cette date, les demandes d'autorisation de commercialisation ont été soumises dans 6 pays en plus de l'Union Européenne.

Les pays commercialisant la rétigabine sont présentés dans le tableau suivant, ainsi que leur prise en charge et la population cible.

Pays	Prise en charge	Population(s) : celle(s) de l'AMM ou restreinte
<b>Union Européenne</b>		
Autriche	Oui	AMM
Allemagne	Non	
Suède	Oui	
Italie	Oui	
Espagne	Oui	
Finlande	Oui	
Grande-Bretagne	Oui	
Portugal	Oui	
Danemark	Oui	
<b>Etats-Unis</b>	Oui	
<b>Canada</b>	Non	–

**Tableau 14 : Pays commercialisant la rétigabine [65]**

Au total, TROBALT est approuvé dans 54 pays et commercialisé dans 33 pays. [65]

Les synthèses des données de son évaluation clinique sont variables selon les pays.

Les extraits des conclusions de 3 pays ont été recueillis : [41]

- Allemagne : « *la rétigabine permet de réduire le nombre de crises partielles en association (...) Le profil des EI est encore insuffisamment évalué par rapport aux autres antiépileptiques. Par conséquent, la rétigabine ne devrait pas être utilisée dans le cadre d'associations de première ligne* ». (53)
- Suède : « *Son efficacité semble être équivalente aux autres antiépileptiques, mais il manque des études comparatives. (...)Le profil des EI de TROBALT*

*semble équivalent à celui des autres antiépileptiques, mais avec une incidence importante d'EI neurologiques, proportionnelle à la posologie. On observe aussi une augmentation du risque d'allongement de l'intervalle QT et de rétention urinaire, le plus souvent en début de traitement (...) ».* (54)

- Danemark : *« l'efficacité de TROBALT est comparable à celle d'autres nouveaux antiépileptiques indiqués en association dans le traitement de l'épilepsie en échec d'une monothérapie. Cependant, l'ensemble des EI et, malgré tout, le manque de relation de la dose-effet indésirable claire rend la rétigabine moins favorable que les autres antiépileptiques actuellement sur le marché ».* (55)

## **7.1 Comparateurs cliniquement pertinents [65]**

Les comparateurs pertinents sont les antiépileptiques indiqués en association, dans le traitement des crises d'épilepsie partielle.

On retrouve :

- Les antiépileptiques indiqués en association, dans le traitement des crises partielles, lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées :

Il s'agit de la vigabatrine (SABRIL). Elle est indiquée en association avec un autre traitement antiépileptique. Ce médicament permet de traiter des épilepsies partielles résistantes, avec ou sans généralisation secondaire, lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées.

- Les antiépileptiques indiqués en association, dans le traitement des crises partielles :

Lacosamide (VIMPAT), Tiagabine (GABITRIL), Prégabaline (LYRICA), Clonazépam (URBANYL) et Eslicarbazépine (ZEBINIX).

- Les antiépileptiques indiqués dans le traitement des crises partielles en monothérapie ou en association :

Topiramate (EPITOMAX), Lévétiracétam (KEPPRA), Lamotrigine (LAMICTAL), Gabapentine (NEURONTIN), Oxcarbamazépine (TRILEPTAL), Zonisamide (ZONEGRAN), Valproate de sodium (DEPAKINE), Carbamazépine (TEGRETOL), Phénytoïne (DI-HYDRAN), Primidone (MYSOLINE), du Phénobarbital (GARDENAL) et du Clonazépam (RIVOTRIL).

Cependant, seul **vigabatrine (SABRIL)** est un comparateur cliniquement pertinent car il possède l'indication similaire pour lequel il a obtenu l'AMM « en association avec un autre traitement antiépileptique, traitement des épilepsies partielles résistantes, avec ou sans généralisation secondaire, uniquement lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées.»

## **7.2 Service médical rendu**

Le Service Médical Rendu (SMR) est une mesure de l'**efficacité et de l'utilité des médicaments** vendus en France.

Il est évalué par la Commission de transparence de la Haute Autorité de santé (HAS). L'évaluation prend en compte plusieurs éléments :

- la gravité de la maladie pour laquelle le médicament est indiqué,
- son efficacité pour prévenir ou soigner cette maladie,
- son intérêt pour la santé publique,
- ses effets indésirables. [56]

L'épilepsie, définie par la répétition, en général spontanée, à moyen et à long termes de crises peut entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient.

TROBALT entre dans le cadre d'un traitement symptomatique et le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.



Intérêt de santé publique, l'épilepsie partielle est une pathologie qui peut être responsable d'un handicap important conduisant à des conséquences sur la vie familiale, l'activité professionnelle et l'insertion sociale. Dans son ensemble, l'épilepsie partielle représente un fardeau de santé publique modéré. Le fardeau correspondant à la population de patients atteints d'épilepsie partielle après échec de monothérapies est également considéré comme modéré.

La prévention des incapacités associées à l'épilepsie et de leurs conséquences, à laquelle pourrait contribuer TROBALT, constitue un objectif de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Groupe Technique National de Définition des Objectifs, DGS - 2003). Ce besoin demeure dans la mesure où l'épilepsie partielle pharmacorésistante reste fréquente et est responsable d'un handicap important.

En l'absence de données *versus* comparateur actif et compte-tenu des données limitées sur le maintien du traitement et la tolérance à moyen et long terme, il n'est pas possible de présumer d'un impact supplémentaire attendu sur la morbidité des patients traités par TROBALT, en association et en seconde intention, dans cette indication.

Par ailleurs, les données disponibles ne permettent pas d'évaluer l'impact de TROBALT sur la qualité de vie des patients traités.

L'impact du traitement sur d'autres critères tels que le handicap, l'activité professionnelle et l'insertion sociale n'est pas documenté.

Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation du système de soins.

Il n'est donc pas possible de savoir si TROBALT, dans cette indication, sera en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour les spécialités TROBALT utilisée en association et seconde intention dans cette indication.

TROBALT est un médicament de seconde intention qui est utilisé chez les épileptiques et il existe d'autres alternatives thérapeutiques pour prendre en charge

cette pathologie. Une seule d'entre elles se situe au même niveau de la stratégie thérapeutique : il s'agit de vigabatrine (SABRIL). [65]

**La Commission de Transparence de l'HAS conclut que le SMR par TROBALT est important.**

Pour cette catégorie de SMR, le remboursement par l'Assurance maladie est fixé à 65 % + 35 % de prise en charge par les mutuelles.

### **7.3 Amélioration du service médical rendu**

L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au **progrès thérapeutique apporté** par le médicament. [57]

Selon la Commission de Transparence, TROBALT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V ou absence de progrès thérapeutique) par rapport aux autres spécialités indiquées, en association, dans le traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire, chez les patients épileptiques âgés de 18 ans et plus.

Cet avis ne tient pas compte du fait qu'il y a peu d'antiépileptiques à faible risque d'interactions médicamenteuses. [41]

## **7.4 Recommandations de la Commission de Transparence**

### **7.4.1 Périmètre de remboursement**

L'Avis est favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La spécialité est remboursable à 65% par la Sécurité sociale, dans le cadre d'un traitement de deuxième intention, soit après l'échec d'au moins 2 monothérapies et aux posologies de l'AMM, des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients épileptiques âgés de 18 ans et plus, en association avec un autre antiépileptique.

#### 7.4.2 Conditionnements et vente

La rétigabine est présentée sous forme de comprimés pelliculés sous divers dosages. Depuis avril 2015, la commercialisation de TROBALT ETUI D'INSTAURATION est arrêtée par le laboratoire. Il reste TROBALT 50 mg et 100 mg sous étuis de 21 et de 84 comprimés qui permettront l'instauration progressive du traitement en fonction de la réponse de chaque patient, conformément aux modalités d'instauration préconisées. [58]

En termes de conditionnement, les plaquettes des différents dosages sont insuffisamment différenciées, ce qui expose à des confusions et à des erreurs de doses donc à un risque d'iatrogénie médicamenteuse. [54]

Quant à la dépense médicamenteuse pour 28 jours, elle varie de 70 à 136€ par jour pour 600 mg à 1200 mg de rétigabine. [59,60]

D'après les données de vente GERS (cumul mobile annuel décembre 2013), ont été vendues, en ville, entre janvier 2013 et décembre 2013 : [65]

- TROBALT 50 mg (boite de 21 comprimés) : 1 950 boites
- TROBALT 50 mg (boite de 84 comprimés) : 1 483 boites
  
- TROBALT 100 mg (boite de 21 comprimés) : 1 855 boites
- TROBALT 100 mg (boite de 84 comprimés) : 2 087 boites
  
- TROBALT 200 mg (boite de 84 comprimés) : 2 408 boites
  
- TROBALT 300 mg (boite de 84 comprimés) : 430 boites
  
- TROBALT 400 mg (boite de 84 comprimés) : 84 boites
  
- TROBALT 50 mg/100 mg (étui d'instauration de traitement) : 34 boites

Sur cette même période, les données de vente GERS à l'hôpital sont les suivantes :

- TROBALT 50 mg : 12 537 comprimés
- TROBALT 100 mg : 10 815 comprimés
- TROBALT 200 mg : 16 128 comprimés
- TROBALT 300 mg : 1 344 comprimés
- TROBALT 400 mg : 1 176 comprimés

A titre indicatif, le laboratoire indique que les données de marché, disponibles sur l'utilisation de TROBALT (GERS septembre 2013) permettent d'estimer qu'entre 400 et 800 patients ont reçu TROBALT depuis son inscription au remboursement en novembre 2012, soit sur une période de 9 mois.

Cette estimation repose sur l'hypothèse d'une dose moyenne par patient comprise entre 500 et 600 mg par jour, étant donné qu'aucune donnée directe sur le nombre de patients sous TROBALT n'est disponible.

Le nombre de boîtes vendues de TROBALT a atteint son maximum, à peine 6 mois après sa mise à disposition et juste avant la modification du RCP.

Par ailleurs, selon les données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires extrapolées à la population française, le nombre de sujets ayant eu au moins une délivrance de TROBALT entre le 01 novembre 2012 et le 31 octobre 2013 est estimée à 890. [65]

### **7.4.3 Demande d'étude**

Afin de vérifier la place de la spécialité TROBALT dans la stratégie thérapeutique de l'épilepsie partielle, d'évaluer l'observance au traitement dans la mesure où 3 prises quotidiennes sont requises, et sa persistance étant donné le nombre élevé d'arrêts de traitement dans les études, la Commission de la Transparence souhaitait la réalisation d'une étude de suivi des patients adultes traités par TROBALT. Cette étude aurait permis de décrire :

- les caractéristiques des patients traités (données socio-démographiques, type d'épilepsie, ancienneté de la maladie, antécédents y compris thérapeutiques, pathologies associées...),
- les modalités de prescription (indication, posologie, durée de traitement,...) et la stratégie thérapeutique (ligne de traitement, co-prescriptions..),
- l'observance du traitement par les patients, les arrêts de traitement et leurs motifs.

Du fait de la modification de l'AMM du TROBALT en 2013, cette étude n'a pas été mise en place en 2011.

## 8 DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE

### 8.1 Rectificatif de l'AMM de la rétigabine [61]

En décembre 2012, l'entreprise qui commercialise le TROBALT, GSK, a soumis une demande de variation afin de mettre à jour le RCP et la notice du TROBALT, suite à des cas de pigmentation des ongles, des lèvres, de la peau et de la rétine observés chez des patients participant aux études à long terme sur ce médicament. Les cas de modifications de pigmentation/décoloration sont considérés comme des **EI très fréquents ( $\geq 1/10$ )** après traitement prolongé par rétigabine.

Le changement des mentions du RCP, ainsi que des informations contenues dans les ouvrages de référence ont fait suite à une communication de la FDA en avril 2013 relayée par l'EMA en mai 2013 et enfin par l'ANSM en juin 2013. Le laboratoire GSK informe les professionnels de santé de ces éléments dans une lettre qui leur est adressée. Cette lettre est présente en ANNEXE 7. [63]

**L'EMA a réévalué la balance bénéfices/risques de la rétigabine.** Le Comité des Médicaments à Usage Humain de l'EMA recommande de restreindre l'utilisation du TROBALT, aux patients pour lesquels d'autres antiépileptiques se sont révélés inadéquats ou n'ont pas été tolérés et également aux adultes présentant des

crises partielles résistantes aux médicaments, avec ou sans généralisation secondaire. Cette recommandation fait suite à une évaluation minutieuse des cas de pigmentation de la peau, des ongles, des lèvres et des tissus oculaires, y compris de la rétine, signalés chez des patients participant à des **études à long terme**.

Ces EI n'avaient pas émergé que ce soit dans les études chez l'animal ou dans les études cliniques pivots pré-AMM (avec une durée médiane d'exposition de 112 jours). Ils semblent apparaître après une exposition prolongée à la rétigabine.

Parmi les 55 patients traités par TROBALT et participant aux études à long terme [61], 15 ont développé une pigmentation rétinienne, à la date du 2 mai 2013. Presque tous les cas de pigmentation rétinienne se sont manifestés après **2 ans de traitement**. Ceci peut expliquer pourquoi aucun cas de pigmentation n'a été rapporté après la mise sur le marché, c'est-à-dire entre 2011 et 2013.

Environ un tiers de ces 15 patients ont également souffert de troubles de la vision (comprenant une diminution de l'acuité visuelle et du champ de vision). Ces troubles sont restés limités chez tous les patients, sauf un qui a eu une atrophie rétinienne. Cependant, il n'y a pas de certitude quant au fait que ces troubles de la vision étaient déjà présents avant le début du traitement par TROBALT ou qu'ils sont liés de quelque manière que ce soit à la pigmentation rétinienne.

De plus, toujours à cette même date, 51 cas de pigmentation bleu-gris des ongles, des lèvres et de la peau ont été rapportés lors des études à long terme. Dans ce cas, le traitement par TROBALT ne peut être poursuivi qu'après une évaluation minutieuse des bénéfices et des risques. Les pigmentations des téguments sont en général apparues dans un délai moyen de **4 ans** après mise sous rétigabine. Il n'y aurait pas de lien avec l'âge ou le sexe. Les effets auraient tendance à survenir à des **doses élevées**, le plus souvent à une dose supérieure ou égale à 900 mg/j.

Dans son évaluation, le CHMP a tenu compte non seulement de l'importance de la pigmentation rétinienne, étant donné qu'elle pourrait éventuellement donner lieu à des

troubles de la vision, mais également du fait que l'épilepsie non contrôlée est un état grave qui peut mettre la vie en danger si elle n'est pas traitée.

En effet, les épilepsies partielles représentent la majorité des formes dites pharmacorésistantes [62], nécessitant la prescription d'une association d'au moins deux médicaments antiépileptiques. [63]

En tenant compte de ces problèmes de sécurité, le CHMP a conclu que TROBALT reste une **alternative valable** pour les patients dont l'épilepsie ne peut pas être contrôlée par d'autres médicaments.

**Une information a cependant été destinée aux professionnels de la santé** (neurologues, dermatologues et ophtalmologues) le 25 juin 2013, par le laboratoire GSK.

Les recommandations, en termes de surveillance complémentaires, sont les suivantes :

*« Les patients en cours de traitement devront être examinés lors d'une consultation de routine (non urgente). Le rapport bénéfice/risque du traitement par TROBALT® devra être réévalué et les patients devront être informés du risque de ces modifications pigmentaires lors de l'utilisation au long cours du traitement.*

- *Un examen ophtalmologique complet (incluant un test d'acuité visuelle, un examen à la lampe à fente et un fond d'œil) devra être effectué à l'initiation du traitement et par la suite au moins tous les six mois pendant la durée du traitement. Les patients en cours de traitement devront avoir un rendez-vous planifié pour un examen ophtalmologique.*

- *Si des modifications de la pigmentation rétinienne ou de la vision sont détectées, le traitement par TROBALT® ne devra être poursuivi qu'après une réévaluation approfondie du rapport bénéfice/risque. De même, chez les patients qui ont développé une décoloration des ongles, des lèvres ou de la peau, le traitement par TROBALT® ne devra être poursuivi qu'après une réévaluation approfondie du rapport bénéfice/risque. »*

**Le 1<sup>er</sup> juillet 2013, l'EMA rectifie l'AMM du TROBALT à causes des modifications pigmentaires et restreint l'indication du médicament.**

La nouvelle indication est la suivante :

*« TROBALT est indiqué en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielle résistantes avec ou sans généralisation secondaire chez les patients épileptiques âgés de 18 ans et plus, lorsque les autres associations médicamenteuses appropriées se sont révélées inadéquates ou n'ont pas été tolérées »*

Suite à sa restriction d'indication, TROBALT intervient désormais en dernière ligne de traitement des épilepsies partielles résistante de l'adulte.

Le RCP et la notice de TROBALT ont été révisés afin de modifier l'indication et d'y inclure une information sur ces risques. Aucune modification de posologie n'a été faite lors de la mise à jour du RCP du 1<sup>er</sup> juillet 2013.

Par ailleurs, TROBALT fait partie de la liste des **médicaments sous surveillance renforcée** et contient un **message d'incitation à la déclaration des EI** dans le RCP et la notice.

En conséquence, la Direction Générale de la Santé et la Direction de la Sécurité Sociale ont saisi la HAS pour réévaluer le SMR et l'ASMR, en avril 2014. La commission conserve le SMR important et donc le maintien de l'inscription du médicament sur la liste des spécialités remboursables et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM. L'ASMR reste également la même.

Il est également recommandé par la Commission que la **prescription initiale** de TROBALT soit réservée aux neurologues et neuropsychiatres. [65]

## **8.2 Analyse des données disponibles [65]**

Le laboratoire GSK a fourni de nouvelles données concernant l'efficacité et la tolérance de TROBALT (étude RGB113905).



La modification du libellé de l'indication étant survenue le 1<sup>er</sup> juillet 2013, l'étude, menée du 23 juillet 2010 au 4 décembre 2012, a été réalisée dans une population correspondant à l'ancienne indication de TROBALT. Elle n'avait pas pour objectif de surveiller spécifiquement la pigmentation des tissus.

**Il n'y a pas de nouvelle donnée clinique d'efficacité dans l'indication restreinte de TROBALT.**

### **8.2.1 Efficacité - Etude RGB113905**

#### *Objectif :*

Etude de phase IIIb ouverte, non comparative, évaluant l'efficacité de la rétigabine à libération immédiate, administrée à posologie flexible, en association à une monothérapie préalable, chez des patients épileptiques adultes ( $\geq 18$  ans) présentant des crises partielles insuffisamment contrôlées.

Cette monothérapie préalable devait comporter de la carbamazépine/oxcarbazépine (CBZ/OCZ), ou de la lamotrigine (LTG), ou du lévétiracétam (LEV) ou de l'acide valproïque (VPA).

#### *Méthode :*

##### Critère principal d'efficacité:

Taux de répondeurs, défini par la proportion de patients ayant une réduction d'au moins 50% de la fréquence des crises en 28 jours au cours de la phase de traitement par rétigabine (période d'augmentation des doses et phase d'entretien à posologie flexible), par rapport à la période de référence (monothérapie) et selon le médicament antiépileptique (CBZ/OCZ, LTG, LEV ou VPA) associé à la rétigabine.

##### Critères secondaires d'efficacité :

- idem mais tous groupe de traitement confondu.

- Pourcentage de patients ayant une réduction  $\geq 25\%$ ,  $\geq 75\%$  et 100% de la fréquence des crises en 28 jours au cours de la phase de traitement par rétigabine, selon le médicament antiépileptique (CBZ/OCZ, LTG, LEV ou VPA) associé à la rétigabine et tous groupes confondus.

- Pourcentage de la fréquence des crises partielles entre la période de référence et la phase de traitement, selon le médicament antiépileptique (CBZ/OCZ, LTG, LEV ou VPA) associé à la rétigabine et tout groupe confondu.

#### Principaux critères d'inclusion :

- Hommes ou femmes, âgés de 18 ans ou plus.

- Diagnostic confirmé d'épilepsie caractérisée par des crises partielles simples ou complexes avec ou sans généralisation secondaire (classification de la ILAE de 1981) survenant depuis plus de 24 semaines avant la période de référence.

- Ayant au moins 4 crises partielles durant la période prospective de référence de 8 semaines avec au moins une crise partielle au cours de chaque période de 4 semaines.

- Recevant actuellement une dose stable d'un des médicaments antiépileptiques suivants : CBZ/OCZ, LTG, LEV ou VPA.

La posologie de l'antiépileptique devait être stable depuis 4 semaines avant le début du recueil du nombre de crises (rétrospectif ou prospectif) pour la période de référence, ainsi que durant la période de référence.

#### Déroulement de l'étude:

Après une période de sélection de 2 semaines maximum, les sujets entraient dans une phase initiale (période de référence : monothérapie par CBZ/OCZ, LTG, LEV ou VPA) de 8 semaines afin de déterminer la fréquence des crises.

A la fin de la phase initiale, les sujets inclus entraient dans la période de traitement par rétigabine (4 semaines de titration, 16 semaines de période de maintien à posologie flexible) associé à la monothérapie initiale.

Traitement :

Tous les sujets éligibles ont reçu, en association à la monothérapie, la rétigabine à 150 mg / jour (50 mg trois fois par jour).

Les patients suivaient une phase de titration durant 4 semaines, c'est-à-dire une augmentation par palier de 150 mg chaque semaine jusqu'à la posologie de 600 mg/j.

La rétigabine a ensuite été maintenue entre 300 et 1200 mg / jour pendant 16 semaines, selon la réponse et la tolérance du sujet (période de maintien à posologie flexible).

Critère principal :

L'analyse des résultats est uniquement descriptive. Un total de 203 patients a été inclus dans l'étude.

Pendant la phase de maintien par rétigabine à posologie flexible, la dose médiane de rétigabine était de 600 mg/j dans les groupes CBZ/OCZ, LEV, VPA et de 700 mg/j pour le groupe LTG.

*Résultats :*

<b>Monothérapie</b>	<b>VPA (n=51)</b>	<b>LEV (n=44)</b>	<b>CBZ/OCZ (n=55)</b>	<b>LTG (n=50)</b>	<b>TOTAL (n=200)</b>
Critère principal d'efficacité	57%	50%	40%	32%	45%

**Tableau 15 : Critère principal d'efficacité**

Critères secondaires :

Tout groupe confondu, le taux de répondeurs au cours de la phase de traitement par rétigabine a été de 45 %.

20% des sujets ont présenté une baisse de 75% à 100% du nombre de crises partielles en 28 jours durant la phase de traitement par rapport à la période de référence.

25% des patients ont présenté une réduction de 50% à 75%.

38% ont présenté une réduction de moins de 50 %.

17% n'ont présenté aucune réduction ou une augmentation de la fréquence des crises.

Le pourcentage de la fréquence des crises partielles entre la période de référence et la phase de traitement a été comparable dans les 4 groupes de traitement (diminution médiane de 24 % à 59 % du nombre de crises partielles).

*Conclusions :*

Le taux de répondeurs le plus élevé a été observé dans le groupe **VPA** et le plus faible dans le groupe **LTG**.

Il est noté dans le rapport d'étude clinique que les différences entre les taux de répondeurs dans les groupes de traitement ont pu être influencées par la distribution variable des sujets entre les centres.

**8.2.2 Tolérance – Etude RGB113905***EVENEMENTS INDESIRABLES LIES AU TRAITEMENT :*

70% des patients (n= 140/200) ont eu un événement indésirable lié au traitement.

Les sujets du groupe **C/O** ont rapporté la plus forte incidence d'événements indésirables liés au traitement :

- ❖ groupe C/O : n= 44/56, (79%)
- ❖ groupe LTG : n = 37/51, (73%)

❖ groupe LEV : n = 30/44, (68%)

❖ groupe VPA : n = 32/52, (62%)

Tout groupe d'antiépileptique confondu, les EI liés au traitement les plus fréquents ont été :

- ❖ des **sensations vertigineuses** (n = 50% des patients),
- ❖ des états de somnolence (n = 41% des patients).

#### *EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES :*

9 sujets sur les 200 patients (4,5%) ont rapporté un total de 14 événements indésirables graves (EIG) dont :

- ❖ 4 sujets dans le groupe **LTG** et dans le groupe **LEV**,
- ❖ 1 dans le groupe VPA.

Parmi ces EIG, ceux considérés comme liés au traitement par les investigateurs sont :

- ❖ des convulsions,
- ❖ des crises partielles
- ❖ et un état de mal épileptique

#### *EVENEMENTS INDESIRABLES AYANT ENTRAINE L'ARRET DU TRAITEMENT :*

35 patients (17%), sont sortis de l'essai en raison de la survenue d'événements indésirables dont une majorité pendant la phase de titration (11%).

Ces sorties d'essai ont été plus fréquentes dans les groupes :

- ❖ **LEV** : n= 11/44, (25%),
- ❖ C/O : n= 12/56, (21%),
- ❖ **LTG** : n= 8/51, (16%),
- ❖ **VPA** : n= 4/52, (8%).

Les principaux EI ayant entraîné l'arrêt du traitement étaient :

- ❖ des sensations vertigineuses,
- ❖ des états de somnolence,

- ❖ des étourdissements,
- ❖ et de la fatigue.

**En comparaison aux autres études déjà publiées sur la tolérance de la rétigabine, aucun nouveau signal n'a été mis en évidence dans cette étude.**

### **8.2.3 EI spécifiques : Pigmentation des tissus**

#### 8.2.3.1 Point fait par le laboratoire GSK au 12 juillet 2013

##### Modifications pigmentaires des tissus :

Les EI à type de pigmentation de couleur bleu-gris des ongles, lèvres et/ou de la peau et muqueuses ainsi que des modifications pigmentaires des tissus oculaires, incluant la rétine ont été collectés spécifiquement au cours des études cliniques VRX-RET-E22-303 et VRX-RET-E22-304 et du programme d'accès précoce (D-23129-3227).

Les études VRX-RET-E22-303 et 304, études d'extension en ouvert de deux des trois études pivots 303 et 304 ont permis un recueil de données de **6 ans d'exposition** à TROBALT.

Les données du programme d'accès précoce D-23129-3227 ont permis l'obtention des données de tolérance après **10 ans d'exposition** à TROBALT.

A la date du 12 Juillet 2013, 89 cas de pigmentation des ongles, lèvres, peau et/ou muqueuses et des tissus oculaires (incluant la rétine) ont été documentés dans les études cliniques.

Ces effets sont survenus pour une **dose médiane de rétigabine de 900 mg/jour** (450 à 1500 mg/jour).

Dans 74% des cas, le traitement par rétigabine a été poursuivi.

Ces effets sont généralement apparus après une exposition au long cours avec un délai moyen de survenue de **4,7 ans**.

Dans la littérature, outre les données des études cliniques à long terme [66], seuls quelques rares cas cliniques ont été publiés. [67]

Il s'agissait des cas de 2 patientes traitées par rétigabine depuis 6 ans.

Le premier cas est celui d'une femme de 30 ans qui a présenté une pigmentation bleu-gris de la peau, plus prononcée sur les zones exposées à la lumière, la cavité buccale et les ongles présentant des stries bleues. Un examen ophtalmique montrait des dépôts de pigments noirs sur les conjonctives palpébrales. Après arrêt du traitement -4 mois plus tard- une amélioration significative de la dépigmentation était observée.

Le deuxième cas est très similaire au premier en termes de délai de survenue et symptomatologie observée. La patiente avait refusé d'arrêter son traitement.

On peut aussi citer parmi les 7 cas spontanés rapportés par le laboratoire GSK, une patiente de 53 ans traitée par rétigabine depuis 5 années à la posologie d'entretien de 200mg/j, présentant une pigmentation des lèvres et des ongles associée à une atrophie rétinienne. Son traitement a été progressivement arrêté.

Cependant, il n'y a pas de lien démontré avec l'âge ou le sexe.

De plus, des cas de pigmentation chez des patients inclus dans les études PTG116878 (étude suspendue) et RTG114855 (études en cours), dont les périodes de traitement étaient comprises entre 2 à 18 semaines ont été notifiés par le laboratoire, suggérant que ces événements indésirables peuvent survenir en dehors d'un traitement au long cours.

L'analyse du dernier rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR) de septembre 2013, fourni par le laboratoire, rapporte un autre cas de pigmentation rétinienne sans diminution de l'acuité visuelle chez un homme de 22 ans traité par rétigabine depuis 1 an à la dose d'entretien de 700 mg/j.

13 cas de modifications pigmentaires de la peau, des lèvres et/ou des ongles survenus pendant la période de suivi correspondante ont été rapportés dans ce dernier PSUR.

### Modifications pigmentaires des tissus oculaires, incluant la rétine :

Les cas de modifications de pigmentation des tissus oculaires sont considérés comme des EI très fréquents ( $\geq 1/10$ ) après un traitement prolongé par rétigabine, d'après le RCP. La cause, l'histoire naturelle et le pronostic à long terme de ces effets restent à ce jour inconnu.

Parmi les patients traités par rétigabine dans les études cliniques au long cours, 133 avaient eu un examen ophtalmologique à la date du 12 juillet 2013. L'évaluation avant la mise sous traitement n'a pas été réalisée dans ces études.

30 cas de modification pigmentaire de la rétine, dont 18 avec atteinte d'autres tissus oculaires ont été rapportés (incluant la sclérotique, la conjonctive et l'iris).

22 patients avaient une pigmentation des autres tissus oculaires, sans pigmentation rétinienne. Aucun cas de trouble de la vision attribué à ces défauts de pigmentation oculaire n'a été rapporté.

10 de ces patients avaient une acuité visuelle inférieure à 20/20, la valeur de l'acuité visuelle avant l'utilisation du traitement n'étant pas connue.

Les 6 autres patients avaient une acuité visuelle comprise entre 20/25 et 20/50 à un œil ou aux deux yeux.

Chez 4 patients, une autre pathologie ophtalmologique (strabisme, rétinopathie diabétique, astigmatisme) a été identifiée.

### Modifications pigmentaires de la peau/muqueuses, des lèvres et/ou des ongles :

Comme précédemment, ces effets sont considérés comme des EI très fréquents après un traitement prolongé par rétigabine. La cause, l'histoire naturelle et le pronostic à long terme de ces effets restent à ce jour inconnu.

67 cas de pigmentation des ongles, lèvres, peau et/ou muqueuses ont été rapportés dans le cadre de ces études cliniques, dont 46 cas affectant la peau (incluant le tour des



yeux et les paupières), 44 cas de coloration des ongles, 29 concernant les lèvres et 14 pour les muqueuses.

20 de ces 67 cas comportaient aussi une pigmentation rétinienne et 12 des modifications de pigmentation des autres tissus oculaires, sans pigmentation rétinienne.

Aucune donnée n'est disponible pour évaluer ces observations au regard des antécédents médicaux, des liens avec l'exposition au soleil, ou d'évolution à l'arrêt du traitement.

6 des 7 déclarations spontanées rapportées par le laboratoire à la date du 12 juillet 2013 concernaient une pigmentation de la peau (dont un avec une description d'urine bleue) et 3 cas une pigmentation des ongles et 2 cas des muqueuses et des lèvres.

#### 8.2.3.2 Plan de gestion des risques

Concernant les événements de pigmentations oculaires, des mesures de surveillance (examen ophtalmologique incluant l'acuité visuelle, l'examen à la lampe à fente et un fond d'œil) et de prise en charge de ces événements ont été intégrées dans le RCP.

Une mise à jour du **guide à destination des prescripteurs** a été réalisée en septembre 2013.

Celui-ci contient désormais des informations sur les événements indésirables suivants :

- modifications pigmentaire des tissus oculaires, peau, lèvres et ongles,
- rétention urinaire,
- risque d'allongement de l'espace QT,
- troubles psychiatriques.

Dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR) Européen, il est prévu un suivi et une évaluation de tous les risques identifiés et potentiels, à travers le **plan de**

**pharmacovigilance** et les **activités de minimisation des risques**. Ce plan est présenté en ANNEXE 8.

La surveillance des événements indésirables spécifiques de la rétigabine (rétention urinaire, allongement de l'espace QT, troubles psychiatriques) est maintenue dans le PGR actualisé.

### **8.3 Programmes d'études**

Le laboratoire GK indique que l'étude demandée par la HAS en 2011, lors de l'inscription du TROBALT, n'est pas faisable telle que le laboratoire l'avait proposée en mars 2013 (à cause de la restriction d'utilisation).

Le laboratoire n'a pas présenté de protocole amendé de cette étude.

En conséquence, aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de TROBALT sur les items suivants :

- Population actuellement traitée et caractéristiques démographiques
- Posologie moyenne et distribution de la population en fonction de la posologie
- Durée moyenne du traitement et la distribution de la population en fonction de la durée de traitement
- Co-prescriptions éventuelles

Trois essais, notamment sur la tolérance, sont en cours :

**Essai RTG113413** (en cours): Essai multicentrique, en ouvert, à long terme, évaluant la tolérance et l'innocuité de la rétigabine administrée chez des patients adultes présentant des crises partielles (Extension de l'essai RGB113905)

**Essai RTG114855** (en cours) : essai multicentrique randomisé, en double aveugle, en groupes parallèles, contrôlé par placebo pour déterminer l'efficacité et la tolérance de 2 doses de la rétigabine (900 mg/j et 600 mg/j) administrée en association chez des patients adultes asiatiques présentant une épilepsie partielle pharmacorésistante.

**Essai RTG114873** (en cours) : Essai multicentrique en ouvert, évaluant à long terme l'innocuité la tolérance et l'efficacité de la rétigabine administrée chez des patients adultes asiatiques présentant des crises d'épilepsie partielle (extension de l'étude RTG114855).

Par ailleurs, le plan d'investigation pédiatrique est actuellement suspendu en attendant de nouvelles données sur la modification pigmentaire.

#### **8.4 Demandes d'études [65]**

Afin de vérifier la place de la spécialité TROBALT dans la stratégie thérapeutique de l'épilepsie partielle, d'évaluer l'observance au traitement dans la mesure où 3 prises quotidiennes sont requises, et sa persistance étant donné le nombre élevé d'arrêts de traitement dans les études, la Commission de la transparence renouvelle sa demande d'étude formulée dans son avis précédent (avis du 6 juillet 2011).

Cette étude devra permettre de décrire, pour les patients adultes traités par TROBALT:

- les caractéristiques des patients traités (données socio-démographiques, type d'épilepsie, ancienneté de la maladie, antécédents y compris thérapeutiques, pathologies associées...),
- les modalités de prescription (indication, posologie, durée de traitement,...) et la stratégie thérapeutique (ligne de traitement, co-prescriptions..),
- l'observance du traitement par les patients, les arrêts de traitement et leurs motifs.

La durée de l'étude devra être justifiée par un comité scientifique indépendant.

Par ailleurs, la Commission de la transparence souhaite disposer de nouvelles données sur la **tolérance à moyen et long terme (notamment urinaire, neuropsychiatrique et cardiaque)** dès qu'elles seront disponibles.

La Commission demande qu'en complément, un suivi des aspects suivants soit réalisé:

- **Réalisation effective du suivi ophtalmologique** (acuité visuelle, examen à la lampe à fente, fond d'œil, champ visuel) des patients à l'instauration du traitement puis au moins tous les six mois pendant la durée du traitement
- **Suivi des modifications pigmentaires** de la peau/muqueuses, des lèvres et/ou des ongles et évolution de ces effets indésirables après arrêt éventuel du traitement.

### **8.5 Place dans la stratégie thérapeutique**

L'indication de TROBALT a été restreinte le 1<sup>er</sup> juillet 2013 à la suite de la survenue d'EI.

TROBALT est désormais indiqué en association dans le traitement de l'épilepsie partielle résistante, lorsque les autres associations médicamenteuses appropriées se sont révélées inadéquates ou n'ont pas été tolérées. Cette restriction d'indication modifie donc sa place dans la stratégie thérapeutique, limitant son utilisation à la **dernière ligne de traitement des épilepsies partielles résistante de l'adulte.**

## **CONCLUSION :**

La rétigabine (TROBALT) est un médicament de dernière intention, qui doit être utilisé en association avec un autre antiépileptique.

Sa population cible est représentée par les patients âgés de plus de 18 ans et ayant une épilepsie partielle, avec ou sans généralisation secondaire, lorsque les autres associations médicamenteuses appropriées se sont révélées inadéquates ou n'ont pas été tolérées. L'ajout de la rétigabine ne constitue pas un progrès en termes d'efficacité ou d'effets indésirables par rapport aux autres antiépileptiques disponibles, selon des comparaisons indirectes, de faible niveau de preuves.

Cependant, elle fait partie des antiépileptiques à faible risque d'interactions médicamenteuses, d'ordre pharmacocinétiques, en l'absence d'insuffisance rénale.

Les antiépileptiques ayant cet avantage sont peu nombreux. En pratique, lorsque le risque d'interactions médicamenteuses pose un réel problème, telles que les femmes sous contraceptif oral ou les patients recevant des médicaments à marge thérapeutique étroite, disposer d'un antiépileptique de plus s'avère utile.

On peut dire que pour les patients adultes à risque élevé en cas d'interactions médicamenteuses, TROBALT constitue une option supplémentaire dans le cadre d'associations de deuxième ligne et le recours à cette molécule est parfois justifié.

Par conséquent, cela la rend utile dans certains cas, à condition de gérer attentivement ses effets indésirables. Le profil d'effets indésirables de la molécule a de nombreux points communs avec celui des autres antiépileptiques. Cependant, les monographies du TROBALT ont été modifiées en 2013 pour inclure, parmi les effets indésirables, la survenue d'une pigmentation/décoloration gris bleutée de la peau et des muqueuses et de changements pigmentaires des tissus oculaires (dont la rétine). Cet effet a conduit à une restriction d'utilisation de la spécialité en 2013 et à de nombreuses recommandations, comme la surveillance ophtalmique.

Le profil des effets indésirables confinent l'utilisation de la rétigabine comme traitement adjuvant aux patients adultes avec épilepsie pharmacorésistante. [43]

Actuellement en France, début 2015, l'ANSM a modifié les modalités de prescription de la molécule, devenue restreinte aux neurologues. [68 ; 69]

Des perspectives de traitements ont été émises, lors de la Journée Internationale de l'Epilepsie le 9 février 2015, comme l'implant d'électrodes dans le cerveau, ou bientôt la stimulation extra-cérébrale. Testée sur des rats, la technique a donné des résultats prometteurs. Elle est testée au CHU de Rennes depuis le mois de février 2015. Ce sont des électrodes posées sur le crâne qui vont stimuler une zone précise du cerveau, en général durant la nuit. Une nouvelle perspective et un espoir pour les 600.000 Français atteints d'épilepsie... [70]

NOM et Prénom : ROUSTAI SARAH

TITRE DE LA THESE

PLACE DE LA RETIGABINE (TROBALT®) DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE DE L'EPILEPSIE CHEZ L'ADULTE

25 NOV. 2015

Rennes, le

Le Président de thèse : Mme DAVID Michèle MAUD

Le Directeur de thèse : Mme DAVID Michèle MAUD

VU et Permis d'imprimer
Le Président de l'Université de Rennes1.
G. CATHELINÉAU

## BIBLIOGRAPHIE

1- Baldy-Moulinier M.

Epilepsies en questions.

Collection pathologie science formation. Edition John Libbey Eurotext ; Paris ; 1997

2- L'épilepsie.

Le Moniteur des pharmacies et des laboratoires 2001, n°2402,

Cahier de formation du 9 juin 2001.

3- Thomas P, Genton P.

Epilepsies. Masson ; Paris ; 1994

4- Thomas P., Arzimanoglou A.

Epilepsies.

3eme éd. Paris : Masson ; 2003 ; 272 pages. (Abrégés)

5- Jallon P.

Epidémiologie descriptive, facteurs de risque et prévention des épilepsies.

Encycl. Med. Chir., Neurologie ; 17-045-A-35 ; 2001 ; 10 pages.

6- L'épilepsie de l'adulte.

Le Moniteur des Pharmaciens 2014, n° 3021,

Cahier de formation n°201.

7- EPI Bretagne.

Epilepsie et vie quotidienne. Des chiffres.

Fiche Pratique ; 2013.

8- Jallon P.

Distribution géographique de l'épilepsie dans le monde.

Press Med ; 1996 ; **25** ; 1876-1880



9- Loiseau J, Loiseau P, Duché B et al.

A survey of epileptic disorders in southern France : seizures in elderly patients.

Ann Neurol ; 1990 ; **27** ; 232-237.

10- Lüdhorf K, Jensen LK, Plesner AM.

Etiology of seizures in the elderly.

Epilepsia ; 1986 ; **27** ; 458-463

11- Agence du Médicament

Les épilepsies, Fiches de transparence ; 1999 ; 223-233

12- Loiseau P., Loiseau J.

Epilepsie. Vous avez dit épilepsies ?

Revue neurologique ; 1999 ; **155** ; 193-198.

13- Richard D.

Epilepsies : de l'approche syndromique à l'évolution thérapeutique.

Le Moniteur Hospitalier, n°174 ; mars 2005.

14- Tellez-Zenteno J.F., Ronquillo L.H., Wiebe S.

Sudden unexpected death in epilepsy: evidence-based analysis and risk factors.

Epilepsy Research ; 2005 ; **65** (1-2) ; 101-15.

15- Gueiffier A., Enguehard C, Grassin J.

Les antiépileptiques.

Le Moniteur de l'internat ; section médicament ; tome 6 ; deuxième édition ; 310-53.

16- Dupont S.

Approche syndromique de l'épilepsie : utilité pour les choix thérapeutiques.

La revue du praticien ; 2005 ; **55** ; 251-258.

17- An I., Baulac S., Baulac M., Brice A., Le Guern E. Aspects génétiques des épilepsies.

Encycl. Med. Chir., Neurologie ; 17-044-C-70 ; 2001 ; 8 pages.

18 - Guerchet M., Quet F., Pion SDS., Druet-Cabanac M., Ngoungou E.B., Preux P.M. Meta-analyse de l'association cysticerose-épilepsie en Afrique subsaharienne.

Revue neurologique ; 2007 ; **163** ; 150-150.

19- Baldy-Moulinier M.

Concepts physiopathologique des épilepsies..

Cours de perfectionnement en épileptologie ; Sanoff Winthrop ; 1994 ; 19-40.

20- Cambier J, Masson M, Dehen H.

Neurology, Masson neuvième édition ; Paris.

21- Schwartzkroin PA.

The electrophysiology of human brain slices resected from « epileptic » brain tissues. Engel J, Ojemann GA, Luders HO et al. Fundamental mechanisms of human brain function.

Raven Press, New York ; 1987 ; 145-154.

22- Schenckery J., Bontemps F.

L'épilepsie de l'enfant.

Le Moniteur des pharmacies et des laboratoires 2005, n°2583,

Cahier de formation n°130.

23 - Kowid, Pharmacologie fondamentale.

<http://kowid.free.fr/pharmako/pharmaco/fonda/gaba.htm> (consulté le 26 juillet 2014)

24- Legrand Alain.

Cours de pharmacologie fondamentale de 4eme année de Pharmacie de Rennes.

25- Crespel A., Couffignal B., Bocquet S., Gelisse P.

Exploration d'une épilepsie : comment ? Pour qui ? Jusqu'ou ?

La revue du praticien ; 2005 ; **55** ; 259-64.

26 - Taussig D, Biraben A.

Démarche diagnostique devant une crise comitiale. Encycl

Méd Chir Encyclopédie pratique de médecine ; Elsevier ; Paris ; 1998.

27- Bleck TP, Klawans HL.

Convulsive disorders : mechanism of epilepsy and anticonvulsant action.

Clinical Neuropharmacology ; 1990 ; **13** (2) ; 121-128.

28- Isnard J.

Chirurgie de l'épilepsie, orientation des patients, étapes et résultats

La revue du praticien ; 2005 ; **55** ; 287-293.

29- Crespel A., Gelisse P.

Critères de gravité des épilepsies partielles pharmaco-résistante (EPPR).

Rev Neurol (Paris) 2004 ; 160 (Spec n°1) ; 5S71-5S79.

30- Commission on Classification and Terminology of the International  
League Against Epilepsy.

Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes.

Epilepsia ; 1989 ; **30** ; 389-399.

31- Commission on Classification and Terminology of the International  
League Against Epilepsy.

Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures.

Epilepsia ; 1981 ; **22** ; 489-501.

32- Vallée L, Le Maître MP.

Epilepsie de l'enfant

La revue du praticien ; 2001 ; **51** (10) ; 1145-1150.

33- FFRE (Fondation Française pour la Recherche sur l'Epilepsie)

<http://www.fondation-epilepsie.fr/> (consulté le 11 août 2014)

34- Engel JJ (ILAE) ILAE.

A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy : report of the ILEA task force on Classification and Terminology.

Epilepsia 2001 ; **42** ; 796-803.

35- Biraben A., Beauplet A.

Stratégie thérapeutique dans l'épilepsie.

La revue du praticien ; 2005 ; **55** ; 271-83.

36- Semah F.

Nouveaux antiépileptiques: place dans la stratégie thérapeutique de première intention.

La revue du praticien ; 2006 ; **20** ; 151-4.

37- Dupont S., Adam C.

Epilepsies: stratégies thérapeutiques chez l'adulte.

Paris: John Libbey Eurotext ; 2002 ; 136 pages.

38- Specchio LM., Tramacere L., La Neve A., Beghi E.

Discontinuing antiepileptic drugs in patients who are seizure free on monotherapy.  
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry ; 2002 ; **72** ; 22-5.

39- Taussig D., Biraben A.

Suivi thérapeutique d'une épilepsie.

Encycl. Med. Chir., Encyclopédie pratique de médecine ; 5-1040 ; 1998 ; 3 pages.

40- EMA, Annexe 1, Résumé des caractéristiques du produit.

[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001245/WC500104835.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001245/WC500104835.pdf) (consulté le 19 août 2014)

41- Prescrire Rédaction « rétigabine-Trobalt ».

Revue Prescrire ; 2011 ; **31** (337) : 808 – 811.

42- « Ezogabine, rétigabine, Trobalt\*, Potiga\*, nouvel antiépileptique ».

<http://www.pharmacorama.com/ezine/20110716162728.php> (consulté le 03 septembre 2014)

16 juillet 2011 ; Formule chimique de la rétigabine.

43- Nouveautés en médecine 2011 (première partie).

[http://rms.medhyg.ch/article\\_p.php?ID\\_ARTICLE=RMS\\_323\\_0046](http://rms.medhyg.ch/article_p.php?ID_ARTICLE=RMS_323_0046) (consulté le 07 septembre 2014)

Revue médicale Suisse du 11 janvier 2012, n°323, Epileptologie.

44- Prescrire Rédaction « 12-1-22. Patient sous rétigabine ».Revue Prescrire ; 2012 ;

**32** (350) : (Suppl. interactions médicamenteuses) : 310 – 313.

45- Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence,

<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-08/trobalt-ct10681.pdf> (consulté le 15 septembre 2014)

Avis du 6 juillet 2011 ; 23 pages.

46- Prescrire Rédaction « lacosamide – VIMPAT, Epilepsie partielle réfractaire : plutôt gérer avec minutie les associations déjà possibles ».

Revue Prescrire ; 2009 ; **29** (307) : 333.

47- Association Française des enseignants de chimie thérapeutique « Traité de chimie thérapeutique ».

Médicaments actifs sur le système nerveux central ; 2011 ; 7 (1373) : 86.

48- French JA et coll. « Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy »

Neurology 2011 ; **76** (18) : 1555-1563.

49- Brodic M et coll. « Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy »

Neurology 2010 ; **75** (40) : 1817-1824.

50- Valeant pharmaceuticals « Advisory Committee Briefing Document – Ezogabine for partial seizures in epilepsy (NDA – 022345) »

11 august 2010 ; 335 pages.

51- ANSM, Autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain, Avis aux demandeurs.

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/ae1f0487eee12fc471179ecda8ccb21d.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ae1f0487eee12fc471179ecda8ccb21d.pdf) (consulté le 21 septembre 2015)

Septembre 2014 ; bases réglementaires relative à l'AMM.

52- News Medical, News A-Z, « Autorisation de marketing CE subventions pour GSK, TROBALT Valeant pour traiter l'épilepsie »

<http://www.news-medical.net/news/20110330/14138/French.aspx> (consulté le 21

septembre 2015)

30 mars 2011.

53- « Trobalt (retigabin) »

[www.akdae.de](http://www.akdae.de) (consulté le 29 aout 2011)

30 mai 2011 ; 3 pages.

54- Läkemedelsverket – Medical Products Agency « Läkemedelsmonografi –TROBALT (retigabin) »

[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se) (consulté le 29 aout 2011)

8 juin 2011 ; 4 pages.

55- « TROBALT (retigabine) »

[www.irf.dk](http://www.irf.dk) (consulté le 29 aout 2011)

29 mai 2011 ; 3 pages.

56- Sécurité sociale, professionnels santé et social, « comprendre la sécurité sociale, à quoi correspond le service médical rendu des médicaments ? ».

<http://www.securite-sociale.fr/A-quoi-correspond-le-Service-medical-rendu-SMR-des-medicaments> (consulté le 23 septembre 2015)

57- Haute autorité de santé, évaluation et recommandation, médicaments, avis.

[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r\\_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr) (consulté le 23 septembre 2015)

16 avril 2013 ; « le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu ».

58- Vidal Actualités.

[https://www.vidal.fr/actualites/15435/trobalt\\_etui\\_d\\_instauration\\_retigabine\\_arret\\_de\\_commercialisation/](https://www.vidal.fr/actualites/15435/trobalt_etui_d_instauration_retigabine_arret_de_commercialisation/) (consulté le 21 septembre 2015)

28 avril 2015 ; « TROBALT étui d'instauration : arrêt de commercialisation ».

59- Prescrire Rédaction, « rétigabine : en ville»

Revue Prescrire 2013 ; **33** (354) : 262.

60- « Arrêté du 6 novembre 2012 modifiant la liste des spécialités remboursables et la liste des spécialités agréées aux collectivités » + « Avis relatif du taux et aux prix »  
Journal Officiel du 13 novembre 2012 ; 6 pages.

61- Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[http://www.fagg-afmps.be/fr/news/news\\_retigabine\\_trobalt.jsp](http://www.fagg-afmps.be/fr/news/news_retigabine_trobalt.jsp) (consulté le 23 septembre 2015)

11 juin 2013 ; « rétigabine (TROBALT) : restriction de son utilisation ».

62- ANAES, Conférence de consensus, « Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes ».

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Epilepsies\\_court.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Epilepsies_court.pdf)  
(consulté le 24 septembre 2015)

Mars 2004 ; Texte des recommandations (version courte).

63- Reynolds E. « Treating refractory epilepsy in adults. The choice of drug or drug combinations is bewildering ».

BMJ 2006 ; 332-565.

64- ANSM, S'informer, « Trobalt (retigabine) : restrictions d'utilisation en raison des risques de modifications pigmentaires ».

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Trobalt-retigabine-restrictions-d-utilisation-en-raison-des-risques-de-modifications-pigmentaires-des-tissus-oculaires-incluant-la-retine-ainsi-que-la-peau-des-levres-et-ou-des-ongles-Lettre-aux-professionnels-de-sante> (consulté le 23 septembre 2015)

01 juillet 2013 ; Lettre aux professionnels de santé.



65- HAS, Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé publique.

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13348\\_TROBALT\\_PIC\\_REEV\\_Avis2\\_CT13348.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13348_TROBALT_PIC_REEV_Avis2_CT13348.pdf) (consulté le 31 août 2015)

2 avril 2014 ; Avis de la Commission de Transparence.

66- Faulkner MA et Burke RA. Safety profile of two novel antiepileptic agents approved for the treatment of refractory partial seizures.

Expert Opinion Drug Safety 2013 Jul 25.

67- Garin Shkolnik T et Al. Blue-gray mucocutaneous discoloration: a new adverse effect of ezogabine.

JAMA Dermatol 2014 Sep ; **150** (9) :984-9.

68- ANSM « Groupe de travail GT01-Conditions de prescriptions et de délivrance des médicaments. Compte rendu de séance du 9 décembre 2014 ».

17 avril 2015 : 8 pages.

69- ANSM « Minigraphie- TROBALT 50 mg » mise à jour le 3 août 2015 : 1 page.

70- France 3 Bretagne, « Journée de l'épilepsie : A Rennes, de nouvelles perspectives pour les malades ».

<http://france3-regions.francetvinfo.fr/bretagne/ille-et-vilaine/rennes/journee-de-l-epilepsie-rennes-de-nouvelles-perspectives-pour-les-malades-650979.html> (Consulté

le 15 novembre 2015)

08 février 2015 ; de nouvelles perspectives pour les patients.

## ANNEXE 1 : Classification internationale des crises épileptiques [30]

<p><b>1. Crises généralisées</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absences (typiques ou atypiques)</li> <li>• Crises myocloniques</li> <li>• Crises cloniques</li> <li>• Crises toniques</li> <li>• Crises tonico-cloniques</li> <li>• Crises atoniques</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Crises partielles ou focales</b></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Crises partielles simples (sans altération de la conscience)             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avec signes moteurs</li> <li>• Avec signes sensoriels (somatosensitifs)</li> <li>• Avec signes végétatifs</li> <li>• Avec signes psychiques</li> </ul> </li> <li>• Crises partielles complexes             <ul style="list-style-type: none"> <li>• A début simple suivi de troubles de la conscience et/ou d'automatismes</li> <li>• Avec trouble de la conscience dès le début de la crise, accompagnée ou non d'automatismes</li> </ul> </li> <li>• Crises partielles (simples ou complexes) avec généralisation secondaire</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Crises non classées</b></li> </ul>

## ANNEXE 2 : Classification internationale des épilepsies et syndromes épileptiques [30]

### 1. Epilepsies et syndromes épileptiques focaux

Idiopathiques, liés à l'âge :

- Epilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes rolandiques
- Epilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes occipitaux
- Epilepsie primaire de la lecture

Symptomatiques :

- Syndrome de Kojewnikow ou épilepsie partielle continue
- Epilepsies lobaires (temporales, frontales, pariétales, occipitales)

Cryptogéniques :

Lorsque l'étiologie reste inconnue, on parle d'épilepsie partielle cryptogénique.

### 2. Epilepsies et syndromes épileptiques généralisés

Idiopathiques, liés à l'âge, avec par ordre chronologique :

- Convulsions néonatales familiales bénignes
- Convulsions néonatales bénignes
- Epilepsie myoclonique bénigne de l'enfance
- Epilepsie-absences de l'enfance
- Epilepsie-absences de l'adolescence
- Epilepsie myoclonique juvénile
- Epilepsie à crises Grand Mal du réveil
- Epilepsies à crises précipitées par certaines modalités spécifiques
- D'autres épilepsies peuvent être classées comme généralisées idiopathiques sans faire partie de ces syndromes

Cryptogéniques ou symptomatiques, avec en particulier :

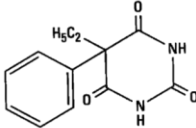
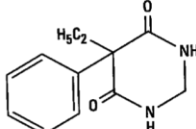
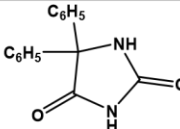
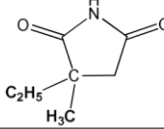
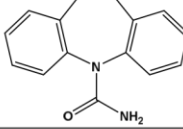
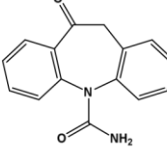
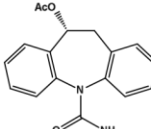
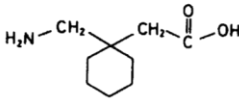
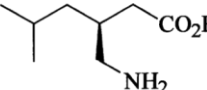
- Spasmes infantiles (syndrome de West)
- Syndrome de Lennox-Gastaut
- Epilepsie avec crises myoclonono-asiatiques
- Epilepsie avec absences myocloniques

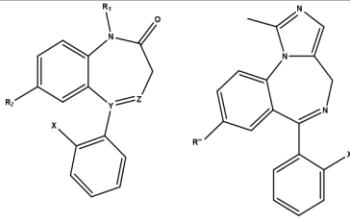
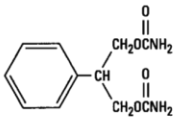
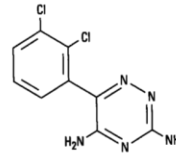
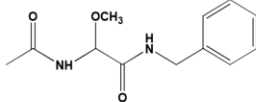
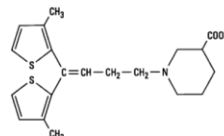
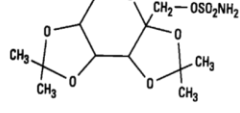
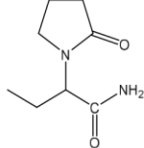
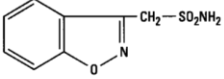
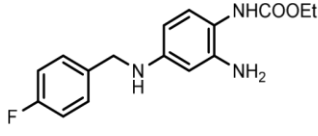
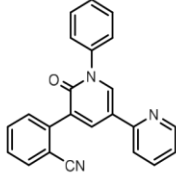
Symptomatiques :

- Sans étiologie spécifique
  - Encéphalopathie myoclonique précoce

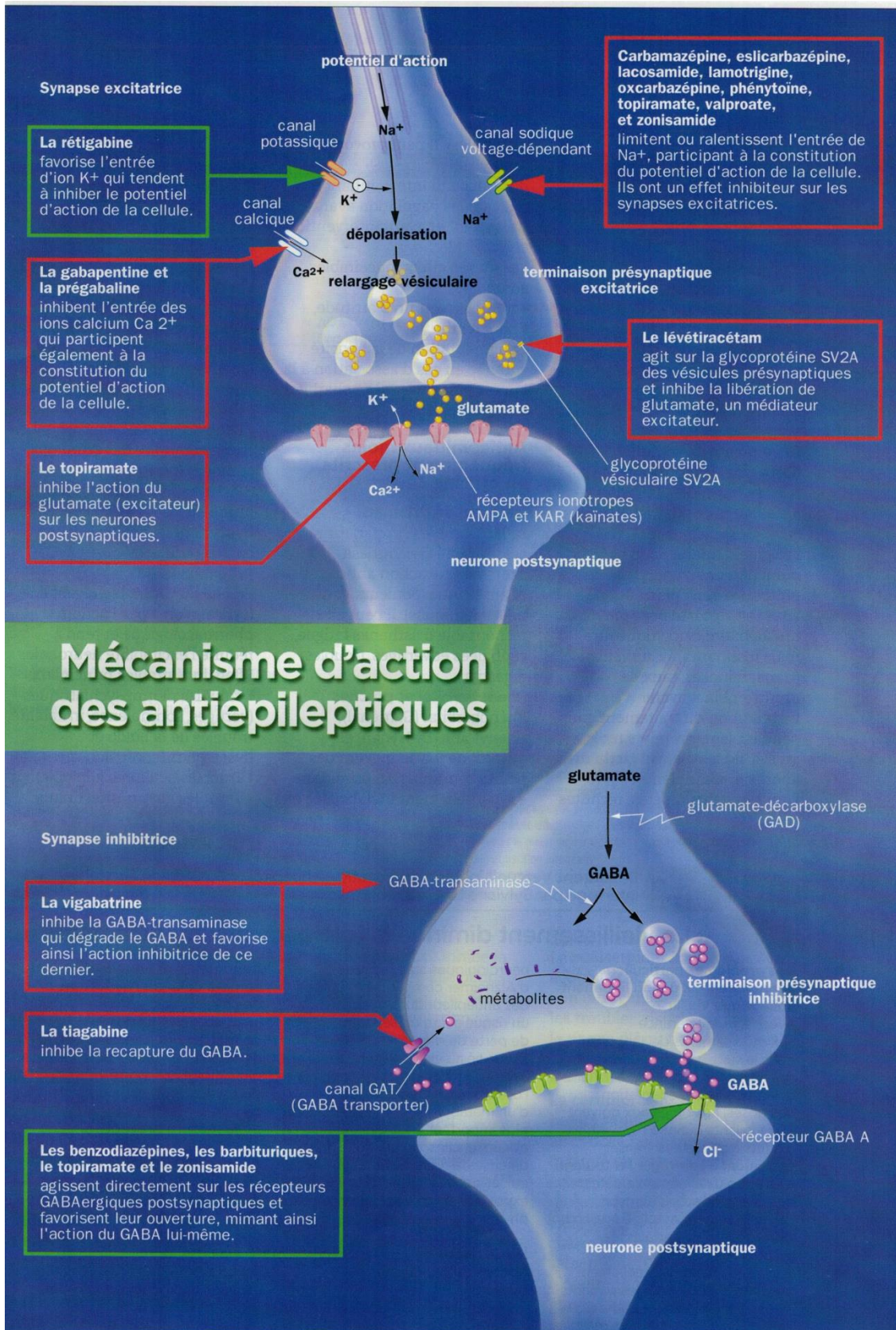
<ul style="list-style-type: none"><li>• Encéphalopathie infantile précoce avec suppression-bursts</li><li>• Autres</li></ul> <p>- Syndromes spécifiques</p> <p>nombreuses étiologies métaboliques.</p>
<b>3. Epilepsies dont le caractère focal ou généralisé n'est pas déterminé</b>
<p><i>Avec association de crises généralisées et partielles, avec en particulier :</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Crises néonatales</li><li>- Epilepsie myoclonique sévère</li><li>- Epilepsie avec pointes-ondes continues pendant le sommeil lent</li><li>- Epilepsie avec aphasie acquise (syndrome de Landau-Kleffner)</li></ul> <p><i>Sans caractères généralisés ou focaux certains</i></p>
<b>4. Syndromes spéciaux</b>
<p><i>Crises occasionnelles, liées à une situation épileptogène transitoire :</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Convulsions fébriles</li><li>- Crises uniquement précipitées par un facteur toxique ou métabolique</li></ul> <p><i>Crise isolée, état de mal isolé</i></p>

### ANNEXE 3 : Structures chimiques des principaux antiépileptiques actuellement commercialisés

Classe	DCI	Nom commercial	Structure chimique
BARBITURIQUES ET APPARENTES	<b>Phénobarbital</b>	Gardenal® Alepsal® Aparoxal®	
	<b>Primidone</b>	Mysoline®	
UREIDES ET ANALOGUES	<b>Phénytoïne</b>	Di-Hydan®	
	<b>Ethosuximide</b>	Zarontin®	
	<b>Carbamazépine</b>	TégrétoI®	
	<b>Oxcarbazépine</b>	Trileptal®	
	<b>Eslicarbazépine</b>	Zebenix®	
ANALOGUES DU GABA	<b>Valproate de sodium</b>	Dépakine® Dépakine Chrono®	$\begin{array}{l} \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array}$
	<b>Vigabatrin</b>	Sabril®	$\begin{array}{l} \text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$
	<b>Gabapentine</b>	Neurontin®	
	<b>Prégabaline</b>	Lyrica®	

<b>BENZODIAZEPINES</b>	<b>Diazépam</b> <b>Clonazépam</b> <b>Clobazam</b> <b>Midazolam</b>	Valium® Rivotril® Urbanyl® Buccolam®	
<b>AUTRES</b>	<b>Felbamate</b>	Taloxa®	
	<b>Lamotrigine</b>	Lamictal®	
	<b>Lacosamide</b>	Vimpat®	
	<b>Tiagabine</b>	Gabitril®	
	<b>Topiramate</b>	Epitomax®	
	<b>Lévétiracétam</b>	Keppra®	
	<b>Zonisamide</b>	Zonegran®	
	<b>Rétigabine</b>	Trobalt®	
	<b>Pérampanel</b>	Fycompa®	

## ANNEXE 4 : Mécanisme d'action des antiépileptiques [6]



## ANNEXE 5: Substances pro-épileptogènes [4]

<p><b>Antidépresseurs</b> Fluoxétine et autres sérotoninergiques Maprotiline Imipramine Amitriptyline Doxépine Desipramine IMAO Bupropion</p> <p><b>Sels de lithium</b></p> <p><b>Antipsychotiques</b> Clozapine Phénothiazines Halopéridol, pipampérone, penfluridol</p> <p><b>Hypnotiques et tranquillisants</b> Benzodiazépines (sevrage) Barbituriques (sevrage) Méprobamate (sevrage)</p> <p><b>Flumazénil</b> (si intoxication aux BDZ)</p> <p><b>Antiépileptiques</b> Phénytoïne Carbamazépine Vigabatrin Gabapentine</p> <p><b>Antibiotiques</b> Pénicillines Isoniazide Méfloquine Norfloxacine Ciprofloxacine Acide nalidixique</p>	<p><b>Antiviraux</b> Zidovudine et autres antirétroviraux Aciclovir Ganciclovir Foscarnet</p> <p><b>Antinéoplasiques et immunosuppresseurs</b> Cyclosporine Ifosfamide Chlorambucil Busulfan</p> <p><b>Médicaments de l'appareil respiratoire</b> Théophylline et dérivés Vasoconstricteurs nasaux contenant de la Phénylpropanolamine</p> <p><b>Anesthésiques et analgésiques</b> Lidocaïne Naloxone</p> <p><b>Alcool</b> Sevrage alcoolique Intoxication alcoolique</p> <p><b>Stupéfiants</b> Cocaïne Amphétamines Codéine a fortes doses Héroïne</p>
---	---



## ANNEXE 6 : Guide prescripteur de la rétigabine [61]



Les autorités de santé de l'Union Européenne ont assorti la mise sur le marché du médicament TROBALT de certaines conditions. Le plan obligatoire de minimisation des risques en Belgique et au Luxembourg, dont cette information fait partie, est une mesure prise pour garantir une utilisation sûre et efficace du médicament TROBALT (version modifiée « RMA » 02/2014).

**Trobalt™**  
retigabine



▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire

## GUIDE DU MÉDECIN :

- **GUIDE DU MÉDECIN**
- **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

Ce matériel ne contient pas toutes les informations. Pour une information complète, lisez attentivement le RCP (en annexe) avant de prescrire TROBALT. Le texte complet et actualisé de ce RCP est disponible sur le site [www.afmps.be](http://www.afmps.be), rubrique «notices et RCP».

## **But de ce matériel (RMA ou Risk Minimisation Activities):**

Cette information fait partie du plan de gestion des risques en Belgique et au Luxembourg, qui met du matériel d'information à la disposition des professionnels de la santé (et des patients). Ces activités additionnelles de minimisation des risques ont pour but une utilisation sûre et efficace de TROBALT et doivent comporter les parties importantes suivantes :

- **Le Résumé des Caractéristiques du Produit**
- **Un guide du médecin pour la prescription, incluant les messages clés suivants:**
  - La nécessité d'informer les patients que TROBALT peut provoquer ou potentialiser les symptômes de rétention urinaire / vessie instable
  - La nécessité d'informer les patients sur les événements indésirables liés à la prolongation de l'intervalle QT
  - Une attention lors de l'utilisation de TROBALT chez les patients présentant une maladie cardiaque ou ceux prenant de façon concomitante des médicaments connus pour provoquer l'allongement du QT
  - Le besoin d'informer les patients que TROBALT peut entraîner un état confusionnel, des hallucinations, et troubles psychotiques et le besoin à se conformer à l'augmentation de la dose pour minimiser ces risques.
  - Le besoin d'informer les patients que TROBALT peut entraîner des modifications de la pigmentation des tissus oculaires, y compris de la rétine, et également de la peau, des lèvres et/ou des ongles ;
  - La nécessité d'examens ophtalmologiques complets incluant l'acuité visuelle, l'examen à la lampe à fente et le fond d'œil à l'initiation du traitement et au moins tous les 6 mois par la suite pendant la durée du traitement. Si un changement de pigmentation rétinienne ou des changements de la vision sont détectés, TROBALT doit être arrêté à moins qu'aucune autre option de traitement approprié ne soit disponible.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté.

## GUIDE DU MEDECIN

### INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES (à partir de 18 ans)

Trobalt est indiqué en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielle résistantes avec ou sans généralisation secondaire chez les patients épileptiques âgés de 18 ans et plus, lorsque les autres associations médicamenteuses appropriées se sont révélées inadéquates ou n'ont pas été tolérées.

### POSOLOGIE



**MESSAGE-CLE: Avant d'instaurer le traitement, dites au patient:**

**Qu'une augmentation trop rapide de la dose de retigabine peut augmenter le risque d'effets indésirables liés au système nerveux central, comprenant un état confusionnel, des hallucinations et des troubles psychotiques!**

**Veillez à compléter la posologie sur la carte patient !**

La dose de Trobalt doit être augmentée **progressivement** en fonction de la réponse de chaque patient afin d'optimiser la balance bénéfice risque.

- La dose maximale (totale) journalière en début de traitement est de 300 mg/jour (100 mg trois fois par jour).
- Puis, la dose journalière totale peut être augmentée de 150 mg maximum chaque semaine, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle du patient.
- Une dose entre 600 mg/jour et 1200 mg/jour est attendue comme dose d'entretien efficace.
- La dose maximale d'entretien est de 1200 mg/jour.
- Lors de l'arrêt du traitement avec Trobalt, la dose doit être diminuée progressivement.
- Chez les personnes âgées (> 65 ans), le traitement par Trobalt débute par 3 x 1 comprimé à 50 mg (dose journalière de 150 mg) la 1ère semaine. La dose totale journalière doit être augmentée de 150 mg maximum par semaine, selon la réponse individuelle et la tolérance du patient. Des posologies supérieures à 900 mg par jour ne sont pas recommandées.

Veillez-vous référer à la rubrique 4.2 du RCP ci-joint pour une information complète concernant la posologie.


## MODE D'ADMINISTRATION

Trobalt doit être pris par voie orale en 3 prises quotidiennes.

- Il peut être pris avec ou sans nourriture
- Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être croqués, écrasés ou coupés.

## MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI PARTICULIERES

Modifications de la pigmentation des yeux, de la peau, des lèvres ou des ongles

	<p><b><u>MESSAGES CLES :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b><u>Informer le patient avant le début du traitement: TROBALT peut entraîner des modifications de la pigmentation des tissus oculaires, y compris de la rétine, et également de la peau, des lèvres et/ou des ongles !</u></b></li> <li>○ <b><u>Il est nécessaire que le patient passe un examen ophtalmologique complet à l'initiation du traitement et au moins tous les 6 mois par la suite !</u></b></li> </ul>
---	---

Des modifications de la pigmentation (décoloration) des tissus oculaires, incluant la rétine ont été rapportées dans les études cliniques à long terme avec Trobalt, parfois mais pas toujours associées à des changements pigmentaires de la peau, des lèvres ou des ongles. Le pronostic à long terme de ces effets est actuellement inconnu, mais certains cas ont été associés à un trouble visuel.

Des modifications de la pigmentation (décoloration bleu-gris) de la peau, des lèvres ou des ongles ont été observées, généralement à des doses élevées et après plusieurs années de traitement.

- Il est recommandé d'effectuer **un examen ophtalmologique complet** (incluant l'acuité visuelle, l'examen à la lampe à fente et un fond d'œil) :
  - Chez tous les patients à l'instauration du traitement
  - Au moins tous les 6 mois par la suite pendant toute la durée du traitement.
- **Si un changement de pigmentation rétinienne ou des modifications de la vision** sont détectés, le traitement par Trobalt ne doit être poursuivi qu'après une réévaluation minutieuse du rapport bénéfices-risques. Trobalt doit être arrêté à moins qu'aucune autre option de traitement approprié ne soit disponible. Si le traitement est poursuivi, le patient doit être surveillé plus étroitement.
- **Si un changement de pigmentation de la peau, des lèvres ou des ongles** est détecté, le traitement par Trobalt doit être poursuivi uniquement après une réévaluation minutieuse du rapport bénéfices-risques.

**Questions éventuelles à propos du/au patient :**

- Votre patient présente-t-il une modification de sa vision ou un changement de couleur de la peau, des lèvres ou des ongles ?
- Votre patient a-t-il passé un examen ophtalmique tel que décrit ci-dessus ?

## Rétention urinaire

**MESSAGE CLE : Informer le patient avant le début du traitement:**

**TROBALT peut provoquer ou rendre possible une hésitation mictionnelle ou une rétention urinaire !**

- De la rétention urinaire (être absolument INCAPABLE d'uriner),
- de la dysurie (difficulté et/ou douleur pour uriner),
- et de l'hésitation urinaire (difficultés pour commencer la miction ; hésitation mictionnelle)

Ont été rapportées lors des essais cliniques contrôlés portant sur la retigabine ; celles-ci surviennent en général dans les 8 premières semaines du traitement (voir rubrique 4.8 du RCP ci-joint).

Trobalt doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent un risque de rétention urinaire.

**Questions éventuelles à propos du/au patient :**

- Votre patient présente-t-il des symptômes de rétention urinaire, tels qu'hésitation mictionnelle, faible jet urinaire ?
- Votre patient prend-il des médicaments pouvant provoquer de la rétention urinaire, par ex. des anticholinergiques [Atrovent (ipratropium), Spiriva (tiotropium)] ?
- Votre patient est-il capable de signaler de nouveaux symptômes relatifs à la rétention urinaire?

## Intervalle QT

**MESSAGE-CLE :**

- Une mise en garde en cas d'utilisation de TROBALT chez des patients souffrant d'une maladie cardiaque ou chez des patients prenant simultanément des médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QT !
- Avant de débiter le traitement, discutez avec le patient des effets indésirables en relation avec un allongement de l'intervalle QT !

Une étude d'électrophysiologie cardiaque menée sur des volontaires sains a montré que l'augmentation progressive de la dose de retigabine jusqu'à une dose maximale de 1.200 mg jour s'accompagnait d'un allongement de l'intervalle QT. Un allongement moyen de l'intervalle QT corrigé individuellement (QTcI) de 6,7 ms maximum (limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) unilatéral à 95% de 12,6 msec) a été observé dans les 3 heures suivant la prise.

La prudence est recommandée lors de la prescription de Trobalt à des patients

- 1) qui prennent des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT,
- 2) qui présentent un allongement de l'intervalle QT,

- 3) qui souffrent d'insuffisance cardiaque congestive,
- 4) qui présentent une hypertrophie ventriculaire,
- 5) qui présentent une hypokaliémie ou une hypomagnésémie,
- 6) et chez des patients âgés d'au moins 65 ans et qui commencent un traitement.

Chez ces patients, il est recommandé **d'effectuer un électrocardiogramme avant de commencer le traitement par Trobalt**. En outre, un ECG de contrôle sera réalisé après l'instauration du traitement et après avoir atteint la dose d'entretien chez les patients dont l'intervalle QTc de départ est >440 ms. Information supplémentaire : en cas d'intervalle QTc supérieur à 440 ms, la consultation d'un cardiologue est nécessaire avant de débiter le traitement !

**Questions éventuelles à propos du/au patient :**

- Votre patient a-t-il actuellement un problème cardiaque ou a-t-il des antécédents de maladie cardiaque ?
- Votre patient prend-il des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ?



**LISTE SUCCINCTE (NON-EXHAUSTIVE) de  
MÉDICAMENTS QUI ALLONGENT L'INTERVALLE QT**

NOMS DES SUBSTANCES	NOMS DE MARQUE (susceptibles d'être modifiés dans le futur)
<b>Antiarythmiques :</b>	
Amiodarone	Amiodarone, Cordarone
Disopyramide	Rythmodan
Flécaïnide	Apocard, Flecainide, Tambocor
Sotalol	Sotalex, Sotalol
<b>Médicaments agissant sur le système nerveux central : antidépresseurs/antiépileptiques/stimulant central</b>	
Amitriptyline	Redomex
Clomipramine	Anafranil
Dosulépine	Prothiaden
Doxépine	Sinequan
Imipramine	Tofranil
Maprotiline	Ludiomil
Nortriptyline	Nortrilen
Citalopram	Cipramil, Citalopram
Escitalopram	Spiralex
Atomoxétine	Strattera
<b>Médicaments agissant sur le système nerveux central : antipsychotiques (notamment)</b>	
Dropéridol	Dehydrobenzperidol
Halopéridol	Haldol
Pimozide	Orap

Sertindole	Serdolect
<b>Analgésiques :</b>	
Méthadone	Mephenon
<b>Antiémétiques :</b>	
Dompéridone	Domperidon(e), Domperitop, Motilium, Oproperidys, Touristil, Zilium
Ondansétron	Avessaron, Ondansetron, Zofran, Zofsetron
<b>Anti-infectueux :</b>	
Azithromycine	Azythromycine, Zitromax
Erythromycine	Acneryne, Benzadermine, Erycine, Erythrocline, Erythroforte, Inderm, Zineryt
Clarithromycine	Biclar, Heliclar, Maclar, Monoclarium, Clarithromycin(e)
Télithromycine	Ketek
Lévofloxacine	Levofloxacin(e), Tavanic
Moxifloxacine	Avelox, Kanavig, Proflox
Ofloxacine	Ofloxacine, Taravid, Trafloxal
Amphotéricine B	Abelcet, Ambisome
Chloroquine	Nivaquine
Artéméther + luméfantrine	Riamet
Artémimol + pipéraquline	Eurartesim

Pentamidine	Pentacarinat
Atazanavir	Reyataz
Lopinavir	Kaletra
Saquinavir	Invirase
<b>Antitumoraux :</b>	
Trioxyde d'arsenic	Trisenox
Dasatinib	Sprycel
Géfitinib	Iressa
Imatinib	Glivec
Lapatinib	Tyverb
Nilotinib	Tasigna
Pazopanib	Votrient
Sorafénib	Nexavar
Sunitinib	Sutent

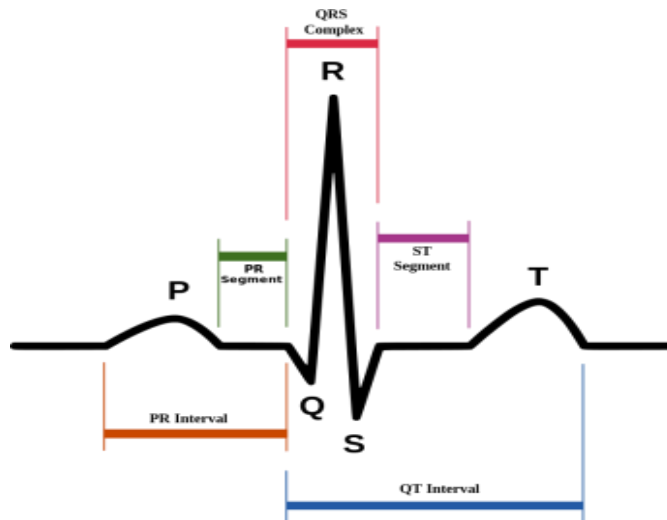
Le médecin doit disposer de la liste de (tous) les médicaments pris actuellement par le patient et tenir compte de l'utilisation future de médicaments (éviter les médicaments de la liste).

Les patients doivent signaler immédiatement à leur médecin chaque symptôme susceptible d'être lié à un allongement de l'intervalle QT (modification de l'activité électrique du cœur) comme par exemple :

- des palpitations
- une syncope
- des troubles du rythme cardiaque

Un allongement de l'intervalle QT peut entraîner des 'torsades de pointe', une fibrillation ventriculaire et une mort subite.

Représentation schématique de l'intervalle QT:



Troubles psychiques



**MESSAGE-CLE : Avant d'instaurer le traitement, dites au patient :**

**Qu'il doit se tenir au schéma de titration de la dose pour réduire au minimum le risque d'état confusionnel, d'hallucinations et de troubles psychotiques !**

Un état confusionnel, des troubles psychotiques et des hallucinations ont été rapportés lors d'essais cliniques contrôlés (voir rubrique 4.8 du RCP ci-joint: notamment "... une relation dose-effet a été retrouvée uniquement pour l'état confusionnel. "). Ces effets indésirables survenaient généralement dans les 8 premières semaines du traitement et ont fréquemment entraîné l'arrêt du traitement chez les patients concernés.

*Risque de suicide*

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés contre placebo portant sur des antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour Trobalt.

- ➔ Par conséquent les patients doivent être surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé.
- ➔ Il doit être recommandé aux patients (et leur personnel soignant) de demander un avis médical en cas de survenue de signes d'idées ou de comportements suicidaires.

Veillez-vous référer au RCP ci-joint pour plus obtenir l'information complète concernant :

- les mises en garde spéciales et les précautions d'emploi (rubrique 4.4 du RCP)
- les interactions avec les autres médicaments (rubrique 4.5 du RCP),



- la grossesse et l'allaitement (rubrique 4.6 du RCP),
- l'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (rubrique 4.7 du RCP), - les effets indésirables (rubrique 4.8 du RCP)

### **Notification d'effets indésirables**

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation de TROBALT :

**En Belgique** : au Centre Belge de pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain (CBPH) de l'AFMPS. La notification peut se faire en ligne via [www.fichejaune.be](http://www.fichejaune.be) ou à l'aide de la « fiche jaune papier » disponible via le Répertoire Commenté des Médicaments et trois fois par an via les Folia Pharmacotherapeutica. La fiche jaune peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – CBPH – Eurostation II – Place Victor Horta 40/40 – 1060 Bruxelles, par fax au numéro 02/524.80.01, ou encore par email à : [adversedrugreactions@afmps.be](mailto:adversedrugreactions@afmps.be).

**Au Luxembourg** : au Ministère de la Santé du Grand-Duché de Luxembourg (Division de la Pharmacie et des Médicaments au numéro de fax +35 2 24795615 ou par courrier postal) ou au Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine (au numéro de fax +33 3 83 27 60 ou [crpv@chu-nancy.fr](mailto:crpv@chu-nancy.fr)).

## CARTE PATIENT TROBALT

Pour une optimisation des conditions « RMA », en pratique, le médecin **doit remettre à chaque patient** une CARTE PATIENT TROBALT que celui-ci devra toujours porter sur lui (par ex. dans son portefeuille) et montrer à l'occasion de toute consultation médicale chez un praticien des soins de santé et qui n'est pas le médecin prescripteur (par ex. le personnel soignant qui dispense les premiers soins).

Cette CARTE PATIENT rappelle aux patients les risques principaux en relation avec leur sécurité :

- Modifications de la pigmentation des tissus oculaires, y compris de la rétine, et également de la peau, des lèvres et/ou des ongles
- Problèmes urinaires (problèmes de vidange de la vessie)
- Troubles du rythme cardiaque
- Idées d'automutilation ou de suicide
- Problèmes de santé mentale
- Les patients doivent se tenir au schéma de titration de la dose

*À compléter par le médecin, car celui-ci est propre à chaque patient*



**Compléter la CARTE PATIENT TROBALT pour chaque patient et la lui remettre**

## ANNEXE 7 : Lettre aux professionnels de santé [63]



INFORMATIONS  
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM



Lettre aux professionnels de santé

Le 25 juin 2013

**Information importante de Pharmacovigilance : Restrictions de l'utilisation de TROBALT® (retigabine) en raison des risques de modifications pigmentaires des tissus oculaires, incluant la rétine, ainsi que de la peau, des lèvres et/ou des ongles**

Information destinée aux neurologues (ville + hôpital), ophtalmologues (ville + hôpital) et dermatologues (ville + hôpital)

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence européenne du médicament et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), les laboratoires GSK souhaitent vous informer de la restriction de l'indication de Trobalt® (retigabine) suite à des cas rapportés de modifications pigmentaires et vous fournir des recommandations en termes de surveillance supplémentaire.

**Résumé:**

- Trobalt® doit désormais être uniquement utilisé en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles résistantes avec ou sans généralisation secondaire chez les patients épileptiques âgés de 18 ans et plus, lorsque les autres associations médicamenteuses se sont révélées inadéquates ou n'ont pas été tolérées.
- Les modifications pigmentaires (décoloration) des tissus oculaires, incluant la rétine, ont été rapportées dans les études cliniques au long cours avec la retigabine.
- Des décolorations bleu-gris des ongles, lèvres et/ou de la peau ont également été observées dans ces études.
- Les patients en cours de traitement devront être examinés lors d'une consultation de routine (non urgente). Le rapport bénéfice/risque du traitement par Trobalt® devra être réévalué et les patients devront être informés du risque de ces modifications pigmentaires lors de l'utilisation au long cours du traitement.
- Un examen ophtalmologique complet (incluant un test d'acuité visuelle, un examen à la lampe à fente et un fond d'œil) devra être effectué à l'initiation du traitement et par la suite au moins tous les six mois pendant la durée du traitement. Les patients en cours de traitement devront avoir un rendez-vous planifié pour un examen ophtalmologique.

- Si des modifications de la pigmentation rétinienne ou de la vision sont détectées, le traitement par Trobalt® ne devra être poursuivi qu'après une réévaluation approfondie du rapport bénéfice/risque. De même, chez les patients qui ont développé une décoloration des ongles, des lèvres ou de la peau, le traitement par Trobalt® ne devra être poursuivi qu'après une réévaluation approfondie du rapport bénéfice/risque.

### **Informations complémentaires**

Trobalt® est désormais indiqué uniquement en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles résistantes avec ou sans généralisation secondaire chez les patients épileptiques âgés de 18 ans et plus, lorsque les autres associations médicamenteuses se sont révélées inadéquates ou n'ont pas été tolérées.

Parmi les patients traités par retigabine dans 2 études cliniques au long cours et dans le programme d'accès précoce, 55 ont eu un examen oculaire à la date du 2 mai 2013. L'évaluation avant l'initiation du traitement n'a pas été réalisée dans ces études. Vingt et un cas de modifications pigmentaires (décoloration) des tissus oculaires, dont 15 cas incluant la rétine, ont été rapportés. Cinq patients avaient une acuité visuelle inférieure à 20/20. Un de ces patients avait une acuité visuelle de 20/160 à un œil tandis que les 4 autres patients avaient une acuité visuelle comprise entre 20/25 et 20/40 à un œil ou aux deux yeux.

Des anomalies légères des tests électrophysiologiques de la rétine ont été retrouvées chez 2 autres patients dont l'acuité visuelle était rapportée comme normale. Chez l'un de ces patients, une réduction généralisée du champ visuel des 2 yeux sur l'échelle visuelle de Humphrey a également été notée.

A la date du 02 mai 2013, 51 cas d'effets liés à une décoloration/pigmentation des ongles, lèvres et/ou de la peau suite à un traitement par retigabine ont été rapportés dans les deux études cliniques au long cours et dans le programme d'accès précoce. Ces effets sont en général apparus après une exposition au long cours à la retigabine avec un délai moyen de survenue de 4,4 ans (allant de 4 mois à 6,7 ans) (à noter que le délai de survenue se base sur la date à laquelle la décoloration a été rapportée pour la première fois ; dans certains cas, le patient aurait présenté le ou les effets avant de les rapporter à l'investigateur). Il n'y aurait pas de lien avec l'âge ou le sexe. Les effets ont tendance à survenir à des doses élevées, le plus souvent à une dose supérieure ou égale à 900mg/jour.

Les modifications décrites ci-dessus ont été observées chez une forte proportion de patients qui étaient toujours sous traitement dans les études à long terme. Environ un tiers des patients examinés à ce jour a développé des modifications pigmentaires de la rétine. La cause, l'histoire naturelle et le pronostic à long terme de ces effets sont à ce jour inconnus et des investigations complémentaires sont en cours.

Les cas de modifications de pigmentation / décoloration sont considérés comme des effets indésirables très fréquents ( $\geq 1/10$ ) après un traitement prolongé par retigabine.

Le RCP et la notice de Trobalt<sup>®</sup> sont en cours de révision afin de modifier l'indication et d'inclure une information sur ces risques.

### **Déclaration des cas de pharmacovigilance :**

Ce médicament est inscrit sur la liste des médicaments faisant l'objet d'une surveillance renforcée. Ceci devrait permettre l'identification rapide de nouvelles informations relatives à sa sécurité d'emploi.

Nous vous rappelons que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent (coordonnées sur le site Internet de l'ANSM : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) ou dans les premières pages du Dictionnaire Vidal).

### **Information médicale :**

Pour toute question ou information complémentaire, nous vous prions de bien vouloir contacter le Département d'Information et d'Accueil Médical (DIAM) des laboratoires GSK.  
Tél : 01 39 17 84 44 - Fax 01 39 17 84 45 - e-mail :

[diam@gsk.com](mailto:diam@gsk.com).



Dr Soizic Courcier  
Directeur Médical et Affaires Réglementaires  
GSK

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>

## ANNEXE 8 : Plan de Gestion du Risque Européen [65]

### Plan de pharmacovigilance

Il comprend les études et analyses suivantes :

- Étude prospective épidémiologique sur la rétention urinaire suivant une exposition à TROBALT, à partir d'une base de données US sur les patients épileptiques traités.
- Registres grossesses : Nord-Américain et Européen.
- Etude sur une augmentation des doses de manière plus flexible (afin d'obtenir une réponse et une tolérance optimale) : **étude RGB113905** qui a évalué TROBALT à libération immédiate en association à des monothérapies chez des adultes avec des crises partielles traités par un schéma posologique flexible.
- Etude RTG116158 pour évaluer les effets de la rétigabine ajoutée à des traitements antiépileptiques existants sur la fonction vésicale chez des patients présentant une épilepsie partielle.
  
- Etude RTG113284 pour évaluer la pharmacocinétique et la tolérance de rétigabine en association chez des sujets âgés de 12 à 18 ans présentant une épilepsie partielle ou un syndrome de Lennox-Gastaut : suspendue.
- Etude RTG113388 de suivi de la tolérance long-terme de rétigabine dans la population pédiatrique (>12 ans) présentant une épilepsie partielle ou un syndrome de Lennox-Gastaut. : suspendue.
  
- Enquête européenne réalisée chez des patients et des prescripteurs sur leur compréhension des risques associés à TROBALT (évaluation du guide prescripteur)

### Les activités de minimisation

Elles comprennent :

- Des activités de routine : RCP, notice, conditionnements spécifiques pour l'initiation du traitement afin de réduire le risque de troubles neuropsychiatriques et d'optimiser l'observance.
- Des activités additionnelles de minimisation du risque avec un matériel éducatif. Un guide d'information est destiné aux prescripteurs afin de les sensibiliser sur les risques importants à prendre en compte et à discuter avec leurs patients.

Ce guide comprend les messages suivants :

- Le besoin de se conformer à l'augmentation progressive de la dose en début de traitement pour minimiser le risque d'effets indésirables.
- Le risque de provoquer ou potentialiser les symptômes de rétention urinaire.
- Le risque d'allongement de l'intervalle QT et la prudence nécessaire chez les patients présentant une maladie cardiaque ou ceux prenant de façon concomitante des médicaments connus pour provoquer l'allongement du QT.
- Le risque de survenue de modification pigmentaire des tissus oculaires, y compris de la rétine, et également de la peau, des lèvres et/ou des ongles.
- La nécessité d'exams ophtalmologiques complets incluant l'acuité visuelle, l'examen à la lampe à fente et le fond d'œil à l'initiation du traitement et au moins tous les 6 mois par la suite pendant la durée du traitement. Si un changement de pigmentation rétinienne ou des changements de la vision sont détectés, TROBALT doit être arrêté à moins qu'aucune autre option de traitement approprié ne soit disponible.

**ROUSTAI Sarah – Place de la rétigabine (TROBALT) dans la stratégie thérapeutique de l'épilepsie chez l'adulte**

166 feuilles, 5 illustrations, 0 graphiques, 15 tableaux, 30 cm.- Thèse : Neurologie ; Rennes 1; 2015 ; N° .

**Résumé français :**

La thèse traite de la place de la rétigabine dans la stratégie thérapeutique de l'épilepsie chez l'adulte.

Le mécanisme d'action unique de cette molécule, ainsi que tous les effets indésirables, sont présentés.

Cette molécule a subi une rectification de l'autorisation sur le marché en 2013 à cause de modifications pigmentaires au niveau de différents tissus.

Cela a également conduit à une modification de l'indication de l'antiépileptique et à de diverses recommandations pour les prescripteurs.

La rétigabine est donc un antiépileptique utilisé en dernière intention, en association à un autre antiépileptique, chez l'adulte, en cas d'épilepsie partielle pharmacorésistante.

**Rubrique de classement :** NEUROLOGIE

**Mots-clés :**

rétigabine, Trobalt, épilepsie

**Mots-clés anglais MeSH :**

Rétigabin, Trobalt, seizures, epilepsy

Président : Madame Michèle DAVID

Assesseurs : Monsieur Arnaud BIRABEN

Madame Caroline ANINAT

**JURY :**

Madame Nicole RIVIER