Traitement antiépileptique de l'enfant

Alexandre N. Datta, Bâle
Traduction: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

Avec une prévalence de 0.5–1%, l'épilepsie est une des maladies chroniques les plus fréquentes de l'enfance. Une crise épileptique se définit par l'apparition de signes et/ou de symptômes transitoires en lien avec une activité neuronale anormale excessive ou synchrone. Le terme d'épilepsie implique une dysfonction cérébrale caractérisée par une prédisposition durable à générer des crises épileptiques et par leurs répercussions neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales. Il suffit donc, dans certaines situations et contrairement aux définitions antérieures, de présenter une crise épileptique pour évoquer le diagnostic d'épilepsie[46].
Un traitement antiépileptique n'est en général envisagé qu'en cas de convulsions répétées. Chez l'enfant, comme chez l'adulte, il s'agit en principe d'un traitement médicamenteux; mais le traitement antiépileptique englobe aussi des mesures diététiques (notamment le régime cétogène), la neurostimulation (du nerf vague p.ex.) ou la chirurgie.

Pharmacodynamique – Pharmacocinétique (modifié d'après[1])

Afin de comprendre le traitement antiépileptique chez l'enfant et pouvoir le différencier du traitement de l'adulte, il faut préciser quelques bases pharmacologiques.
La pharmacodynamique décrit l'efficacité d'un médicament dans l'organe cible; la pharmacocinétique comprend l'absorption, la distribution et l'élimination d'un médicament; l'élimination à son tour englobe le métabolisme et l'excrétion.
Lors d'une prise orale, l'absorption dépend typiquement de la liposolubilité d'une substance et de la durée de contact avec la paroi intestinale, qui varie selon l'âge. L'absorption d'un médicament est aussi modifiée (accélérée) par la prise simultanée de nourriture. Afin d'obtenir une résorption et donc un effet plus rapide, surtout des médicaments destinés à couper une crise, on a recours à l'administration rectale ou nasale.
La distribution dépend de la lipo- ou hydrosolubilité du médicament, de la teneur en graisse du corps, mais aussi de la fixation aux protéines (albumine notamment) plasmatiques.
Le métabolisme (la biotransformation) d'un médicament a lieu dans le foie; il est ensuite éliminé par les reins. La biotransformation se compose d'une phase I de bioactivation par le système enzymatique de la cytochrome C oxydase P450 et d'une phase II de détoxification. La plupart des médicaments sont oxydés, dans le foie, en un métabolite actif par le système enzymatique du cytochrome P450. Il existe une grande variété de systèmes enzymatiques, avec pour conséquence que les médicaments peuvent agir, à dosage égal, plus ou moins intensément et longtemps. Par ailleurs certaines substances ne sont que peu métabolisées dans le foie et sont éliminées presque inchangées par le rein (p.ex. vigabatrine), alors que d'autres sont entièrement dégradées dans le foie (p.ex. benzodiazépines, carbamazépine et valproate).
On parle de *steady state* lorsque l'absorption et l'élimination sont en équilibre: la concentration plasmatique est alors constante pendant l'intervalle entre deux doses. À noter que cet état n'est atteint qu'au bout de cinq demi-vies. De même il faut cinq demi-vies jusqu'à ce que le médicament soit entièrement éliminé après l'arrêt du traitement. En pharmacologie la fixation aux protéines est importante: elle indique le pourcentage de médicament fixé aux protéines (surtout albumine) plasmatiques. Le valproate, les benzodiazépines et la carbamazépine sont des antiépileptiques avec une forte fixation aux protéines. Mais c'est la partie libre (non fixée aux protéines) qui est efficace et qui est modifiée par des substances entrant en compétition au niveau de la fixation aux protéines. Une diminution du pourcentage de principe actif fixé aux protéines a pour conséquence une augmentation de la diffusion dans les tissus et donc un risque accru de toxicité.
La clearance définit la fraction plasmatique éliminée sur une durée déterminée.
Le taux plasmatique d'un médicament reflète la combinaison de toutes ces variables pharmacocinétiques. La partie libre, non fixée aux protéines plasmatiques se trouve alors en équilibre avec le compartiment extracellulaire.

Particularités de la pharmacodynamique et -cinétique pendant l'enfance (modifié d'après[1])

La pharmacothérapie de l'enfant épileptique se distingue par de nombreux aspects du traitement de l'épileptique adulte.
La pharmacodynamique montre des caractéristiques dépendantes de l'âge. À dose égale l'efficacité d'un médicament présente, de ce fait, des différences qualitatives et quantitatives en fonction de l'âge. Pendant la période néonatale p.ex. le passage gastrique est ralenti, le péristaltisme irrégulier et la clearance retardée. En outre la partie liée aux protéines est moindre, la fraction diffusant dans les tissus donc plus élevée. L'enfant plus âgé et l'adolescent nécessitent des dosages plus élevés que l'adulte, le métabolisme étant accéléré et la clearance augmentée. Par ailleurs l'absorption est plus importante, le temps de passage dans l'intestin raccourci et la surface absorbante plus petite. Cela entraîne des variations plus amples des taux plasmatiques. L'absorption des formes retard n'est souvent pas complète et peut être entravée par les produits laitiers p.ex.

Mécanismes du traitement antiépileptique (modifié d'après[1])

Les mécanismes d'action des antiépileptiques se situent schématiquement aux niveaux suivants *(fig.1 et tabl. 1)*.

a. Ils agissent sur les canaux ioniques et modulent ainsi les canaux à sodium ou à potassium voltage-dépendants ou bloquent des canaux calciques voltage-dépendants du type T et L.
b. Ils modulent les récepteurs des neurotransmetteurs en renforçant l'inhibition GABAergique ou en réduisant les effets excitateurs du glutamate à travers les récepteurs NMDA. Dans ce contexte peuvent être influencés aussi des récepteurs AMPA ou kaïnate.
c. Ils retardent le métabolisme des neurotransmetteurs, en inhibant p.ex. l'activité de l'anhydrase carbonique.

Un même antiépileptique peut agir à plusieurs des trois niveaux mentionnés ou moduler plusieurs canaux simultanément *(fig. 1 et tabl. 1)*. Un système neurotransmetteur peut de son côté être modulé de différentes façons. Ainsi l'amplification de l'ouverture du canal à chlore (p.ex. par le phénobarbital) peut renforcer le système inhibiteur GABA;

cet effet inhibiteur sera obtenu aussi par un accroissement de la fréquence d'ouverture des canaux chlorure (p.ex. par les benzodiazépines), par une augmentation de la concentration du GABA suite au blocage de sa dégradation (p.ex. par la vigabatrine) ou par l'inhibition de la fixation du GABA dans la fente présynaptique (p.ex. par la tagabine).

Objectifs du traitement antiépileptique

Dans un premier temps le but du traitement antiépileptique est toujours la suppression des convulsions. Un objectif ultérieur de la pharmacothérapie de l'enfant épileptique est d'éviter l'effet épileptogène de l'activité électrique anormale; des modifications neuronales peuvent générer, à terme, des foyers épileptiques secondaires, déclencher des crises épileptiques et, par neuromodulation synaptique, induire une «épileptogénisation» de parties jusqu'à là saines du cerveau («kindling» ou «embrasement»)[47]. Le but du traitement antiépileptique est donc aussi d'empêcher une chronicisation de l'épilepsie. Le modèle animal a permis de constater un effet freinant sur l'épileptogénèse de substances comme le valproate, la lamotrigine, le lévétiracétam et le topiramate[2], ce qui n'a pourtant pas été confirmé chez l'enfant. Un troisième objectif du traitement antiépileptique est d'éviter des séquelles neurologiques ictogènes et d'obtenir ainsi une neuroprotection. L'intention générale est d'éviter les retards du développement et les déficits cognitifs pouvant apparaître suite à des crises fréquentes ou prolongées ou à une activité épileptique intense surtout pendant le sommeil, avec altération de la récupération nocturne. L'effet neuroprotecteur a été prouvé chez l'animal pour la lamotrigine, le lévétiracétam, le topiramate et le zonisamide[3]. Il est par contre difficile d'en apporter la preuve chez l'enfant.

Comment devrait se présenter une pharmacothérapie rationnelle chez l'enfant? Idéalement on devrait disposer d'une bonne compréhension des mécanismes physiopathologiques, d'une classification aussi précise que possible du syndrome épileptique et d'une connaissance solide des propriétés des antiépileptiques. Ceci permettrait, chez un enfant avec un syndrome clairement défini ou une mutation génétique prouvée, de choisir le médicament ayant l'effet souhaité sur le mécanisme physiopathologique impliqué. Dans la pratique quotidienne la situation n'est pourtant pas aussi idéale, le choix de l'antiépileptique se base donc souvent sur l'expérience personnelle et les études disponibles. Malgré cela il est toujours possible qu'un enfant ne réagisse pas au médicament choisi ou qu'il nécessite des doses inhabituellement basses ou élevées.

Résistance au traitement

Il est possible de traiter avec succès les deux tiers (63%) des patients épileptiques. Actuellement on trouve sur le marché plus de 40 antiépileptiques. La proportion d'épilepsies réfractaires au traitement n'a pas diminué avec la nouvelle génération d'antiépileptiques. Ceux-ci sont par contre souvent mieux tolérés et montrent moins d'interactions potentielles avec les autres molécules.

Chez 47% des patients on obtient une suppression des crises avec le premier antiépileptique choisi, chez 14% avec le 2ème ou 3ème, et 3% n'auront plus de crises grâce à une combinaison de médicaments[4]. Il est donc incontestable que le premier antiépileptique, à condition d'avoir été choisi correctement, sera toujours le plus efficace. On considère actuellement une épilepsie réfractaire lorsque 2 médicaments bien tolérés et correctement choisis ne suppriment pas les crises[5), 6]. Il est généralement admis qu'environ 15–20% de tous les enfants souffrant d'une épilepsie sont réellement résistants à la pharmacothérapie[7].

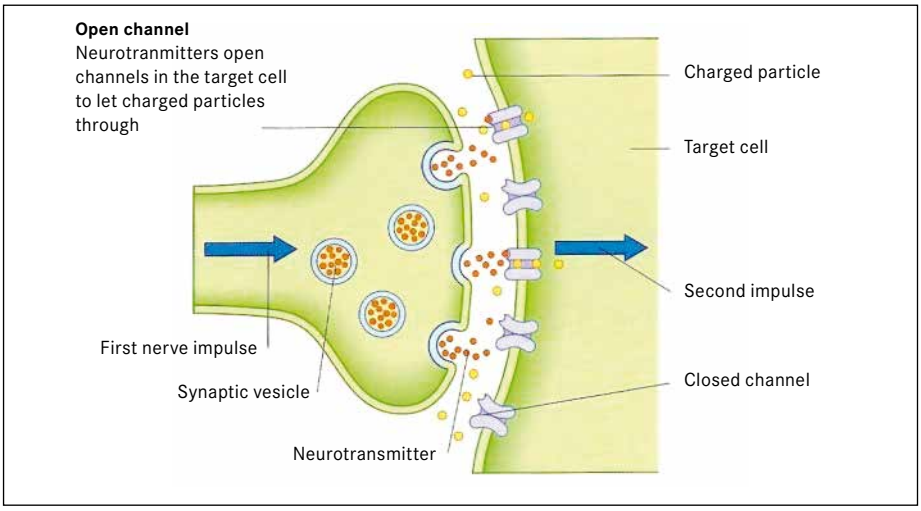

Figure 1: Mécanismes d'action des antiépileptiques
(image de l' Encyclopedia of Science, The world of David Darling, 2013)

Principes du traitement antiépileptique

Lorsqu'on décide d'instaurer un traitement antiépileptique chez un enfant, la monothérapie est en principe l'objectif primaire.

Outre les antiépileptiques de la première génération, tels le phénobarbital, la phénytoïne, le valproate, et la carbamazépine, il existe un grand nombre d'antiépileptiques plus récents qui présentent potentiellement une meilleure tolérance et moins d'interactions mais dont l'efficacité n'est pas significativement supérieure à celle des produits plus anciens. La discussion des avantages et désavantages de tous les antiépileptiques dépasserait l'objectif de cet article.

Sur la base d'études contrôlées et en simplifiant, on peut retenir les principes suivants: pour les **épilepsies focales**, où l'on connaît ou du moins suppose une étiologie structurelle, la carbamazépine a longtemps été considérée comme le médicament de premier choix. Dans l'étude SANAD, qui compare l'efficacité, la tolérance et l'effet sur la qualité de vie des antiépileptiques carbamazépine, gabapentine, lamotrigine, oxcarbazépine et topiramate pour le traitement d'épilepsies focales avec une étiologie structurelle prouvée ou supposée, la lamotrigine s'est avérée supérieure aux autres[9]. L'étude KOSMET, qui compare l'efficacité du lévétiracétam, de la carbamazépine et du valproate, n'a pas mis en évidence de différence significative entre les trois médicaments; néanmoins le temps jusqu'à l'apparition de la première crise sous traitement a été significativement plus long pour la carbamazépine et le valproate comparé au lévétiracétam[10]. Outre la carbamazépine, l'oxcarbazépine et la lamotrigine, sont considérés comme des médicaments de premier choix aussi les antiépileptiques lévétiracétam, zosinamide, topiramate et gabapentine. Les données concernant les substances plus récentes font encore défaut. Le léviracétam s'est révélé efficace et bien toléré comme

antiépileptique add-on pour le traitement des épilepsies focales à l'âge pédiatrique[8].
Dans 3–10 % des cas la prise de carbamazépine est suivie de réactions d'hypersensibilité qui se manifestent cliniquement par un éventail de réactions, allant d'un simple érythème à des réactions potentiellement létales comme le syndrome de Steven-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse. HLA-A* 31:01 est associé de manière significative au syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse et à l'exanthème maculo-papuleux et HLA-B* 15:02 au syndrome de Steven-Johnson induits par la carbamazépine[50].
Pour les **épilepsies généralisées** le valproate reste en général le médicament de premier choix[11]. La lamotrigine et le lévétiracétam

Antiépileptiques anciens	Probables mécanismes principaux
Barbituriques	Renforcement de l'inhibition GABAergique du complexe benzodiazépine-récepteur GABA de type A Blocage du récepteur du glutamate (AMPA/kaïnate)
Benzodiazépines	Renforcement de la transmission GABAergique
Carbamazépine	Blocage des canaux sodiques voltage-dépendants
Ethosuximide	Blocage des canaux calciques voltage-dépendants du type T
Methsuximide	Blocage des canaux sodiques voltage-dépendants Blocage des canaux calciques voltage-dépendants du type T
Phénytoïne	Blocage des canaux sodiques voltage-dépendants
Sultiam	Blocage de l'anhydrase carbonique Renforcement du système inhibiteur GABA Diminution du flux de calcium dans les cellules
Valproate	Blocage des canaux sodiques voltage-dépendants Renforcement de la transmission GABAergique Blocage des canaux calciques voltage-dépendants du type T
Antiépileptiques récents	
Felbamate	Blocage des canaux sodiques voltage-dépendants Blocage de l'excitation glutamate-dépendante Blocage des canaux calciques voltage-dépendants du type L
Gabapentine	Renforcement de la transmission GABAergique Blocage de la synthèse de glutamate Blocage des canaux calciques voltage-dépendants du type L
Lacosamide	Blocage des canaux sodiques voltage-dépendants Module la collapsin response mediator proteine 2
Lamotrigine	Blocage des canaux sodiques voltage-dépendants Blocage des canaux calciques voltage-dépendants du type L
Lévétiracétam	Module la protéine SV2A des vésicules synaptiques Blocage des canaux calciques du type N
Oxcarbazépine	Blocage des canaux sodiques voltage-dépendants
Pérampanel	Antagoniste selectif, non compétitif du récepteur AMPA
Rufinamide	Modulation des canaux sodiques, allonge l'état inactif
Stiripentol	Agoniste du recepteur GABA, renforce la transmission de GABA
Tiagabine	Blocage de la recapture du GABA dans les neurones et la glia
Topiramate	Blocage des canaux sodiques voltage-dépendants Blocage des canaux calciques voltage-dépendants du type L Blocage de l'excitation glutamate-dépendante Renforcement de la transmission GABAergique Blocage de l'anhydrase carbonique
Vigabatrine	Blocage irréversible de la GABA-transaminase
Zonisamide	Blocage des canaux sodiques voltage-dépendants Blocage des canaux calciques voltage-dépendants du type T Renforcement de l'inhibition GABAergique Blocage de l'excitation glutamate-dépendante Inhibition faible de l'anhydrase carbonique

Tableau 1: Mécanismes d'action principaux des antiépileptiques (modifié d'après[1])

sont certainement de très bonnes alternatives. La lamotrigine s'avère intéressante surtout chez les femmes en âge de procréer, mais peut exacerber des myoclonies. Dans l'étude SANAD le valproate, la lamotrigine et le topiramate se sont avérés être les médicaments les plus efficaces[9].

Il faut évidemment mentionner aussi les médicaments avec un spectre d'action plus restreint, comme la vigabatrine pour le traitement des **spasmes infantiles** et l'éthosuximide pour l'**épilepsie de type absence**[48]. Certains médicaments orphelins, dont les indications sont très limitées, seront discutés dans les chapitres suivants, traitant des syndromes épileptiques.

Antiépileptiques pendant la période néonatale

L'incidence des convulsions accuse un pic maximal pendant la période néonatale. L'étiologie des crises à cet âge est, dans la plupart des cas, structurelle/métabolique (symptomatique selon l'ancienne nomenclature): on trouve une encéphalopathie hypoxique-ischémique à l'origine de 42% des convulsions néonatales; les malformations, infarctus cérébraux, troubles électrolytiques, infections, l'hypoglycémie, les troubles métaboliques et l'abus de drogues par la mère peuvent être à l'origine de convulsions. Les syndromes épileptiques sont par contre relativement rares chez le nouveau-né: les convulsions néonatales bénignes *(fifth day fits)* et les convulsions néonatales bénignes familiales font partie des formes dites bénignes, alors que les encéphalopathies néonatales sévères se manifestent sous forme d'encéphalopathie myoclonique précoce ou d'encéphalopathie épileptique infantile, qui partagent la caractéristique de montrer un tracé de *«suppression-burst»* à l'EEG (syndrome de Ohtahara) *(fig. 2)*.

Les anomalies à l'EEG et les signes cliniques ne sont pas toujours combinés à cet âge *(uncoupling*, dissociation électro-clinique), ce qui rend leur détection difficile.

Les études sont très limitées chez le nouveau-né à terme et les prématurés. Il s'agit, à cet âge tout particulièrement, de mettre dans la balance d'une part l'effet négatif des crises sur le développement et d'autre part les effets indésirables potentiels des antiépileptiques. Les antiépileptiques traditionnels utilisent l'effet inhibiteur du GABA, le blocage du glutamate ou des modifications des canaux ioniques; or il a été démontré chez le rat nouveau-né que le blocage des récepteurs du glutamate ou l'activation des récepteurs GABA ont un effet neuro-dégénératif par apoptose cellulaire[12]. En outre les récepteurs GABA du rat peuvent avoir, à cet âge, un effet excitant et non pas inhibant[13], ce qui remet en cause l'utilisation de ces médicaments chez le nouveau-né.

Lors de crises néonatales on peut conseiller la conduite suivante pour exclure d'éventuels troubles métaboliques et pour le traitement (adapté d'après[14]):

Conduite proposée

Exclusion d'un **trouble électrolytique** (hypo-/hypernatrémie, hypokaliémie, hypocalcémie, hypomagnésémie) ou d'une **hypoglycémie**

Médicaments

(tous off-label chez le nouveau-né)

1. Phénobarbital 20 mg/kg i.v., puis 5 mg/kg/j p.o.
2. Lévétiracétam: 20–40 mg/kg i.v., puis p.o.
3. Phénytoïne 20 mg/kg i.v., puis 5 mg/kg/j p.o.
4. Midazolam i.v. bolus + perfusion continue
5. Autres: Lidocaïne i.v./p.o. et topiramate p.o.

Exclusion d'**épilepsies vitamino-dépendantes** du nouveau-né (modifié d'après[14]):

1. Pyridoxine 100 mg i.v. (3 jours), puis év. p.o.
2. Phosphate de pyridoxal 15–30 mg/kg p.o.
3. Acide folique 2–5 mg/kg p.o.
4. L-sérine 400–500 mg/kg p.o. en 4–6 doses
5. Biotine 10–50 mg/jour p.o.

Exclusion d'un déficit de la biosynthèse de la créatine et de GLUT-1 (traitement possible, mais manifestation en général plus tardive)

Médicaments possibles pour nouveau-nés et prématurés

- Phénobarbital (Painter, 1999)
- Midazolam (Castro et al, 2005)
- Lévétiracétam (Ramantami et al, 2011)
- Lidocaïne (Lundquist et al, 2013)
- Phénytoïne (Painter et al, 1999)
- Topiramate (Filippi et al, 2009)
- Bumétanide (Clark et al, 2006)

Traitement médicamenteux de syndromes épileptiques spécifiques, du nourrisson à l'adolescent – un choix

Dans ce chapitre nous présentons une sélection de syndromes épileptiques rares et au décours défavorable et les possibilités de traitement. Pour ces syndromes les combinaisons de médicaments se sont avérées plus efficaces dans notre expérience, confirmée en partie par des études.

Spasmes infantiles ou syndrome de West

Les spasmes infantiles (ou syndrome de West) sont la forme la plus fréquente d'encéphalopathie épileptique de l'enfance. Elle apparaît entre l'âge de 3 et 8 mois et présente trois caractéristiques: une convulsion myoclonique subite d'une durée de moins de 2 secondes, suivie d'une contraction tonique de 2–10 secondes, un fléchissement de la tête alors que le torse, les bras et les jambes se tendent en avant (au ralenti ce mouvement est semblable au salut oriental *(salaam)*). L'EEG montre une hypsarythmie *(fig. 3 et 4)*, marquée particulièrement pendant le sommeil. Souvent l'apparition des spasmes est associée à une stagnation du développement.

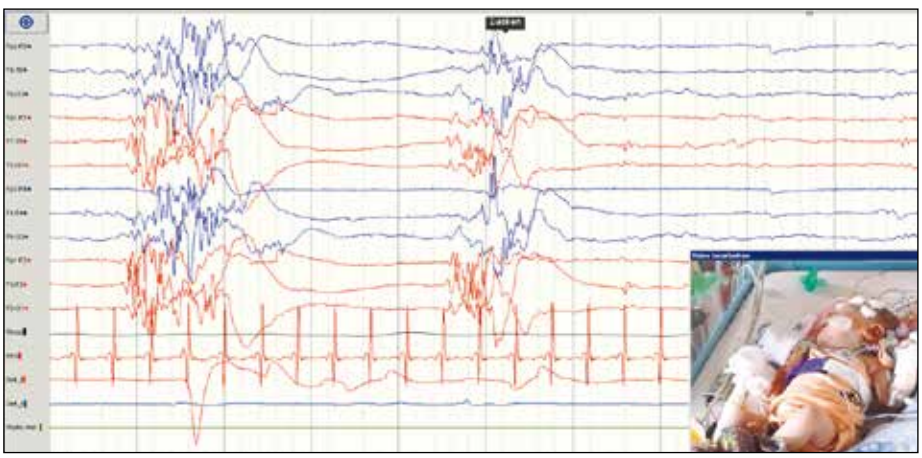

Figure 2: EEG d'un nouveau-né avec encéphalopathie myoclonique précoce et tracé de suppression-burst.

L'étiologie du syndrome de West est, pour la plupart des cas, structurelle ou métabolique; dans 25 % des cas seulement la cause n'est pas élucidée. Rarement on rencontre des cas familiaux. L'évolution des formes structurelles et métaboliques est moins favorable que celle des formes dont l'étiologie n'est pas connue. Dès 1958 les spasmes infantiles ont été traités par ACTH[15]. La vigabatrine, la prednisolone ou l'hydrocortisone représentent une alternative. S'avèrent efficaces aussi les antiépileptiques plus «classiques» (valproate, sultiame, lévétiracétam, topiramate, lamotrigine, zonisamide) et le régime cétogène.

Les études actuellement disponibles montrent que l'hypsarythmie disparaît plus rapidement sous traitement hormonal que sous vigabatrine mais que l'issue du traitement ne diffère pas[16), 17), 18)]. Il est pourtant possible que la réponse plus rapide au traitement, en supprimant l'hypsarythmie, ait un effet positif sur l'évolution cognitive, puisque le diagnostic et le traitement précoce ont également un effet favorable sur le devenir cognitif[19)].

Plusieurs options sont envisagées concernant la durée du traitement, il n'existe donc actuellement pas d'approche uniforme. Alors que certains centres commencent de manière classique par la vigabatrine, pour ensuite passer aux stéroïdes, puis à l'ACTH en cas de réponse insuffisante, d'autres débutent directement avec les stéroïdes.

Nous renonçons pour cette raison à formuler des recommandations.

Syndrome de Dravet

Le syndrome de Dravet, nommé autrefois épilepsie myoclonique sévère du nourrisson, fut initialement décrit en 1978, puis de manière détaillée en 1982 par Charlotte Dravet[20)]. Les enfants avec un syndrome de Dravet manifestent pendant la première année de vie des crises généralement déclenchées par la fièvre, souvent sous forme de convulsions cloniques, unilatérales et prolongées. Plus tard apparaissent des convulsions sans fièvre, focales ou généralisées, ainsi que des absences atypiques et des myoclonies massives. Les patients sont réfractaires au traitement, développent une démarche ataxique, leur développement langagier stagne et des troubles du comportement apparaissent aussi. La plupart des patients présentent une mutation dans la région du gène SCN1A du canal sodique. Chez les filles, souvent moins atteintes, on peut trouver, en l'absence de la mutation SCN1A, une mutation PCDH19. De rares cas de mutation GABRG2 et SCN1B[21)] sont en outre décrits.

Le traitement s'avère en général difficile et consiste classiquement en une combinaison de valproate, stiripentol et clobazam qui s'est montrée efficace dans un certain nombre de cas[22)]. Le stiripentol est admis, en tant que médicament orphelin, pour le traitement du syndrome de Dravet et agit comme modulateur des récepteurs GABA et inducteur enzymatique du cytochrome P450[22)]. De même sont souvent utilisés le lévétiracétam et le topiramate. Les bromides faisaient partie, pendant de nombreuses années, du traitement standard des enfants atteints d'un syndrome de Dravet mais sont moins utilisés de nos jours. Souvent le régime cétogène est associé avec de bons succès aux traitements mentionnés. L'application d'un stimulateur du nerf vague *(fig. 5)* peut réduire les crises et améliorer la vigilance. La lamotrigine, la carbamazépine, la vigabatrine et la phénytoïne sont contre-indiqués pour cette forme d'épilepsie[23)].

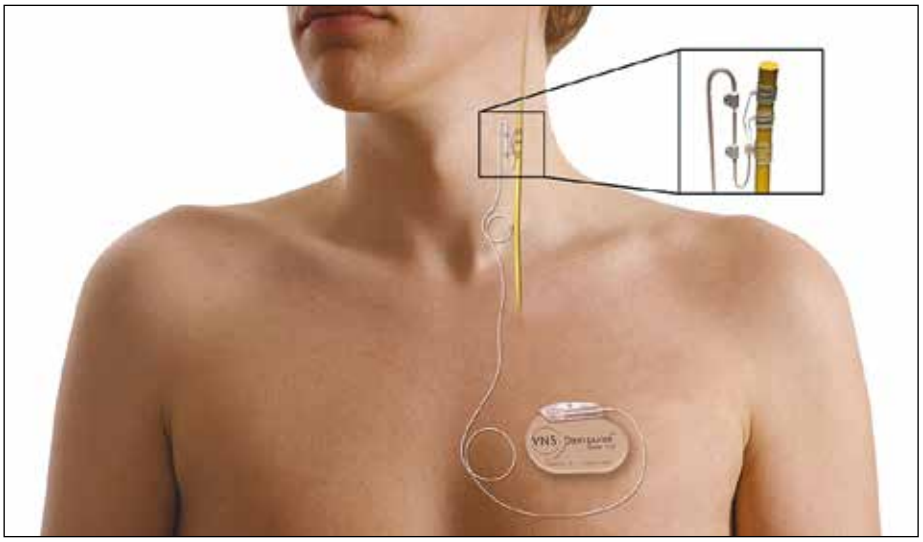

Figure 5: Stimulateur du nerf vague (image de Cyberonics)

Syndrome de Lennox-Gastaut

Ce syndrome a été décrit pour la première fois en 1959 par Lennox et en 1966 par Gastaut. Il s'agit d'un des syndromes épileptiques de l'enfant au pronostic le plus sévère. Il se manifeste à l'âge de 1 à 8 ans et il n'est pas rare qu'il soit la suite d'un syndrome de West structurel et réfractaire au traitement. Dans $^{2}/_{3}$ à $^{3}/_{4}$ des cas il est attribué à des séquelles

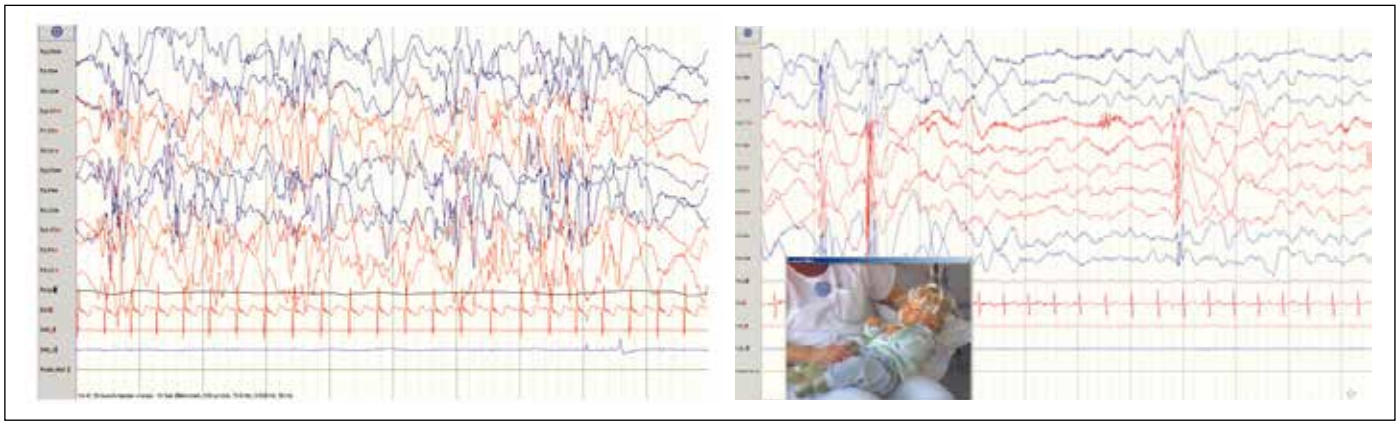

Figure 3 et 4: Syndrome de West avec hypsarythmie et tracé paroxystique de l'EEG

de complications péri- ou postnatales, à des malformations cérébrales, à des encéphalopathies progressives ou à des anomalies chromosomiques. Les crises sont typiquement une combinaison de convulsions toniques (surtout nocturnes), d'absences atypiques, de crises atoniques et de myoclonies. Le traitement s'avère particulièrement difficile, la combinaison de valproate avec des benzodiazépines, l'éthosuximide, le felbamate, le topiramate ou le lévétiracétam pouvant être efficace. Le rufinamide, médicament orphelin, a été utilisé avec quelque succès[24]. Le régime cétogène et la stimulation du nerf vague sont des alternatives thérapeutiques précieuses. Le pronostic du syndrome de Lennox-Gastaut est néanmoins très mauvais: seuls 7–15% de tous les patients se développent normalement ou évoluent vers un handicap mental léger, les autres étant en général très sévèrement atteints.

Le régime cétogène (modifié d'après[25])

Le principe du régime cétogène (RC) est déjà mentionné dans la bible. Pour l'évangéliste Marc (chapitre 9, versets 14–29) il est question d'un garçon possédé par un génie muet qui le saisit et le jette par terre. Il est décrit que le garçon bave, grince des dents et reste couché, rigide. Jésus conseille aux parents de prier et de laisser jeûner le garçon. Au début du 20ème siècle cette approche par le jeûne a été reprise pour le traitement des enfants épileptiques[26].

À côté du RC classique, avec un rapport graisses: hydrates de carbone en général de 3:1 ou de 4:1, il existe aussi le régime d'Atkins modifié. Étant moins restrictif et ne limitant en principe que les hydrates de carbone, il est de ce fait plus facile à appliquer.

Un autre type de régime est le régime à bas index glycémique, basé surtout sur l'utilisation des huiles MCT, utilisés par ailleurs aussi dans le RC classique. Nous ne les abordons pas spécifiquement dans ce chapitre.

Le principe du RC consiste à restreindre fortement les hydrates de carbone afin de contraindre l'organisme à produire des corps cétoniques en tant que source énergétique. Pour éviter une perte de poids par la biodégradation des graisses propres, on ajoute les acides gras à l'alimentation: il en résulte un régime riche en graisses, pauvre en hydrates de carbones avec une fraction normale de protéines. Alors qu'au début du jeûne seulement 2–3% des besoins énergétiques sont couverts par les corps cétoniques, après 3 jours ce sont déjà 30–40%. Après plusieurs jours le cerveau alimente ¾ de son métabolisme par l'oxydation des corps cétoniques.

Au cours du régime cétogène, le métabolisme se modifie en atteignant un état acidosique compensé. Les corps cétoniques ont un effet neuroprotecteur et relèvent le seuil convulsif. La composition en lipides des membranes neuronales se modifie et les neurotransmetteurs GABA et glutamate sont modulés. L'insuline en tant qu'hormone à l'effet potentiellement excitant est maintenue à un niveau bas. Minlebaev et al. ont émis l'hypothèse que le RC puisse avoir un effet inhibant sur l'épileptogénèse[27, 49].

Le RC est le traitement de choix pour le déficit en transporteur du glucose de type 1 (déficit en GLUT-1) où le transport du glucose à travers la barrière hémato-cérébrale et dans la cellule est perturbé, pour les troubles de la glycolyse (déficit en phosphofructokinase), le déficit en pyruvate déshydrogénase et le défaut du complexe I. D'autre part le RC est indiqué dans certaines épilepsies réfractaires au traitement[29]: des études existent concernant le RC et le syndrome de West[28], le syndrome de Lennox-Gastaut[30], le syndrome de Dravet[31], le syndrome de Doose[32], l'encéphalopathie hypoxique-ischémique33), les dysgénésies corticales[34], la sclérose tubéreuse de Bourneville[35], l'état de mal épileptique[36], l'encéphalopathie épileptique réfractaire induite par la fièvre chez l'enfant (FIRES)[37] et l'autisme[38].

Stimulateur du nerf vague *(fig. 5)*

Le stimulateur du nerf vague a été utilisé pour la première fois par Perny en 1988. Aujourd'hui cette technique fait partie des moyens de traitement non médicamenteux bien étudiés chez l'adulte, les données relatives aux épilepsies de l'enfant étant plus modestes. Elle est indiquée en principe pour toute épilepsie réfractaire au traitement médicamenteux.

L'effet anticonvulsivant du stimulateur se base sur l'hypothèse d'une désynchronisation de l'activité électrique cérébrale. Les effets spécifiques sont l'effet abortif immédiat sur la crise en cours, l'effet prophylactique aigu sur l'induction de crises et la prophylaxie à long terme sur la fréquence des crises; une diminution de l'épileptogénèse a été démontrée dans un modèle murin[39].

Lorsqu'il est efficace, le stimulateur du nerf vague peut assurer une meilleure qualité de vie et une amélioration de l'attention; les facultés cognitives ne se détériorent pas mais ne s'améliorent pas non plus[40]; l'amélioration de la vigilance par contre peut atteindre 70% chez les enfants[41].

Chez 44.7% des enfants à qui on a implanté un stimulateur du nerf vague on a constaté une réduction des crises de plus que 50%[42], les chiffres publiés varient pourtant énormément (37–75%).

Le syndrome de Lennox Gastaut représente une indication particulière[43, 44]. L'efficacité du stimulateur est moins bonne pour les épilepsies avec des convulsions tonico-cloniques,

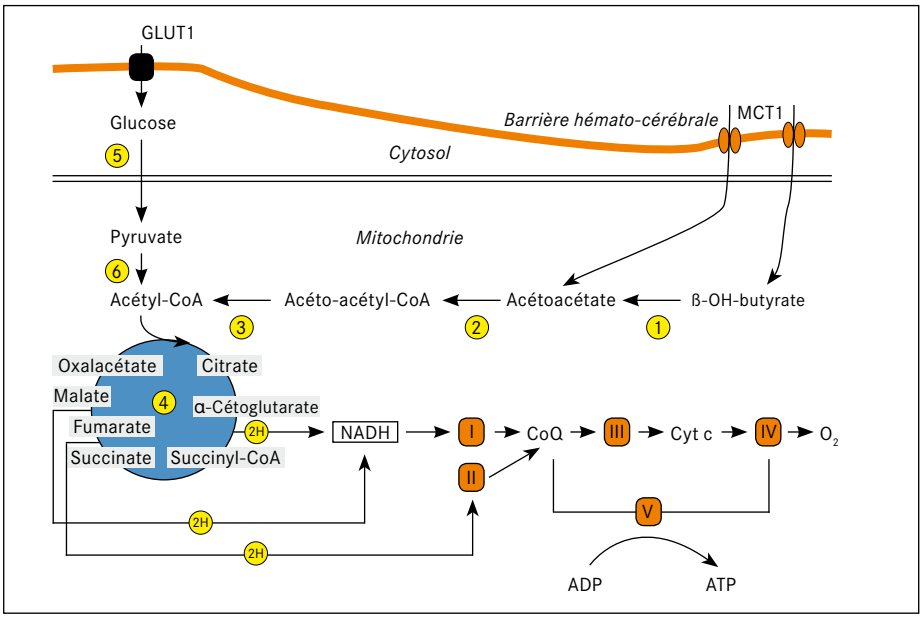

Figure 6: Traitement de choix en cas de déficit en GLUT1 (GLUT1), trouble de la glycolyse (5), déficit en pyruvate déshydrogénase (6) et défaut du complexe I (I) (d'après Baumeister, 2004)

alors qu'elle est meilleure pour les crises toniques ou atoniques[44].

La chirurgie de l'épilepsie

Environ 15–20 % des épilepsies infantiles sont résistantes à la pharmacothérapie, la moitié sont des candidats éligibles au traitement chirurgical.

L'indication à réséquer ou à déconnecter la zone épileptogène se pose en présence d'une résistance au traitement pharmacologique, d'effets inacceptables des crises sur la cognition, le comportement ou la qualité de vie, d'une zone épileptogène localement circonscrite et d'un faible risque de morbidité postopératoire. La localisation précise du foyer épileptogène exige une évaluation pré-interventionnelle minutieuse. La chirurgie étant un traitement potentiellement curatif, son indication devrait être discutée très précocement en présence d'une zone épileptogène circonscrite. Selon la situation sont à envisager l'hémisphérectomie ou l'hémisphérotomie (p.ex. en cas d'encéphalite de Rasmussen ou d'hémimégalencéphalie), la section du corps calleux (p.ex. lors de crises avec chute réfractaires au traitement) et la transection sous-piale multiple (lorsque la résection du foyer épileptogène comporte trop de risques)[45].

Nouveaux médicaments potentiellement intéressants pour le traitement de l'épilepsie de l'enfant

Outre les médicaments discutés plus haut (rufinamide, stiripentol et felbamate), de nouvelles molécules telles le brivaracétam et le lacosamide ne sont pas encore admises pour le traitement des enfants. Le pérampanel, un bloqueur des récepteurs AMPA, est une substance intéressante, puisqu'on peut l'administrer en une seule dose par jour. La rétigabine est d'intérêt lors d'atteintes spécifiques du canal potassique (encéphalites autoimmunes); le bumétamide, un diurétique agissant au niveau tubulaire et ayant un effet antiépileptique sur les récepteurs GABA stimulants, élargit les possibilités de traitement antiépileptique du nouveau-né.

Résumé

Lorsqu'on traite un enfant épileptique, il faut considérer les particularités pharmacodynamiques et pharmacocynétiques qui le différencient du patient adulte. Les effets néfastes d'une forte activité comitiale sur le développement et les facultés cognitives de l'enfant doivent toujours être mis dans la balance face aux effets indésirables potentiels des antiépileptiques. Chez l'enfant comme chez l'adulte il faut en principe viser une monothérapie; néanmoins pour certains syndromes épileptiques des combinaisons de médicaments se sont souvent avérées efficaces. Le régime cétogène et la stimulation du nerf vague représentent des alternatives intéressantes à la pharmacothérapie. Il est très important d'envisager l'option chirurgicale précocement dans les situations réfractaires au traitement.

Remerciements

Je remercie le Dr Christian Korff, médecin responsable du service de neuropédiatrie, Hôpitaux Universitaires de Genève, pour sa lecture critique du manuscrit et ses commentaires et suggestions très précieux.

Références

1) Siemes H, Überblick über Wirksamkeit, Interaktionen und Nebenwirkungen der Antiepileptika, aus Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen, Huber Verlag, 2009.
2) Temkin NR., Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta- analysis of controlled trials. Epilepsia. 2001; 42 (4): 515–24.
3) Willmore LJ, Antiepileptic drugs and neuroprotection: current status and future roles. Epilepsy Behav. 2005; 7 Suppl 3: S25–8.
4) Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy, N Engl J Med. 2000; 342 (5): 314–9.
5) Camfield PR, Camfield CS, Gordon K, et al. A first antiepileptic drug fails to control a child's epilepsy, what are the chances of success with the next drug? J Pediatr. 1997; 131 (6): 821–4.
6) Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al, Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. Epilepsia. 2010; 51 (4): 676–85.
7) Wirrell E. Predicting pharmacoresistance in pediatric epilepsy. Epilepsia. 2013; 54 Suppl 2: 19–22.
8) Glauser TA, Ayala R, Elterman RD, et al ; N159 Study Group. Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. Neurology. 2006; 66 (11): 1654–60.
9) Marson AG, Appleton R, Baker GA, et al., A randomised controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs. The SANAD trial. Health Technol Assess. 2007; 11 (37): 1–134.
10) Trinka E, Marson AG, Van Paesschen W, et al., KOMET Study Group. KOMET: an unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013; 84 (10): 1138–47.
11) Nicolson A, Lewis SA, Smith DF. A prospective analysis of the outcome of levetiracetam in clinical practice. Neurology. 2004; 63 (3): 568–70.
12) Bittigau P, Sifringer M, Genz K, et al., Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002; 99 (23): 15089–94.
13) Ben-Ari Y. Seizures beget seizures: the quest for GABA as a key player. Crit Rev Neurobiol. 2006; 18 (1–2): 135–44.
14) Zschocke J und Hoffmann GF, Vademecum Metabolicum, Schattauer Verlag, 2012.
15) Genton P, Dravet C, Delgado E, Bureau M, Epileptic Syndromes in Infancy, childhood and adolescence. John Libbey, 2012.
16) Lux AL, Edwards SW, Hancock E, et al., The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2004; 364 (9447): 1773–8.
17) Lux AL, Edwards SW, Hancock E, et al., United Kingdom Infantile Spasms Study. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. Lancet Neurol. 2005; (11): 712–7.
18) Lux AL. Latest American and European updates on infantile spasms. Curr Neurol Neurosci Rep. 2013; 13 (3): 334.
19) Callaghan B, Schlesinger M, Rodemer W, et al., Remission and relapse in a drug-resistant epilepsy population followed prospectively. Epilepsia. 2011; 52 (3): 619–26.
20) Dravet C, Bureau M, Oguni H, et al., Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet syndrome. Adv Neurol. 2005; 95: 71–102.
21) Scheffer IE, Zhang YH, Jansen FE, et al. Dravet syndrome or genetic (generalized) epilepsy with febrile seizures plus? Brain Dev. 2009; 31 (5): 394–400.
22) Chiron C, Marchand MC, Tran A, Rey E, d'Athis P, Vincent J, Dulac O, Pons G. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. Lancet. 2000; 356 (9242): 1638–42.
23) Chiron C, Dulac O. The pharmacologic treatment of Dravet syndrome. Epilepsia. 2011; 52 Suppl 2: 72–5.
24) Glauser TA, Sankar R; Co-chairs of the Leadership in Epilepsy, Advocacy, and Development Faculty. Core elements of epilepsy diagnosis and management: expert consensus from the Leadership in Epilepsy, Advocacy, and Development (LEAD) faculty. Curr Med Res Opin. 2008; 24 (12): 3463–77.
25) Baumeister FAM, Ketogene Diät, Schattauer Verlag, 2012.
26) Guelpa G, Marie A, La lutte contre l'épilepsie par désintoxication et par la rééductaion alimentaire. Revue de Thérapie Médico Chirurgicale 1011: 78–13.
27) Minlebaev M, Khazipov R., Antiepileptic effects of endogenous beta-hydroxybutyrate in suckling infant rats, Epilepsy Res. 2011; 95 (1–2): 100–9.
28) Kossoff EH, Laux LC, Blackford R, et al., When do seizures usually improve with the ketogenic diet? Epilepsia. 2008; 49 (2): 329–33.
29) Cross JH, New research with diets and epilepsy. J Child Neurol. 2013; 28 (8): 970–4.
30) Vining EP, tonic and atonic seizures: medical therapy and ketogenic diet, Epilepsia. 2009; 50 Suppl 8: 21–4.
31) Nabbout R, Copioli C, Chipaux M, et al., Ketogenic diet also benefits Dravet syndrome patients receiving stiripentol: a prospective pilot study. Epilepsia. 2011; 52 (7): e54–7.
32) Oguni H, Tanaka T, Hayashi K, et al., reatment and Long-Term Prognosis of Myoclonic-Astatic Epilepsy of Early Childhood Neuropediatrics 2002; 33 (3): 122–132.
33) Thammongkol S, Vears DF, Bicknell-Royle J, et al., Efficacy of the ketogenic diet: which epilepsies respond? Epilepsia. 2012; 53 (3): e55–9.
34) Jung da E, Kang HC, Kim HD. Long-term outcome of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy with focal malformation of cortical development. Pediatrics. 2008; 122 (2): e330–3.
35) Kossoff EH, Thiele EA, Pfeifer HH, et al., Tuberous sclerosis complex and the ketogenic diet. Epilepsia. 2005; 46 (10): 1684–6., 2005.

36) Nam SH, Lee BL, Lee CG, et al., The role of ketogenic diet in the treatment of refractory status epilepticus. Epilepsia. 2011 Nov; 52 (11): e181–4.
37) Nabbout R, Mazzuca M, Hubert P, et al., Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). Epilepsia. 2010; 51 (10): 2033–7.
38) Villeneuve N, Pinton F, Bahi-Buisson N, et al., The ketogenic diet improves recently worsened focal epilepsy. Dev Med Child Neurol. 2009; 51 (4): 276–81.
39) Aalbers M, Vles J, Klinkenberg S, et al., Animal models for vagus nerve stimulation in epilepsy Exp Neurol. 2011; 230 (2): 167–75.
40. Dodrill CB, Morris GL. Effects of Vagal Nerve Stimulation on Cognition and Quality of Life in Epilepsy. Epilepsy Behav. 2001; 2 (1): 46–53.
41) Kossoff EH, Pyzik PL, Rubenstein JE, et al., Combined ketogenic diet and vagus nerve stimulation: rational polytherapy? Epilepsia. 2007; 48 (1): 77–81.
42) Helmers SL, Wheless JW, Frost M, et al., Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy: retrospective study. J Child Neurol. 2001; 16 (11): 843–8.
43) Parker AP, Polkey CE, Binnie CDet al., Vagal nerve stimulation in epileptic encephalopathies. Pediatrics. 1999; 103 (4 Pt 1): 778–82.
44) Rossignol E, Lortie A, Thomas T, et al., Vagus nerve stimulation in pediatric epileptic syndromes. Seizure. 2009; 18 (1): 34–7.
45) Jadhav T, Cross JH. Surgical approaches to treating epilepsy in children. Curr Treat Options Neurol. 2012; 14 (6): 620–9.
46) Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia. 2005; 46 (4): 470–2.
47) Giblin KA, Blumenfeld H. Is epilepsy a preventable disorder? New evidence from animal models. Neuroscientist. 2010; 16 (3): 253–75.
48) Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Childhood Absence Epilepsy Study Team Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months. Epilepsia. 2013; 54 (1): 141–55.
49) Danial NN, Hartman AL, Stafstrom CE, Thio LL. How does the ketogenic diet work? Four potential mechanisms J Child Neurol. 2013; 28 (8): 1027–33.
50) Amstutz U, Ross CJD, Castro-Pastrana LI et al, HLA-A*31:01 and HLA-B* 15:02 as Genetic Markers for Carbamazepine Hypersenitivity in Children, Clinical Pharmacology & Therapeutics 2013; 94 (1): 142–148.

Correspondance
Dr. Alexandre N. Datta
Spezialarzt, stellvertretender
Abteilungsleiter Neuro- und Entwicklungspädiatrie, neurol. Leiter Schlaflabor
Spezialsprechstunde für Epilepsie
Universitätskinderspital beider Basel (UKBB)
Spitalstrasse 33
CH-4031 Basel
alexandre.datta@ukbb.ch

L'auteur certifie qu'aucun soutien financier ou autre conflit d'intérêt n'est lié à cet article.