

ANNEE 2005

THESE N° 319 *14*

**PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE  
DE L'EPILEPSIE CHEZ L'ENFANT**



**THESE**  
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 09 Septembre 2005

Par  
**Carine PAREL**  
Née le 22 Août 1979 à Laxou

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président Monsieur Jacques Buxeraud, Professeur des universités  
Juges Madame Voa Ratsimbazafy, Pharmacien des hôpitaux, PH,  
Directeur de Thèse  
Monsieur Jean-Claude Grand, Pharmacien d'officine  
Monsieur Pierre-Marie Preux, Professeur des universités  
et praticien hospitalier, PUPH  
Monsieur Philippe Vignoles, Maître de conférences

**UNIVERSITE DE LIMOGES**  
FACULTE DE PHARMACIE

---

ANNEE 2005

THESE N°

**PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE  
DE L'EPILEPSIE CHEZ L'ENFANT**

**THESE**

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

---

Présentée et soutenue publiquement le 09 Septembre 2005

Par

**Carine PAREL**

Née le 22 Août 1979 à Laxou

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

|           |   |
|-----------|---|
| Président | Monsieur Jacques Buxeraud Professeur des universités                                      |
| Juges     | Madame Voa Ratsimbazafy, Pharmacien des hôpitaux, PH,<br>Directeur de Thèse               |
|           | Monsieur Jean-Claude Grand, Pharmacien d'officine   |
|           | Monsieur Pierre-Marie Preux, Professeur des universités<br>et praticien hospitalier, PUPH |
|           | Monsieur Philippe Vignoles, Maître de conférences   |

# UNIVERSITE DE LIMOGES

## FACULTE DE PHARMACIE

---

**DOYEN DE LA FACULTE** Monsieur le professeur HABRIOUX Gérard

**ASSESEURS** Madame le professeur CHULIA Dominique  
Monsieur COMBY Francis, Maître de conférences

### **PROFESSEURS**

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| <b>BENEYTOUT</b> Jean-Louis | BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE           |
| <b>BOTINEAU</b> Michel      | BOTANIQUE – CRYPTOLOGAMIE                  |
| <b>BROSSARD</b> Claude      | PHARMACIE GALENIQUE                        |
| <b>BUXERAUD</b> Jacques     | CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE<br>THERAPEUTIQUE |
| <b>CARDOT</b> Philippe      | CHIMIE ANALYTIQUE                          |
| <b>CHULIA</b> Albert        | PHARMACOGNOSIE                             |
| <b>CHULIA</b> Dominique     | PHARMACIE GALENIQUE                        |
| <b>DELAGE</b> Christiane    | CHIMIE GENERALE - CHIMIE MINERALE          |
| <b>DREYFUSS</b> Gilles      | PARASITOLOGIE                              |
| <b>DUROUX</b> Jean-Luc      | PHYSIQUE – BIOPHYSIQUE                     |
| <b>GHESTEM</b> Axel         | BOTANIQUE – CRYPTOLOGAMIE                  |
| <b>HABRIOUX</b> Gérard      | BIOCHIMIE FONDAMENTALE                     |
| <b>LACHATRE</b> Gérard      | TOXICOLOGIE                                |
| <b>MOESCH</b> Christian     | HYGIENE - HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT       |
| <b>LOUDART</b> Nicole       | PHARMACODYNAMIE                            |
| <b>ROGEZ</b> Sylvie         | BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE                  |

## MAITRES DE CONFERENCES

|                                 |                                    |
|---------------------------------|------------------------------------|
| <b>ALLAIS</b> Daovy             | PHARMACOGNOSIE                     |
| <b>BASLY</b> Jean-Philippe      | CHIMIE ANALYTIQUE                  |
| <b>BATTU</b> Serge              | CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE  |
| <b>CALLISTE</b> Claude          | BIOPHYSIQUE                        |
| <b>CARDI</b> Patrice            | PHYSIOLOGIE                        |
| <b>CLEDAT</b> Dominique         | CHIMIE ANALYTIQUE                  |
| <b>COMBY</b> Francis            | CHIMIE THERAPEUTIQUE               |
| <b>DELEBASSEE</b> Sylvie        | BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE          |
| <b>DREYFUSS</b> Marie-Françoise | CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE  |
| <b>EA KIM</b> Leng              | PHARMACODYNAMIE                    |
| <b>FAGNERE</b> Catherine        | CHIMIE ORGANIQUE                   |
| <b>FROISSARD</b> Didier         | BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE           |
| <b>FOURNIER</b> Françoise       | BIOCHIMIE                          |
| <b>JAMBUT</b> Anne Catherine    | CHIMIE THERAPEUTIQUE               |
| <b>LARTIGUE</b> Martine         | PHARMACODYNAMIE                    |
| <b>LIAGRE</b> Bertrand          | SCIENCES BIOLOGIQUES               |
| <b>LOTFI</b> Hayat              | TOXICOLOGIE                        |
| <b>MARION-THORE</b> Sandrine    | CHIMIE THERAPEUTIQUE               |
| <b>MOREAU</b> Jeanne            | IMMUNOLOGIE                        |
| <b>PARTOUCHE</b> Christian      | PHYSIOLOGIE                        |
| <b>POUGET</b> Christelle        | PHARMACIE GALENIQUE                |
| <b>ROUSSEAU</b> Annick          | BIOMATHEMATIQUE                    |
| <b>SIMON</b> Alain              | CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE |
| <b>TROUILLAS</b> Patrick        | BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE   |
| <b>VIANA</b> Marylène           | PHARMACIE GALENIQUE                |
| <b>VIGNOLES</b> Philippe        | INFORMATIQUE                       |

## PROFESSEUR ASSOCIE

**BAMBA** Moriféré

## PROFESSEUR CERTIFIE

**MARBOUTY** Jean-Michel

ANGLAIS

# **Remerciements**

**A mon Président de Thèse,  
Monsieur Jacques BUXERAUD  
Professeur des universités**

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse, veuillez trouver l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

**A mon Directeur de thèse,  
Madame Voa RATSIMBAZAFY  
Pharmacien des hôpitaux**

Ma cinquième année hospitalière m'a permise de travailler à vos côtés, voyez dans ce travail le prolongement de ma reconnaissance. Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée dans la réalisation de ce travail, pour votre gentillesse permanente, votre disponibilité bienveillante et votre sollicitude dans la direction de cette thèse.

**A mon juge,  
Monsieur Pierre Marie PREUX  
Professeur des universités et praticien hospitalier, PUPH**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail aujourd'hui, veuillez trouver l'expression de ma reconnaissance pour la considération que vous avez bien voulu apporter à ce travail.

**A mon juge,  
Monsieur Philippe VIGNOLES  
Maître de conférence**

Pour votre grande disponibilité le 15 juillet 2005 et les jours suivants, pour vos conseils éclairés et la sympathie dont vous avez fait preuve à mon égard.

**A mon juge,**

**Monsieur Jean-Claude GRAND**

**Pharmacien d'officine à Limoges**

Vous avez été mon maître de stage depuis ma première année jusqu'à la soutenance de ce travail, en acceptant ce rôle vous avez enrichi ma formation universitaire de votre expérience professionnelle. Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre officine et de m'avoir fait partager avec générosité votre intérêt et votre rigueur de l'exercice de la pharmacie.

A mes parents,

A ma sœur et mon beau-frère,

A mes neveux : Florent et Xavier,

A ma grand-mère,

A ma famille,

A mes amis : André (*pour ta présence et ton soutien*), Christelle (*pour toutes ces années*), Nadège (*pour nos heures de travail à la BU pour notre thèse, merci pour ton rôle de messagère et d'intermédiaire*), Anne-Laure, Aurélie, Nicolas, Jean-Marie (*pour nos heures de TP*), Céline, Nathalie, Pascal, Joël, Damien, Laurent, Delphine et à tous ceux que j'oublie...

A Mac pour son soutien lors de la réalisation de cette thèse et pour ses conseils éclairés...

A Lulu, sans qui ce travail n'aurait pas vu le jour...

A toute l'équipe de la Pharmacie Beaublanc : Madame VOLONDAT, Monsieur TARNAUD ( pharmaciens ), Françoise (alias la nouvelle mamie), Nadia (alias Coccinelle), Valérie (alias Valou), Sandra (la petite nouvelle), Layla (p'tite Lilas), sans oublier Madame ANDRIEUX, Candice et Céline (alias Zézette)... Pour ces six belles années...

A Monsieur Basset ( Pharmacie Basset à Eymoutiers ), pour sa confiance lors de mon premier remplacement, et à son équipe...

A Monsieur FILLEUL et le laboratoire BIOCOCODEX, pour leur contribution à cette thèse.

# **SOMMAIRE**

## **1<sup>ère</sup> Partie DEFINITION–PHYSIOPATHOLOGIE**

- I.1. Définition**
- I.2. PHYSIOPATHOLOGIE**

## **2<sup>ème</sup> Partie CLASSIFICATION**

- II.1. Classification internationale des crises épileptiques de 1981**
- II.2. Classification internationale des syndromes épileptiques de 1989**

## **3<sup>ème</sup> Partie EPIDEMIOLOGIE**

- III.1. L'incidence**
- III.2. Prévalence**
- III.3. Pronostic**

## **4<sup>ème</sup> Partie ETIOLOGIE**

- IV.1. Facteurs génétiques**
- IV.2. Facteurs acquis**
- IV.3. Facteurs déclenchant et favorisant les crises épileptiques**
  - IV.3.1. Facteurs métaboliques**
  - IV.3.2. Facteurs médicamenteux**
  - IV.3.3. Toxiques exogènes**
  - IV.3.4. Une modification du niveau de conscience**
  - IV.3.5. L'hyperventilation ou polypnée**
  - IV.3.6. Stimulations sensibles ou sensorielles**
  - IV.3.7. Facteurs émotionnels et comportementaux**
- IV.4. Principales étiologies des épilepsies chez l'enfant en fonction de l'âge**

## **5<sup>ème</sup> Partie DIAGNOSTIC**

- V.1. Les moyens de diagnostic**
  - V.1.1. L'interrogatoire de l'enfant et de son entourage**
  - V.1.2. L'examen clinique**
  - V.1.3. L'électro-encéphalogramme (EEG)**
  - V.1.4. Autres imageries cérébrales**
- V.2. Le diagnostic différentiel**
  - V.2.1. Chez le nourrisson et le jeune enfant**
  - V.2.2. Chez l'enfant**

## **6<sup>ème</sup> Partie LES MEDICAMENTS ANTIÉPILEPTIQUES**

### **VI.1. Présentation**

- VI.1.1. L'antiépileptique idéal
- VI.1.2. Classification
- VI.1.3. Mécanismes d'action

### **VI.2. Antiépileptiques**

- VI.2.1. Antiépileptiques de première génération
- VI.2.2. Antiépileptiques de deuxième génération
- VI.2.3. Antiépileptiques d'appoint
- VI.2.4. Antiépileptique utilisé en ATU : le stiripentol

## **7ème Partie CONCLUSION**

## **TABLE DES MATIERES**

# **1ère Partie**

## **DEFINITION — PHYSIOPATHOLOGIE**

## I.1. Définition

La **crise épileptique** se définit comme la manifestation clinique de l'hyperactivité paroxystique d'un groupe, plus ou moins étendu, de neurones centraux et de son éventuelle propagation, liée à une décharge excessive des neurones du cortex. Elle peut se manifester par une modification abrupte de l'état de conscience, par une altération de la réponse de l'individu à son environnement, par des phénomènes moteurs et/ou sensitifs, sensoriels, psychiques, végétatifs (Loiseau et Jallon, 1990).

- « *clinique* » : une crise est toujours un événement clinique. Il n'y a pas d'épilepsie sans crise clinique. La seule existence d'anomalies dans les données électro-encéphalographiques (EEG) ne suffit pas à définir l'épilepsie.

- « *paroxystique* » : le début et la fin de la crise épileptique doivent être rapides et brutaux. La crise épileptique doit être de durée brève, de quelques secondes à quelques minutes.

- « *hyperactivité* » : dans les conditions de fonctionnement normal, les neurones sont organisés en réseaux complexes, en état d'équilibre permanent entre des mécanismes inhibiteurs et excitateurs.

- « *propagation* » : une crise épileptique est dynamique. La décharge naît en n'importe quel point du cortex cérébral puis elle s'étend ou non, se propage à distance ou non, en empruntant des réseaux neuronaux. La séméiologie clinique des crises épileptiques sera fonction de l'origine topographique et de la propagation des décharges neuronales (Thomas et Genton, 1994).

**L'épilepsie** se définit comme une « *affection chronique, d'étiologies diverses, caractérisée par la répétition de crises résultant d'une décharge excessive des*

*neurones cérébraux, quels que soient les symptômes cliniques ou paracliniques éventuellement associés. Une crise épileptique unique et les crises épileptiques accidentelles ne constituent donc pas une épilepsie, pas plus que la répétition plus ou moins fréquente de crises épileptiques au cours d'une affection aiguë ».*

*Gastaut H. Dictionnaire de l'épilepsie.*

*Partie 1 : Définitions. Genève : OMS – 1973.*

En conséquence, les termes de « crise épileptique » et « épilepsie » ne sont pas synonymes et la survenue d'une crise épileptique ne signe pas nécessairement le début d'une épilepsie. La crise épileptique pourra être caractérisée et classée sur une seule analyse séméiologique d'un enregistrement vidéo durant quelques minutes alors que l'épilepsie ou syndrome épileptique ne pourra l'être qu'en ayant, en plus du type de crise, d'autres données complémentaires : âge de début, examen neurologique et EEG, etc. (Benbadis et Lüders, 1995).

Les **convulsions fébriles** (crise épileptique survenant à l'occasion d'une affection fébrile aiguë non spécifique, âge-dépendantes, ne survenant que chez les enfants de moins de cinq ans) et les **crises néonatales** (survenant dans les quatre premières semaines de la vie) sont exclues de cette définition.

Les **crises accidentelles**, au moment ou au décours immédiat d'une agression cérébrale aiguë (traumatique, infectieuse, toxique, métabolique...) sont à différencier des épilepsies. C'est l'évolution qui permet de dire qu'une crise reste unique ou qu'elle est le premier épisode d'une épilepsie débutante.

Un **état de mal** est « un état caractérisé par une crise épileptique qui persiste suffisamment longtemps ou se répète avec des intervalles suffisamment brefs pour créer une condition épileptique fixe et durable ». Ces états durent plus de trente minutes en général et ce sont des urgences médicales. Le taux de mortalité dû à l'état de mal est de 6 à 8% chez les enfants (Loiseau et Jallon, 1990).

## I.2. PHYSIOPATHOLOGIE

A l'état normal, les neurones sont maintenus dans un état d'équilibre permanent par la mise en jeu de mécanismes excitateurs et de mécanismes inhibiteurs.

Dans cet état d'équilibre interviennent :

- les propriétés intrinsèques des membranes neuronales, essentiellement les canaux ioniques voltage-dépendants, canaux  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{K}^+$  dont la localisation et la constitution sont l'objet de variations physiologique et pathologique ;
- la neuromédiation excitatrice médiée par l'acide glutamique avec ses quatre types de récepteurs : NMDA, AMPA/KA, métabotropes et autotropes ;
- la neuromédiation inhibitrice médiée par le GABA avec deux types de récepteurs : récepteur GABA A (canal  $\text{Cl}^-$ ) et récepteur GABA B (canal  $\text{K}^+$ ) ;
- des systèmes neuromodulateurs qui agissent sur les systèmes excitateur et inhibiteur : monoamines, acétylcholine, neuropeptides, adénosine.

La crise survient lors d'un déséquilibre de ces contrôles physiologiques, lors d'une perturbation du fonctionnement de certains canaux ioniques transmembranaires, lors de connexions synaptiques aberrantes, lors d'un excès de la neuromédiation excitatrice ou d'un déficit de la neuromédiation inhibitrice.

## 2<sup>ème</sup> Partie

# CLASSIFICATION

Les essais de classification remontent au moyen-âge. *Galien* proposait de séparer les crises provoquées par une atteinte cérébrale de celles liées à une atteinte du cœur ou des autres viscères. *Tissot*, au 18<sup>ème</sup> siècle, émit l'hypothèse d'une prédisposition génétique et de facteurs favorisant l'apparition des crises épileptiques. *Jackson* différençia le premier les attaques généralisées des attaques partielles. *Esquirol*, en 1815, différençia les attaques sévères et les attaques légères, c'est-à-dire le grand mal et le petit mal. En 1970, *Henri Gastaut* proposa une classification des crises épileptiques basée sur une observation rigoureuse des crises épileptiques et leur corrélation avec leur traduction électro-encéphalographique. Dans les crises généralisées, la classification différençiait les crises convulsives des crises non convulsives. Dans les crises partielles, on distingua les crises partielles simples des crises partielles complexes, selon qu'il existe ou non une altération de la conscience.

De nombreux essais de classification des crises épileptiques et des épilepsies se sont succédés entre 1969 et 1989, essayant de répondre au mieux aux attentes des médecins et des patients. Comme le soulignaient Benbadis et Lüders, l'objet de toute classification est de faciliter la communication en restant concise et en respectant la précision. Dans une classification satisfaisante, la signification d'un terme est sans équivoque, et chaque terme a exactement la même signification pour tout interlocuteur (Benbadis et Lüders, 1995). Mais les nombreux essais reflètent la complexité du problème. Les efforts de la commission sur la classification et la terminologie de la Ligue Internationale Contre l'Epilepsie (LICE) ont abouti à une classification internationale des crises épileptiques en 1981 et une classification des syndromes épileptiques en 1989.

## II.1. Classification internationale des crises épileptiques de 1981 :

Le but de la classification de 1981 était de décrire les divers types de crises avec leurs caractéristiques cliniques et électro-encéphalographiques et de leur donner des noms acceptés par tous (Loiseau P et Loiseau J, 1999).

Elle a permis d'homogénéiser les travaux portant sur l'analyse sémiologique des crises : études épidémiologiques, thérapeutiques et pronostiques.

**Classification internationale des crises épileptiques (Simplifié Epilepsia, 1981 ; 22 : 489-501)**

### CRISES GENERALISEES

- **Absences : petit mal**
  - o absences typiques
  - o absences atypiques
- **Crises myocloniques**
- **Crises cloniques**
- **Crises toniques**
- **Crises tonico-cloniques : grand mal**
- **Crises atoniques**
- **Spasmes infantiles**

### CRISES PARTIELLES (FOCALES)

- **Crises partielles simples (sans modification de la conscience) avec signes :**
  - o Moteurs
  - o Somatosensitifs ou sensoriels
  - o Végétatifs
  - o Psychiques
- **Crises partielles complexes (altération plus ou moins marquée de la conscience)**
  - o Début partiel simple suivi de troubles de la conscience et/ou d'automatismes
  - o Avec troubles de la conscience dès le début de la crise, accompagnée ou non d'automatismes
- **Crises partielles secondairement généralisées**
  - o Crises partielles simples secondairement généralisées
  - o Crises partielles complexes secondairement généralisées
  - o Crises partielles simples évoluant vers une crise partielle complexe puis vers une généralisation secondaire

### CRISES NON-CLASSEES

La Ligue Internationale Contre l'Epilepsie (LICE) distingue deux groupes de crises : les crises généralisées et les crises partielles.

- *Les crises généralisées* sont dues à des décharges épileptiques qui touchent d'emblée le cortex des deux hémisphères cérébraux. On retrouve plusieurs types de crises généralisées selon les manifestations motrices et végétatives associées (Hosseini, 1999).
  
- *Absences ou crise petit mal* : ces crises sont caractérisées par de brefs épisodes d'altération de la conscience. Les crises d'absences commencent habituellement dans l'enfance et cessent vers l'âge de 20 ans. Les absences atypiques ont un début et une fin plus graduels.
  
- *Crises myocloniques* : elles s'accompagnent de contractions uniques et multiples, irrégulières, involontaires des muscles du corps.
  
- *Crises tonico-cloniques ou grand mal* : les crises suivent un schéma en trois phases. *La première phase est dite tonique*. Le patient perd brusquement conscience, se raidit avec une phase en flexion suivie d'une phase en hyperextension. Les perturbations végétatives sont importantes : tachycardie, poussée tensionnelle, mydriase, rougeur et cyanose, transpiration, hypersalivation, hypersécrétion bronchique. Elle dure environ 10 à 20 secondes. *La deuxième phase est dite clonique*. Elle est inaugurée par une inspiration profonde et bruyante. Le patient est atteint par des secousses brusques et rythmées devenant de plus en plus fortes et moins fréquentes. Elle dure environ 30 secondes. *La troisième phase est dite résolutive ou post-critique*. Le malade est inerte, sans connaissance, sa respiration est stertoreuse (bruyante et profonde), la cyanose régresse. Elle dure de 15 minutes à plusieurs heures. Le retour à la conscience se fait plus ou moins rapidement selon les individus. Le malade ne garde aucun souvenir de la crise.

- Crises toniques, cloniques ou atoniques : ces crises se caractérisent par une contraction ou une relaxation soudaine ou anormale des muscles du corps.
- Les crises partielles résultent de décharges épileptiques qui apparaissent initialement dans une partie limitée du cortex cérébral. La LICE distingue 3 principaux types de crises partielles (Baldy-Moulinier, 1997) :
  - crises partielles simples : non accompagnées de perte de conscience,
  - crises partielles complexes : caractérisées par une altération de la conscience dès le début de la crise ou au cours de son développement et une symptomatologie élaborée ou complexe,
  - crises partielles secondairement généralisées.

Cependant comme l'exige la classification, l'identification d'une crise selon un symptôme est loin d'être facile. En effet selon la propagation plus ou moins rapide de la décharge épileptique, une crise peut comporter plusieurs symptômes simultanés ou successifs. Ainsi une catégorie de crises inclassables a été créée du fait de l'absence ou de l'insuffisance de renseignements.

## **II.2. Classification internationale des syndromes épileptiques de 1989 :**

En octobre 1989 au congrès international de New Delhi, la LICE a fait adopter par la communauté neurologique internationale une classification des syndromes épileptiques et des épilepsies.

Le principal but de cette classification était d'homogénéiser les diagnostics portés devant un *syndrome*, c'est-à-dire un regroupement de symptômes et de données diverses en relation avec : le type de crise, leur physiopathologie sur la base de la classification des crises épileptiques, l'étiologie, la localisation

anatomique, les facteurs de déclenchement, l'âge de début de l'épilepsie, le pronostic...

Cette classification de 1989 conserve la distinction entre les épilepsies généralisées et les épilepsies partielles. A côté des épilepsies partielles et généralisées est créé une classe d'épilepsies indéterminées pour lesquelles l'origine focale ou généralisée ne peut être affirmée.

Les bases de la classification de 1989 sont constituées par deux axes : la symptomatologie et l'étiologie.

#### - ***La symptomatologie***

Les épilepsies généralisées vont se manifester par des crises généralisées convulsives ou non convulsives (absences) ; les épilepsies partielles, par des crises partielles simples ou complexes. En fonction de l'origine probable de la décharge, on définit le lobe cérébral concerné : les épilepsies temporales, frontales, occipitales ou pariétales.

#### - ***L'étiologie, les causes de l'épilepsie***

Trois termes sont utilisés : idiopathique, symptomatique, cryptogénique.

##### - *Idiopathique*

« Idios » signifie "propre à la maladie", c'est-à-dire sans cause évidente. Ces épilepsies sont souvent liées à un seuil épileptogène anormalement bas (génétiquement déterminé).

##### - *Symptomatique*

Ce qualificatif traduit l'existence de lésions cérébrales focales ou diffuses, fixées ou évolutives.

##### - *Cryptogéniques*

« Cryptos » renvoie à une origine cachée, correspondant à des épilepsies présumées symptomatiques d'après leur expression électro-clinique, mais pour lesquelles aucune étiologie n'a pu être mise en évidence. Il

s'agit souvent d'une classification provisoire qui peut être modifiée en fonction du bilan neuroradiologique. Les examens (scanner X et IRM) peuvent devenir positifs avec les progrès de l'imagerie médicale ou avec l'évolution de certaines lésions tumorales jusqu'alors non décelables.

De plus, dans le but d'être le plus exhaustif possible, cette classification de 1989 inclut des syndromes spéciaux qui ne répondent pas de manière stricte aux critères d'épilepsie - maladie, comme les convulsions fébriles, les crises provoquées et les crises épileptiques uniques (Baldy-Moulinier, 1997).

**Classification internationale des épilepsies et syndromes épileptiques  
(simplifié Epilepsia, 1989 ; 30 : 389-399)**

**EPILEPSIES ET SYNDROMES EPILEPTIQUES FOCAUX**

- **Idiopathiques, liés à l'âge**
  - o Epilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes rolandiques
  - o Epilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes occipitaux
  - o Epilepsie primaire de la lecture
- **Symptomatiques**
- **Cryptogéniques**

**EPILEPSIES ET SYNDROMES EPILEPTIQUES GENERALISEES**

- **Idiopathiques, liés à l'âge, avec par ordre chronologique**
  - o Convulsions néonatales bénignes familiales
  - o Convulsions néonatales bénignes
  - o Epilepsie myoclonique bénigne de l'enfance
  - o Epilepsie – absences de l'enfance
  - o Epilepsie – absences de l'adolescence
  - o Epilepsie myoclonique juvénile
  - o Epilepsie à crises grand mal du réveil
- **Cryptogéniques et/ou symptomatiques, avec par ordre chronologique**
  - o Spasmes infantiles ou syndrome de West
  - o Syndrome de Lennox – Gastaut
  - o Epilepsie avec crises myoclonico-astatiques
  - o Epilepsie avec absences myocloniques
- **Symptomatiques**
  - o Sans étiologie spécifique
    - Encéphalopathie myoclonique précoce
  - o Les syndromes spécifiques de nombreuses étiologies métaboliques ou dégénératives peuvent entrer dans ce cadre

**EPILEPSIES DONT LE CARACTERE FOCAL OU GENERALISE N'EST PAS DETERMINE**

- **Avec association de crises généralisées et partielles**
  - o Crises néonatales
  - o Epilepsie myoclonique sévère de l'enfant
  - o Epilepsie avec pointes-ondes continues pendant le sommeil lent
  - o Epilepsie avec aphasie acquise (syndrome de Landau-Kleffner)
- **Sans caractères généralisés ou focaux certains**

**SYNDROMES SPECIAUX**

- **Crises occasionnelles, liées à une situation épileptogène transitoire**
  - o Convulsions fébriles
  - o Crises liées à une situation particulière : alcool, stress, sevrage médicamenteux...
- **Crises isolées, état de mal isolé**
  - o Epilepsie avec crises déclenchées par des stimulations spécifiques
  - o Epilepsie partielle continue progressive de l'enfance

## **3<sup>ème</sup> Partie**

# **EPIDEMIOLOGIE**

L'épilepsie est une des pathologies neurologiques les plus rencontrées chez l'enfant. Elle toucherait 5% des enfants (Shorvon, 1990).

L'épidémiologie descriptive de l'épilepsie permet d'apprécier, grâce aux indicateurs de santé, la fréquence de la pathologie, sa forme d'expression clinique, sa distribution dans le temps et dans les populations. Mais celle-ci est souvent difficile à réaliser. Elle a fait l'objet de nombreuses études, dont les résultats sont souvent discordants. Il y a à cela plusieurs causes (Jallon, 2001 ; Thomas, 1994) :

- la présence de biais inhérents à toute enquête épidémiologique,
- l'épilepsie est une maladie hétérogène dans son expression clinique et de diagnostic difficile,
- les critères de définition, et donc les critères d'inclusion, varient selon les auteurs. Certains y incluent les crises convulsives occasionnelles, dont les convulsions fébriles du nourrisson,
- les méthodes de recueil des données vont varier selon les objectifs fixés par chaque étude, selon l'infrastructure sanitaire du pays où elle est réalisée, selon les moyens techniques mis en œuvre et selon le personnel qui y est impliqué, de plus, les études effectuées à partir de la population générale répondent mieux aux critères d'exhaustivité que celles effectuées auprès de médecins ou en milieu hospitalier spécialisé.

Les indices épidémiologiques habituellement utilisés sont : l'incidence, la prévalence et la mortalité.

### **III.1. L'incidence**

L'incidence est le nombre de nouveaux cas apparaissant dans une population définie pendant une période déterminée. Elle s'exprime par un taux rapporté à

100.000 habitants par an. *L'incidence spécifique* correspond au calcul de l'incidence selon des groupes particuliers d'âge et de sexe.

Selon les différentes études réalisées, les taux d'incidence annuelle des crises non provoquées et non isolées varient entre 41 et 83 pour 100.000 enfants (Blom et al., 1978 ; Camfield et al., 1996). La valeur moyenne se situe entre 50 et 72 pour 100.000 (Cowan, 2002).

Selon l'enquête anglaise du National General Practice Study of Epilepsy (NGPSE), 25% des patients ont présenté leurs 1<sup>ères</sup> crises avant l'âge de 15 ans (Jallon, 2001).

La courbe d'incidence varie *selon l'âge* et montre une répartition bimodale avec des taux très élevés aux deux extrêmes de la vie. Les taux les plus élevés sont retrouvés dans la 1<sup>ère</sup> décennie et en particulier lors de la 1<sup>ère</sup> année de vie. Puis, il existe une diminution pendant l'enfance et l'adolescence. Ensuite apparaît une stabilisation jusqu'à l'âge de 60 ans environ et le second pic apparaît chez le sujet âgé (Shorvon, 1990).

Certaines études effectuées retrouvent une diminution du taux d'incidence de l'épilepsie chez les enfants. Hauser et son équipe ont mené une enquête épidémiologique prospective de 1935 à 1974 dans le comté américain d'Olmsted, à Rochester, dans le Minnesota. Le taux d'incidence dans l'enquête de Rochester montre des variations de 136 à 79 pour la tranche d'âge 0 – 1 ans, de 95 à 53 pour la tranche d'âge 1 – 4 ans, de 55 à 52 pour la tranche d'âge 5 – 9 ans.

Ces diminutions de taux peuvent s'expliquer par plusieurs raisons. Elles peuvent être dues à l'amélioration des connaissances et les progrès effectués dans le diagnostic des épilepsies de l'enfant. En effet de nombreux phénomènes paroxystiques peuvent affecter l'enfant et faire penser à l'épilepsie. De même, les avancées en imagerie ont participé à la mise en place du diagnostic. De plus, ces diminutions de taux seraient dues à une meilleure prise en charge thérapeutique de l'enfant (Cowan, 2002).

A Rennes, une étude a débuté le 1<sup>er</sup> mai 1994 portant sur l'incidence des premières crises épileptiques chez l'enfant de 1 mois à 15 ans, auprès de médecins investigateurs. Un taux d'incidence relativement stable a été retrouvé sur 2 ans : 82,5/100.000 la première année et 87,6/100.000 la deuxième année ; soit 99 cas recensés sur deux ans. Cette étude a montré que l'âge moyen de diagnostic est de 4 ans avec un taux d'incidence maximum pour les enfants âgés de 1 mois à 2 ans (Peudenier *et al.*, 1997).

*L'incidence cumulative* représente le risque de souffrir de la maladie pour un âge donné. Il est exprimé en pourcentage. Selon l'équipe de Hauser, l'incidence cumulative à 15 ans est de 0,8% (Cowan, 2002).

Si on étudie l'incidence *selon le sexe*, on remarque dans certaines études un taux relativement plus élevé chez les garçons (Jallon *et al.*, 1997 ; Peudenier *et al.*, 2000). Mais cette différence doit être nuancée selon la tranche d'âge étudiée. Avant l'âge de 5 ans, il semblerait que ce taux soit plus élevé chez les filles alors que pendant l'enfance et l'adolescence, il est plus élevé chez les garçons (Cowan, 2002).

### **III.2. Prévalence**

La prévalence exprime le nombre d'individus, au sein d'une population, réunissant les critères de définition de la maladie à un moment donné. Le taux de prévalence est le rapport de la prévalence sur la taille de la population étudiée qui est habituellement de 1.000 personnes. La prévalence est le reflet de l'interaction entre l'incidence, les décès, le degré de rémission de la maladie, de la migration des populations étudiées ou des possibilités thérapeutiques (Jallon, 2001).

D'après de nombreuses études épidémiologiques, la prévalence moyenne est de l'ordre de 4 à 5 pour 1.000 enfants (Hauser *et al.*, 1991).

Ce taux de prévalence augmente avec l'âge. Elle est de 2 à 3/1000 jusqu'à 7 ans et de 4 à 6/1000 de 11 à 15 ans.

Ces taux sembleraient plus élevés chez les garçons (Cowan, 2002 ; Waaler et al., 2000).

De même, les cas d'épilepsies sont plus fréquents chez les enfants de race noire (Cowan, 2002). Le taux de prévalence de l'épilepsie au sein des pays en voie de développement (Amérique latine et Afrique) semblerait plus élevé que dans les pays développés, avec une valeur moyenne de 10 à 15/1000 (Cowan, 2002). En effet, ces populations seraient plus exposées à un certain nombre de facteurs de risque, notamment certaines maladies infectieuses et parasitaires, dont la neurocysticercose en Amérique latine par exemple (Jallon, 1992 ; Thomas et Genton, 1994).

L'enquête de Rochester montre une certaine baisse dans le taux de prévalence chez les enfants de 0 à 9 ans sur plusieurs décennies. Cette diminution s'expliquerait par la diminution du taux d'incidence dans cette tranche d'âge. Par contre, cette même étude révèle une augmentation du taux de prévalence pour la tranche d'âge de 10 à 14 ans (Cowan, 2002).

### **III.3. Pronostic**

Le risque de récurrence après une première crise est variable selon les études, allant de 20 à 80%. Chez l'enfant, l'étude de Cavazutti signale une rémission sans crise et sans traitement à 5 ans dans 55% des cas (Peudener et al., 2000).

Ce taux semblerait être fonction de l'existence d'antécédents de crises épileptiques dans la fratrie et d'antécédents de convulsions néonatales. Cependant le risque de récurrence diminue avec le temps : chez 30% des épileptiques la deuxième crise survient dans les 3 mois et pour les 70% restant, dans les 2 ans ; la récurrence au-delà des 2 ans est exceptionnelle.

Dans les cas de récurrences, l'écart séparant les crises diminue chez les individus non traités. Il est de 6 mois en moyenne entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> crise et de 3 mois entre la 2<sup>ème</sup> et la 3<sup>ème</sup> crise, ce qui renforce l'adage de Gowers « *la crise appelle la crise* » (Baldy-Moulinier, 1997).

Le pronostic général de l'épilepsie, tous syndromes confondus, est bon. Il va être fonction de l'âge de survenue, de la sémiologie des crises, du syndrome épileptique et du traitement institué. Selon l'étude de Camfield, un certain nombre de critères de bon pronostic évolutif chez l'enfant, indépendants du type d'épilepsie ont été dégagés : âge de début inférieur à 12 ans, intelligence normale au début de l'épilepsie, absence de convulsions néonatales et limitation du nombre des crises avant l'instauration d'un traitement (Peudenberg et al., 2000).

Les patients développant une épilepsie peuvent être séparés en deux groupes, sans préjuger du type de crises (Baldy-Moulinier, 1997).

*Le groupe des épilepsies non évolutives et de bon pronostic (70-80%)* comprend :

- les épilepsies à rémission spontanée et permanente,
- les épilepsies à rémission précoce sans traitement,
- les épilepsies à rémission différée.

Le pronostic est généralement favorable en raison de la fréquence peu élevée des crises, de leur contrôle par le traitement, de la rémission, de l'absence de troubles neurologiques ou mentaux associés.

*Le groupe des épilepsies sévères, pharmacorésistantes et de pronostic réservé ou mauvais (30%) :*

- les épilepsies à crises rares mais résistantes au traitement,
- les épilepsies à crises fréquentes et sévères, patients non institutionnalisés,
- les épilepsies sévères chez des patients institutionnalisés.

La sévérité de l'épilepsie sera liée à la persistance des crises, aux effets indésirables médicamenteux, aux handicaps neurologiques ou psychosociaux associés.

Toutes les études montrent une surmortalité significative dans la population des épileptiques, et plus particulièrement aux deux extrêmes de la vie et dans la population masculine.

La mortalité est évaluée, dans la population générale tous âges confondus, par certains indices (Loiseau et Jallon, 1990) :

- le taux de mortalité spécifique, représentant le rapport des décès des épileptiques sur la population totale, évalué à 1,1 à 2,5 pour 100.000 habitants par an,
- le taux proportionnel de mortalité, représentant le rapport des décès des épileptiques sur le total des décès, évalué à 0,2 à 2 %,
- le ratio standardisé de mortalité (RSM), représentant le rapport des décès observés sur les décès attendus, évalué à 2,3 à 3,5.

L'épilepsie augmente les risques de mort prématurée. Selon une étude à Atlanta 4% de la population épileptique meurt avant l'âge de 11 ans (Brenningstall, 2001).

Entre Août 88 et Août 92, une étude hollandaise a été réalisée sur 472 enfants âgés de 1 mois à 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée. Ces enfants ont été suivis pendant 5 ans, ou pour certains, jusqu'à leur décès. Neuf enfants sont décédés au cours de cette étude, ce qui représente un taux de mortalité de 3,8 pour 1000 enfants par an, pour un âge moyen de 7,3 ans (avec un intervalle de 2,1 à 13,6 ans). Aucun décès n'a été recensé sur les 328 enfants atteints d'épilepsie non symptomatique. Tous les décès ont été retrouvés chez les enfants souffrant de désordres neurologiques évolutifs. De plus, ce risque de mortalité semble accru au cours des premières années qui suivent le diagnostic de l'épilepsie (Callenbach et al, 2001).

Chez l'enfant épileptique, l'incidence de la mortalité serait 13 fois supérieure à la mortalité générale, en particulier pour les enfants atteints d'épilepsies symptomatiques (49 fois supérieure). Ainsi, la mortalité excessive des patients épileptiques serait due essentiellement aux épilepsies secondaires (Saint-Martin, 2001).

Les causes de décès d'un patient épileptique sont difficiles à apprécier, mais elles peuvent être classées en 3 catégories (Gaitatzis et Sander, 2004) :

- le décès n'est pas du à la maladie,
- il est en relation avec des causes directes (crises et état de mal épileptique) et des causes indirectes comme le risque d'accidents (noyade,...).
- il est en relation avec la cause de l'épilepsie, de son étiologie : tumeur, accident vasculaire cérébral, traumatisme crânien...

En effet, l'épilepsie augmente, de façon intrinsèque, les risques d'accidents, en particulier la noyade. Cette noyade peut se produire lors du bain ou au cours d'activités aquatiques. Le risque relatif de noyade serait de 96 dans la baignoire et de 23,4 dans la piscine. Selon une étude finlandaise, 19% des décès chez les enfants épileptiques seraient la conséquence d'une noyade (Breningstall, 2001).

La mort soudaine et inattendue chez les épileptiques, SUDEP « *Sudden Unexplained Death in Epilepsy* », est une cause reconnue de décès dans cette population. Il s'agit d'une mort brutale inattendue, excluant traumatismes, noyades et états de mal, sans cause anatomique ou toxicologique à l'autopsie retrouvée (Nashef, 2001).

La mort soudaine et inattendue chez les épileptiques a fait l'objet de nombreuses études aboutissant sur des résultats contradictoires (Camfield, 2002). Le risque de mort subite chez les épileptiques serait supérieur à celui de la population générale. Elle serait responsable de 7,5 à 17% des décès chez les épileptiques, tous âges confondus. Un jeune âge et un sexe masculin seraient des facteurs de risque. Dans l'enfance, il semblerait y avoir un risque particulier avec les patients présentant un handicap mental et un désordre neurologique suffisant pour provoquer un déficit neurologique fonctionnel (Breningstall, 2001). De plus, la sévérité de la crise épileptique est un facteur aggravant. Les patients présentant une épilepsie difficile à traiter ont un taux plus élevé de SUDEP que les patients présentant une épilepsie bien contrôlée. Cependant, la mort soudaine et inattendue chez les enfants épileptiques semblerait être un phénomène rare.

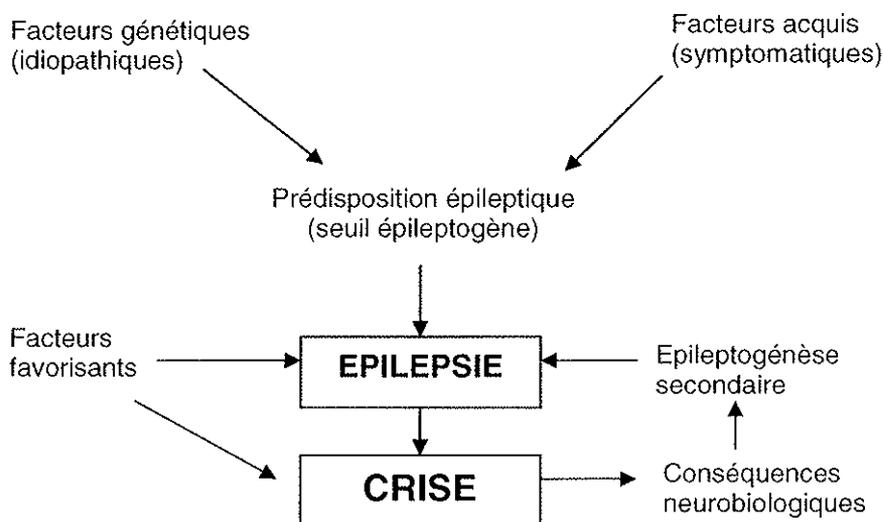
L'explication évoquée par plusieurs auteurs est un dysfonctionnement brutal du système nerveux autonome avec des troubles du rythme cardiaque, survenant soit au cours d'une crise, soit à la conjonction de plusieurs facteurs : fragilisation myocardique préalable, stress, médicaments... (Thomas et Genton, 1994).

## **4<sup>ème</sup> Partie**

### **ETIOLOGIE**

Tissot écrivait, en 1770, dans son traité sur l'épilepsie : « *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 met en action cette disposition* » (Traité de l'épilepsie, Tissot, 1770 ; Roger et al., 1990).

Ceci revient à dire que toute crise épileptique et la répétition de crises ultérieures résultent de la conjonction de facteurs génétiques et de facteurs acquis. Selon les cas, l'un ou l'autre de ces facteurs est prédominant. Dans les épilepsies les plus génétiquement déterminées, des facteurs exogènes favorisent l'expression de la maladie et, inversement, les facteurs génétiques jouent un rôle dans le potentiel épileptogène des lésions structurelles du système nerveux central. De même, les facteurs déclenchant et favorisant les crises seront abordés dans ce chapitre.



La part des différents facteurs étiologiques impliqués dans l'épilepsie et leurs interactions reste d'appréciation difficile.

#### **IV.1. Facteurs génétiques (Baldy-Moulinier, 1997)**

Les facteurs génétiques peuvent se manifester selon plusieurs systèmes :

- hérédité mendélienne, monogénique, pouvant se transmettre selon un mode autosomique dominant ou selon un mode autosomique récessif. Parfois la pénétrance du gène est variable et son expression clinique est âge-dépendant,
- hérédité plurifactorielle, l'expression phénotypique étant gouvernée par la conjonction, chez un même individu, de plusieurs gènes distincts et des facteurs environnementaux,
- d'autres modes de transmissions : hérédité familiale liée au sexe, hérédité maternelle liée au DNA mitochondrial.

#### **IV.2. Facteurs acquis (Baldy-Moulinier, 1997)**

##### **– Facteurs pré- et périnataux**

Les principales causes pendant la période prénatale :

- malformation,
- accidents vasculaires cérébraux survenant pendant la vie intra-utérine,
- infection du SNC : toxoplasmose, cytomégalovirae,

Les principales causes pendant la période néonatale :

- encéphalopathies ischémiques et hypoxiques,
- hémorragies intracrâniennes spontanées ou provoquées par un traumatisme,
- contusions cérébrales,
- infections cérébro-méningées bactériennes ou virales,
- troubles métaboliques,
- encéphalopathies toxiques, par exemple dues aux sédatifs à demi-vie longue consommés par la mère lors de la grossesse.

- **Maladies infectieuses**

Infections virales, neurocysticercose....

- **Traumatismes crâniens**

- **Tumeurs cérébrales**

Elles sont très rares chez l'enfant : 2/1000 et le potentiel épileptogène de tumeurs cérébrales est variable.

### **IV.3. Facteurs déclenchant et favorisant les crises épileptiques**

De très nombreux facteurs - sensoriels, sensitifs, métaboliques, endocriniens, psychiques, ...- sont susceptibles de favoriser le déclenchement d'une crise ou, dans certains cas, l'aggraver. De plus, certaines épilepsies seront électivement provoquées par un stimulus spécifique. La connaissance précise des facteurs déclenchant et favorisant les crises est déterminante dans leur prévention.

#### ***IV.3.1. Facteurs métaboliques (Thomas et Genton, 1994)***

Toutes modifications aiguës de l'équilibre glycémique et hydroélectrolytique peuvent favoriser le déclenchement d'une crise épileptique :

- hypo/hyperglycémie,
- hyponatrémie,
- hypocalcémie.

#### ***IV.3.2. Facteurs médicamenteux (Loiseau et Jallon, 1990)***

De nombreux médicaments peuvent induire des crises :

- soit par effet convulsivant : antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques, théophylline, certains antibiotiques (antituberculeux, antitumoraux, antiparasitaires) ;
- soit par arrêt brusque, induisant des crises de sevrage.

#### **IV.3.3. Toxiques exogènes (Thomas et Genton, 1994)**

Citons également les crises épileptiques dues à une intoxication aiguë accidentelle par le plomb, le manganèse, le méthanol, les organophosphorés...

#### **IV.3.4. Une modification du niveau de conscience (Loiseau et Jallon, 1990)**

- La privation de sommeil

Une diminution du temps de sommeil facilite l'apparition de crises épileptiques quel que soit le type d'épilepsie. Certaines épilepsies sont particulièrement sensibles au manque de sommeil ; ce sont les épilepsies dites *du réveil*. Le risque de crises au réveil augmente avec la réduction du temps de sommeil.

- La somnolence

La majorité des crises diurnes se produisent lors d'une diminution du niveau d'éveil ou lors d'un assoupissement.

- Le sommeil

Certaines épilepsies, dites *morphéiques*, sont caractérisées par l'expression des crises de façon élective au cours du sommeil. Le syndrome des pointes ondes continues pendant le sommeil (POCS) chez l'enfant est lié directement au sommeil. C'est un syndrome rare, d'expression polymorphe, observé chez les enfants âgés de 4 à 14 ans, et qui disparaît, quelle que soit sa forme clinique, entre 10 et 15 ans.

#### ***IV.3.5. L'hyperventilation ou polypnée***

En état de repos, la polypnée ou l'hyperventilation facilite l'apparition d'une crise épileptique. Ce phénomène est utilisé en pratique dans l'électro-encéphalogramme.

#### ***IV.3.6. Stimulations sensibles ou sensorielles***

Certaines crises peuvent être provoquées par :

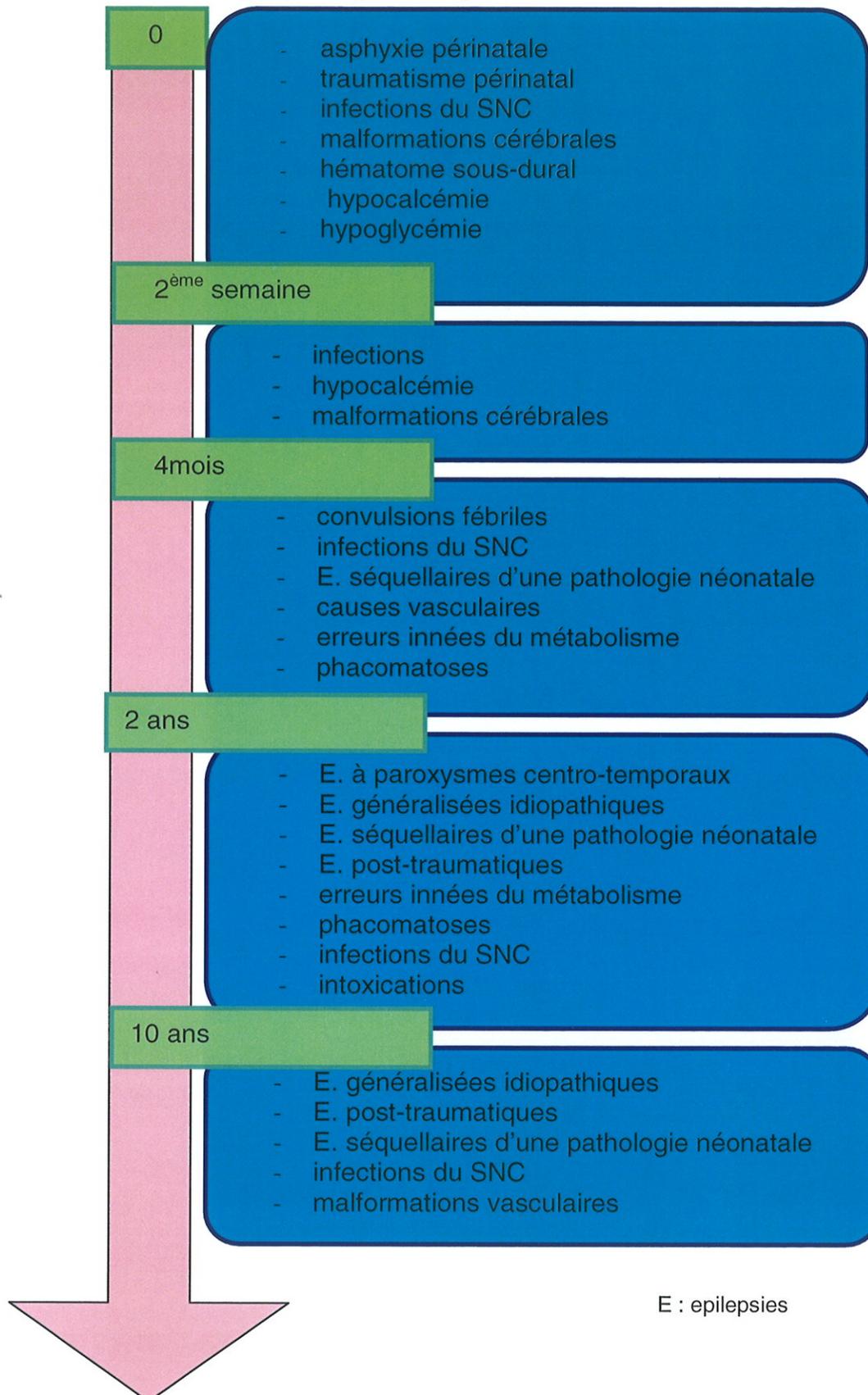
- une stimulation lumineuse : télévision, écran d'ordinateur, jeux vidéo, effets stroboscopes, néons...
- une stimulation sensitive, cutanée,
- une stimulation auditive : crises dites *audiogéniques*.

#### ***IV.3.7. Facteurs émotionnels et comportementaux***

Les perturbations de l'équilibre émotionnel peuvent être à l'origine d'une crise épileptique : émotions, situations de conflit, anxiété...

#### IV.4. Principales étiologies des épilepsies chez l'enfant en fonction de l'âge

(Niedermeyer, 1990, modifié)



E : épilepsies

## **5ème Partie**

### **DIAGNOSTIC**

Le diagnostic de l'épilepsie est un préalable indispensable pour la mise en place d'une stratégie thérapeutique. Mais l'épilepsie est caractérisée par des crises qui sont par définition des événements soudains et fugaces, dont l'appréhension directe par le clinicien reste rare. Le diagnostic de l'épilepsie chez l'enfant va donc reposer essentiellement sur :

- l'interrogatoire de l'enfant et de son entourage,
- l'examen clinique,
- l'électroencéphalogramme.

Au cours de ces dernières décennies, le diagnostic et le traitement de l'épilepsie ont été améliorés par les avancées réalisées en neuro-imagerie structurale et fonctionnelle et notamment de la scannographie, de l'IRM et de la tomographie par émission de photons.

## **V.1. Les moyens de diagnostic**

### ***V.1.1. L'interrogatoire de l'enfant et de son entourage***

Le diagnostic de l'épilepsie repose en premier sur l'interrogatoire de l'enfant et de son entourage (Arzimanoglou et *al.*, 1996). L'interrogatoire de l'enfant n'est pas facile à réaliser, car il ne peut pas toujours exprimer clairement son vécu.

Un dialogue avec les parents permet de rechercher d'éventuels antécédents personnels et familiaux, d'établir le contexte général. Ensuite, il est indispensable de parler avec l'enfant lui-même qui peut donner des informations importantes selon son âge.

On effectuera une *narration spontanée* de la crise auprès de l'enfant et des témoins. Il faut obtenir une description des symptômes à leur tout début. En pratique les témoins auront tendance à vouloir raconter les séquences les plus spectaculaires, se libérant de la charge affective que comportent les crises généralisées. Ils rapporteront toujours l'hypertonie, les secousses, la cyanose, la morsure de langue, la perte d'urines, la bave, la révulsion oculaire. Par contre, les crises accompagnées de signes

étranges et bizarres sont souvent partiellement décrites ou partiellement cachées par les parents.

Comme la narration spontanée faite par les parents ou les témoins peut être insuffisante ou trompeuse, on réalisera une *narration guidée*. La description devra commencer par le premier signe anormal en précisant le moment de la journée, le lieu et l'occupation de l'enfant au moment de la crise. L'interrogatoire devra préciser certains éléments caractéristiques (Lyon Evrard, 1999) :

- une perte de connaissance de quelques secondes ou quelques minutes,
- un souvenir de l'événement par l'enfant,
- des modifications du regard : regard fixe ou vague, révulsion oculaire, déviation latérale des globes oculaires, nystagmus transitoire,
- des secousses musculaires (clonies) affectant tout le corps, un hémicorps, un membre ou segment de membre ou une hémiface ; des automatismes moteurs bucco-faciaux ou manuels avec dissolution de la conscience,
- des spasmes toniques affectant tout le corps ou un membre ou provoquant la rotation de la tête et des yeux, ou donnant lieu à un blocage respiratoire avec cyanose,
- un sommeil post-critique,
- une confusion mentale post-critique,
- le caractère paroxystique : début et fin brusques,
- la relative brièveté de la crise, quelques secondes à quelques minutes.

Aucune de ces caractéristiques, prise isolément, n'est indispensable au diagnostic et leurs combinaisons sont très incertaines.

Les difficultés de l'interrogatoire varient en fonction de la valeur du récit de l'enfant et/ou des personnes assistant à la crise. Il est impératif de faire répéter ces récits, voire de les faire mimer, pour que de nouveaux détails réapparaissent.

### **V.1.2. L'examen clinique**

Lorsque le médecin assiste à une crise, l'examen immédiat va permettre de noter :

- l'état de la conscience, en évaluant les réponses aux stimulations verbales et sensorielles,
- l'état neurologique par la présence éventuelle d'une hypo ou hypertonie musculaire, secousses musculaires, activités automatiques, asymétrie des pupilles, du tonus musculaire et des réflexes ostéo-tendineux, du réflexe de Babinski. L'examen neurologique va essayer de mettre en évidence un déficit post-critique transitoire (déficit moteur ou sensitif localisé, hémianopsie, aphasie,...) évocateur d'un début partiel.
- l'état cardio-vasculaire : pouls, pression artérielle.

### **V.1.3. L'électro-encéphalogramme (EEG)**

Dés 1857, Hughlings émit l'hypothèse que les crises épileptiques sont provoquées par des décharges électrochimiques brutales d'énergie dans le cerveau.

En 1920, le psychiatre Hans Berger met au point une nouvelle technique l'électro-encéphalogramme, qui sera très utilisé à partir de 1930 pour l'étude de l'épilepsie. L'EEG a permis de confirmer la présence de décharges électriques excessives au niveau des neurones cérébraux (Gueiffier et *al*, 2002).

#### **V.1.3.1. Principes et méthodes**

L'électroencéphalogramme (EEG) est une méthode d'exploration fonctionnelle qui permet de recueillir l'activité électrique du cerveau, en positionnant des électrodes de surface sur le scalp de façon déterminée.

C'est un examen non invasif, le plus facile à réaliser et le moins coûteux.

Il permet également d'obtenir les résultats immédiatement, mais pour cela, il est nécessaire que l'examen dure au minimum vingt minutes.

L'activité EEG est composée de rythmes continus dont la fréquence, l'amplitude, la morphologie et la distribution sont définies (Baldy-Moulinier, 1997).

Les anomalies de l'EEG sont classées en deux catégories (Thomas et Genton, 1994) :

- *anomalies paroxystiques intercritiques*, survenant dans l'intervalle des crises ;
- *anomalies paroxystiques critiques*, concomitantes des crises cliniques ou d'évènements critiques infracliniques c'est-à-dire de phénomènes non cliniquement évidents.

### **V.1.3.2. Quels types d'EEG demandés ?**

Différentes techniques sont à la disposition des spécialistes (Plouin, 1997).

#### *V.1.3.2.1. L'EEG standard*

Il comprend un EEG de veille. Il est réalisé en position allongée ou assise. Il est obtenu selon deux conditions :

- les yeux fermés correspondant à un état de relaxation,
- les yeux ouverts, à un état de veille active.

Un EEG de sommeil, complément indispensable de l'EEG de veille, sera également réalisé. Il sera d'autant plus indiqué que l'EEG de veille ne montre pas d'anomalies ou lorsque les crises surviennent de manière sélective pendant le sommeil. Le sommeil est un activateur des anomalies paroxystiques intercritiques, notamment pour les épilepsies idiopathiques. Chez l'enfant jusqu'à l'âge de 4 ans, il est possible d'obtenir un tracé de sieste. Chez l'enfant plus âgé, on réalisera une privation de sommeil qui est un moyen relativement facile pour obtenir un sommeil de sieste le jour, sans prémédication et sans faire de tracé de nuit.

Deux épreuves de stimulation sont systématiquement réalisées (Baldy-Moulinier, 1997) :

- l'hyperventilation, destinée à produire une diminution du débit sanguin cérébral. Cette épreuve sera réalisée dès que l'enfant est en âge de comprendre et doit durer environ 3 minutes ;
- la stimulation lumineuse intermittente (SLI), qui consiste à projeter sur les yeux des enfants des éclairs lumineux en utilisant des fréquences rapides et lentes de stimulation. Cette épreuve est réalisée chez un enfant éveillé à partir de l'âge de 1 an.

#### *V.1.3.2.2. L'EEG avec enregistrement électromyogramme (EMG) concomitant*

On réalisera un EMG de surface des muscles touchés par les mouvements anormaux. En général, on choisira les deltoïdes, car les crises affectent plus fréquemment les extrémités proximales des membres, mais tous les muscles peuvent être enregistrés. L'EMG permet de fournir des informations sur le type de manifestations : cloniques, toniques ou atoniques, et permet d'étudier leurs relations avec les altérations de l'EEG concomitantes si elles existent.

#### *V.1.3.2.3. L'enregistrement vidéo - EEG*

Elle consiste à filmer l'enfant en même temps qu'est réalisé son EEG. Un enregistrement vidéo - EEG est possible si l'enfant présente des crises épileptiques suffisamment nombreuses pour qu'il puisse y avoir une chance de l'enregistrer.

Cette technique est particulièrement intéressante pour le diagnostic des crises épileptiques et pour préciser le type de crises chez le nouveau-né. En effet, un diagnostic de crise est plus aléatoire chez le nouveau-né que chez l'enfant plus âgé qui pourra décrire sa crise. De plus, cette technique permet d'affiner les informations sur la séméiologie des crises épileptiques (Bednarek, 2001).

#### V.1.3.2.4. Holter - EEG sur cassette de 24 heures

L'enregistrement de l'EEG est réalisé à domicile dans le milieu de vie habituel de l'enfant et non en milieu hospitalier. Ses indications doivent être limitées aux problèmes de diagnostic d'une épilepsie et de la pathologie du sommeil (Plouin, 1997).

#### V.1.3.3. Quelles indications ?

L'électro-encéphalogramme joue un rôle essentiel en épileptologie clinique (Baldy-Moulinier, 1997 ; Plouin, 1997 ; Thomas et Genton, 1993).

Il permet :

- de recueillir des arguments pour le diagnostic positif de l'épilepsie. En présence de l'enregistrement du phénomène clinique associé à des modifications paroxystiques concomitantes sur le tracé, on pourra affirmer la nature épileptique de la crise ;
- de recueillir des arguments pour la classification de l'épilepsie, orientant le médecin vers une épilepsie (partielle ou généralisée), vers une étiologie (idiopathique ou symptomatique), voire vers un syndrome épileptique particulier ;
- de préciser l'existence d'une photosensibilité par enregistrement d'anomalies paroxystiques au cours de la stimulation lumineuse intermittente ;
- de surveiller l'enfant épileptique. L'EEG est d'autant plus nécessaire qu'il existe une modification de la symptomatologie et de la fréquence des crises. De même, face à une épilepsie pharmacorésistante, il est nécessaire de répéter les EEG pour revoir le diagnostic syndromique et éventuellement modifier le traitement. Mais face à une épilepsie bénigne de l'enfant, une fois le diagnostic électroclinique posé et si les crises disparaissent avec la mise en place d'une thérapie adaptée, il est inutile d'enregistrer à nouveau l'enfant ;

- d'envisager l'arrêt du traitement. Il est habituel de réaliser un tracé EEG avant l'arrêt du traitement. Le risque de récurrence des crises serait plus élevé lorsque persistent des anomalies sur le tracé de l'EEG.

#### **V.1.3.4. Interprétations**

L'EEG ne peut, à lui seul, affirmer ou réfuter le diagnostic d'épilepsie qui est avant tout un diagnostic clinique basé sur la répétition des crises. Mais il pourra fournir des informations supplémentaires en faveur d'une orientation épileptique.

L'interprétation d'un EEG est plus difficile chez l'enfant que chez l'adulte et ceci pour deux raisons (Plouin, 1997):

- la maturation cérébrale entraîne une évolution des éléments graphiques physiologiques en fonction de l'âge,
- les problèmes d'enregistrement, un état de veille calme étant difficile à obtenir chez le jeune enfant.

Sa fiabilité est fonction de la qualité technique du tracé et de l'interprétation qui en est faite.

Les principales figures électriques pathologiques sont des pointes, des ondes ou des groupements de pointes et d'ondes. En dehors de l'aspect des figures, leur rythme soutenu par seconde et leur point de départ anatomique sont des éléments importants pour l'interprétation du tracé (Landrieu et Tardieu, 2001). Le point de départ de la décharge pourra être focal, hémisphérique ou généralisée d'emblée. Dans certains cas, il sera très difficile de différencier une crise partielle secondairement généralisée d'une crise d'emblée généralisée (Plouin, 1997).

Certains patients peuvent présenter des activités électro-encéphalographiques typiquement rencontrées au cours de l'épilepsie et ne jamais présenter de crises épileptiques. Entre 5 et 10% des enfants peuvent présenter des anomalies du tracé sans jamais manifester de crises épileptiques (Plouin, 1997).

De plus, un EEG dépourvu de toute activité paroxystique n'exclut pas l'hypothèse d'une épilepsie. Certaines régions du cortex, frontales ou temporales

internes sont difficilement accessibles par des électrodes de surface. Le premier EEG standard inter-critique n'est positif que dans 50% des cas. L'examen sera renouvelé en cas d'épilepsie fortement soupçonnée. La positivité atteint 70% lors du deuxième examen et 85% après un troisième examen.

#### ***V.1.4. Autres imageries cérébrales***

Les nouvelles techniques d'imagerie peuvent être classées en deux catégories :

- les unes donnent des images structurales du cerveau, c'est à dire une image instantanée de l'anatomie cérébrale ;
- les autres donnent des images fonctionnelles, c'est à dire explorant la fonction cérébrale sur une certaine durée.

La principale indication commune à toutes ces techniques est la chirurgie de l'épilepsie. Elles permettent de visualiser la lésion en cause avec l'imagerie structurale, et d'aider à localiser le foyer avec l'imagerie fonctionnelle (Chiron, 1997).

#### **V.1.4.1. Imagerie anatomique**

##### *V.1.4.1.1. Scanner X ou tomodensitométrie*

Le scanner X utilise les rayons X pour visualiser un organe par coupes. Cette technique est aussi appelée tomographie X assistée par ordinateur ou encore tomodensitométrie. Le scanner s'appuie sur l'absorption plus ou moins importante des rayons X selon le milieu traversé.

##### *V.1.4.1.2. Imagerie par résonance magnétique (IRM)*

Cette technique utilise un champ magnétique et des ondes radio. Son principe consiste à réaliser des images du corps humain grâce aux nombreux atomes d'hydrogène qu'il contient. Placés dans un puissant champ magnétique, tous les atomes d'hydrogène s'orientent dans la même direction. Ils sont alors excités par les ondes radio durant un très courte période : ils sont « mis en résonance ». A l'arrêt de

cette stimulation, les atomes restituent l'énergie accumulée en produisant un signal qui est enregistré et traité sous forme d'image par un système informatique.

L'IRM permet la réalisation de coupes dans tous les plans de l'espace. Deux images complémentaires et différentes peuvent être réalisées : une séquence courte T1 et une séquence longue T2. On peut explorer le cerveau selon différentes incidences et, sur les machines les plus récentes, reconstituer les images en trois dimensions.

L'IRM est l'examen de choix dans le diagnostic étiologique de l'épilepsie. Ce n'est pas un examen d'urgence. Cette technique est plus sensible que le scanner, elle permet la détection de petites anomalies et elle est intéressante pour étudier les petites structures et les fosses temporales.

Dans la littérature, les indications de l'IRM dans l'exploration de l'épilepsie de l'enfant sont les suivantes (Aloui-Kasbi et *al.*, 2004) :

- régression psychomotrice,
- épilepsie quel que soit l'âge de début, avec convulsion partielle clinique ou électro-encéphalographique,
- spasme infantile ou convulsions myocloniques survenant pendant la première année de vie,
- déficit neurologique fixe,
- syndromes cutanés tels que la sclérose tubéreuse de Bourneville,
- convulsions inclassables,
- épilepsie rebelle au traitement.

Mais il existe des limites à cet examen. La modification du signal de la myéline entre 0 et 3 ans liée à la maturation myélinique rend difficile la différenciation entre substance grise et substance blanche chez le nourrisson.

#### **V.1.4.2. Imagerie fonctionnelle**

##### *V.1.4.2.1. La tomographie d'émission monophotonique (TEMP) ou SPECT*

La tomographie d'émission monophotonique ou le SPECT « Single Photon Emission Computed Tomography » repose sur l'injection intraveineuse d'un traceur marqué à l'aide d'un isotope émetteur de rayon gamma et sur le suivi de l'évolution des concentrations dans le cerveau grâce à une gamma caméra.

On pourra ainsi étudier le débit sanguin cérébral régional, la densité des récepteurs dopaminergiques et aux benzodiazépines. La fixation du traceur est faible dans les régions peu fonctionnelles. Elle est par contre très élevée dans les zones cérébrales qui sont le siège d'une activité intense, comme c'est le cas au niveau des foyers épileptogènes.

Il existe deux techniques :

- Le SPECT statique où le traceur,  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO, hexa méthyl propylène amino oxyde marquée par du technétium, est piégé dans le cerveau et s'élimine selon sa période radioactive. C'est le plus couramment utilisé.
- Le SPECT dynamique où le traceur, Xénon-133, reste dans le secteur vasculaire et s'élimine selon le débit sanguin cérébral.
- Le TEMP peut être le reflet :
  - de la perfusion cérébrale en dehors de la crise, TEMP intercritique ;
  - de la crise, en injectant le traceur au début de la crise épileptique et en réalisant l'image dans les heures qui suivent, TEMP ictaux.

Cette technique suppose une bonne connaissance de l'aspect des images normales chez l'enfant. Ceci est d'autant plus difficile qu'il change avec l'âge, selon le degré de maturation cérébrale.

La principale indication est d'aider à la localisation du foyer épileptogène dans les épilepsies partielles sévères pharmaco-résistantes en prévision d'une exérèse chirurgicale. Ce foyer est le siège d'un hypodébit pendant la période intercritique et d'un hyperdébit pendant les crises.

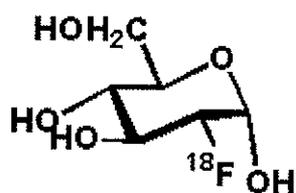
Elle permet aussi de confirmer une épilepsie partielle et d'analyser certains déficits cognitifs associés à l'épilepsie dont la région corticale impliquée sera le siège d'un hypodébit.

#### V.1.4.2.2. La tomographie d'émissions de positons (TEP)

Elle utilise le même principe que le SPECT, mais les traceurs mis en jeu sont des émetteurs de positons produits par un cyclotron et qui ont une demi-vie très courte. Lorsque le positon rencontre un électron, dans les tissus, la masse électronique de ces deux particules s'annule et leur énergie est entièrement restituée sous forme de deux photons émis en coïncidence et détectés par un appareillage réalisant de véritables auto-radiographies tomographiques.

On pourra étudier :

- le métabolisme du glucose. Le système nerveux central utilise le glucose comme substrat énergétique quasi exclusif. En mesurant la consommation cérébrale régionale de glucose, on évalue l'activité neuronale régionale du cerveau par injection d'un analogue du glucose, le desoxyglucose marqué au Fluor-18 (FDG) ;



- le débit sanguin cérébral avec l'H<sub>2</sub>O marquée à l'oxygène-15 ;



- la cartographie de neuro-récepteurs comme les récepteurs aux benzodiazépines avec le flumazénil.

Cette technique est plus invasive que le SPECT, plus onéreuse et elle ne peut être réalisée que dans quelques centres en France.

#### V.1.4.2.3. L'IRM fonctionnelle

L'IRM fonctionnelle permet de visualiser, de façon atraumatique, sans la moindre injection de produit de contraste, les régions du cerveau activées lors d'une tâche spécifique (visuelle, sensitive, motrice ou cognitive) dont on cherche à établir la localisation cérébrale précise.

Le principe de l'IRM fonctionnelle est de détecter l'activité neuronale par l'intermédiaire des modifications du flux sanguin cérébral qu'elle induit. La technique la plus répandue utilise l'effet BOLD « Blood Oxygen Level Dependent contrast ». Les modifications de signal alors observées sont dues aux variations du rapport de la concentration oxyhémoglobine/désoxyhémoglobine, dont les propriétés magnétiques sont différentes. L'oxyhémoglobine est non paramagnétique, alors que la désoxyhémoglobine est paramagnétique. L'activation cérébrale entraîne une baisse de la concentration relative de désoxyhémoglobine et donc une augmentation de signal IRM (Bouilleret et Dupont, 2003).

On mesure les variations de signal entre un état « stimulé » et un état de repos.

Cette technique est difficilement applicable chez l'enfant de moins de 5 - 6 ans, car elle nécessite la réalisation de certaines tâches cognitives.

#### V.1.4.2.4. Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (SRM) = SPECT-RMN

(Bouilleret et Dupont, 2003)

La SPECT-RMN permet d'obtenir in vivo et de façon non invasive des informations métaboliques complémentaires des éléments morphologiques ou fonctionnels obtenus par les autres méthodes.

Le principe est d'enregistrer sous forme de spectre les signaux de résonance obtenus à partir de molécules situées dans les tissus ou les cellules. Chaque substance peut alors être identifiée grâce à la position de son pic dans le spectre, l'aire du pic renseignant également sur la quantité de substance présente.

Son indication en épilepsie est la détection d'une variation focale des principaux métabolites présents dans le parenchyme cérébral : NAA N-acétylaspartate, choline..., témoins d'un dysfonctionnement neuronal localisé. Le but sera de localiser le foyer épileptique (Bouilleret et Dupont, 2003).

C'est une technique encore peu développée dans l'épilepsie de l'enfant.

#### *V.1.4.2.5 La magnéto-encéphalographie (MEG) (Chiron et Syrota, 1995)*

Elle consiste à enregistrer les champs magnétiques cérébraux spontanés ou plus souvent évoqués et, grâce à des modèles mathématiques complexes, à localiser l'origine du dipôle dans le cortex. Cette méthode est encore au stade de développement.

#### **V.1.4.3. Limites des nouvelles techniques d'imagerie chez l'enfant** (Chiron, 1995)

Chez l'enfant, l'utilisation de ces différentes méthodes posent divers problèmes.

Le principal est le manque de valeurs de référence des différents paramètres fonctionnels. Les valeurs normales varient en fonction de la maturation physiologique post-natale de façon non linéaire. De plus, elles ne sont pas extrapolables à partir des valeurs obtenues chez l'adulte.

Ces examens nécessitent la coopération des enfants lors des examens d'imagerie fonctionnelle.

Ces examens nécessitent de garder la tête de l'enfant immobile pendant l'acquisition des images. Une sédation est souvent nécessaire, ce qui réduit le caractère non invasif de l'examen. Les produits utilisés pour cette sédation sont susceptibles de modifier les paramètres étudiés en imagerie fonctionnelle, ils peuvent diminuer le débit sanguin et le métabolisme. Ils devraient donc être injectés après l'injection du traceur. De plus, pour certains examens d'imagerie d'activation comme

pour l'IRM fonctionnelle, l'utilisation d'une sédation est impossible car le patient participe en effectuant différentes tâches pendant l'acquisition des images.

## **V.2. Le diagnostic différentiel (Landrieu et Tardieu, 2001 ; Mancini, 1997)**

De nombreux phénomènes paroxystiques de l'âge pédiatrique évoquent une crise épileptique, mais ne sont pas le fait de l'épilepsie ; il faudra les différencier de l'épilepsie. Cependant chez un même enfant, peuvent coexister des crises épileptiques « réelles » et des manifestations paroxystiques non épileptiques (Plouin, 1997).

Le diagnostic de l'épilepsie par excès, faux positifs, est fréquent (20 à 30% selon certaines études). Il a pour inconvénient majeur la prescription inappropriée d'un traitement antiépileptique dont les effets indésirables peuvent nuire à l'enfant (Arzimanoglou et *al.*, 1996 ; Baldy-Moulinier, 1997).

En pratique, on constatera l'importance d'un interrogatoire soigneux et l'apport d'un éventuel EEG dans la détermination de l'origine épileptique de diverses crises.

Les phénomènes paroxystiques non épileptiques pourront être classés selon l'âge de l'enfant. Nous ne citerons que les plus fréquents.

### **V.2.1. Chez le nourrisson et le jeune enfant**

#### **V.2.1.1. A l'état de veille**

- **Les trémulations.** Elles se caractérisent par des secousses fines, régulières, généralisées, perceptibles au niveau des extrémités, du menton. Elles sont interrompues en maintenant le membre du nouveau-né qui est touché. Elles ont lieu lors de la période néonatale.
- **Les malaises du nourrisson.** Ils se traduisent par une brusque modification du tonus associée avec des troubles végétatifs, une pâleur

ou une cyanose, une modification cardiaque et respiratoire. Il s'agit le plus souvent de syncopes vagues.

- **Les spasmes du sanglot.** Il s'agit d'une manifestation paroxystique très fréquente de l'enfant âgé de quelques semaines à 5 ans. Ces accès sont impressionnants, mais bénins. Ils surviennent dans un contexte dont le déroulement est caractéristique. Une contrariété, une douleur, une émotion déclenchent les pleurs puis survient une apnée avec une hypoxie cérébrale transitoire. Ensuite l'enfant perd connaissance sur une brève durée accompagnée par une cyanose. Les formes les plus sévères peuvent être associées à des secousses des extrémités.
- **Le torticolis paroxystique bénin.** Il survient surtout au cours de la première année de vie et disparaît avant l'âge de 2 ans. Il consiste en la survenue de flexion latérale répétée de la tête pouvant durer quelques secondes à quelques minutes. D'autres accès dystoniques peuvent toucher d'autres parties du corps.
- **Les accès de masturbation de la petite fille** qui présente des mouvements rythmiques des membres inférieurs maintenus en adduction. Mais ils se différencient des crises épileptiques par l'état de béatitude qu'elle engendre, la rougeur et la présence de sueurs au niveau du visage de la petite fille.
- **Les spasmes bénins, ...**

#### V.2.1.2. Au cours du sommeil

- **Les myoclonies du sommeil.** Elles s'observent au cours du premier semestre de la vie. La myoclonie peut être isolée ou se répéter par salves de quelques secousses. Elles disparaissent spontanément.
- **Les terreurs nocturnes.** Très fréquentes chez les enfants âgés de 2 à 4 ans, elles sont sans gravité. Ce sont des brefs épisodes d'éveil partiel

au cours de la phase de sommeil lent. Cet éveil s'accompagne d'agitation (mouvements désordonnés, cris, pleurs) et d'une activation du système nerveux autonome (Tachycardie, accélération du rythme respiratoire). La durée de l'épisode est variable et l'amnésie de l'enfant au sujet de l'épisode est complète.

## **V.2.2. Chez l'enfant**

### **V.2.2.1. A l'état de veille**

- **La lipothymie** est un malaise général avec une tendance nauséuse, sueurs, impression d'étourdissement, instabilité de l'environnement, flou visuel, tâches lumineuses, acouphènes, jambes flageolantes. La lipothymie peut régresser sans aboutir à la perte de connaissance totale et réalise ainsi une forme « atténuée de la syncope ».
- **Les syncopes** peuvent être précédées de lipothymies. Elles se traduisent par une chute accompagnée d'une perte de connaissance de durée brève, due à une diminution du débit sanguin cérébral. La chute est moins brusque que chez l'épileptique. Elles peuvent être déclenchées par une émotion, une douleur, une peur. Une morsure de langue et une perte d'urines sont possibles, mais rares.
- **Les Tics** sont des mouvements brusques, répétitifs, stéréotypés, résultant de la contraction involontaire d'un ou plusieurs groupes musculaires, survenant en pleine conscience.
- **La crise migraineuse.** Elle sera d'autant plus difficile à différencier si elle est accompagnée des signes neurologiques ou sensoriels. En sa faveur, on retrouve des antécédents familiaux migraineux fréquents, les céphalées pulsatiles précédant le trouble neurologique, l'absence de perte de connaissance et la fréquence des signes digestifs associés.

- **Une hypoglycémie fonctionnelle ou organique** se caractérise par des prodromes et des signes d'accompagnement évocateurs : pâleur, douleur épigastrique, sensation de faim, sudation abondante (Thomas et Genton, 1994).
- **Une crise psychogénique ou une simulation.** On observe des crises de type hystérique remarquablement réalisées, surtout si un des membres de l'entourage de l'enfant est atteint d'épilepsie.

#### V.2.2.2. Au cours du sommeil

- **Somnambulisme.** C'est une déambulation nocturne inconsciente survenant lors d'un éveil incomplet du sommeil lent.
- **Dystonie paroxystique nocturne.** L'accès est aigu, d'aspect dramatique, prolongé avec des mouvements involontaires de la face, du cou et des membres, sans aucune altération de la conscience. Les dystonies paroxystiques nocturnes sont souvent d'origine toxique : sirop antitussif...

## 6<sup>ème</sup> Partie

# LES MEDICAMENTS ANTIÉPILEPTIQUES

## VI.1. Présentation

Actuellement, le traitement des épilepsies est essentiellement symptomatique. L'objectif est de faire disparaître les crises ou d'en diminuer les fréquences ou la sévérité, voire d'en modifier l'allure.

### *VI.1.1. L'antiépileptique idéal*

L'antiépileptique idéal doit répondre à différents critères (Aicardi, 2000 ; Thomas, 2004) :

- un rapport efficacité/tolérance élevé,
- une absorption rapide et totale après prise orale,
- une relation dose/taux plasmatiques linéaire,
- une faible liaison avec les protéines,
- un grand volume de distribution,
- une absence de métabolites actifs,
- une absence d'effets inducteurs ou inhibiteurs sur le métabolisme des autres médicaments,
- une demi-vie longue autorisant une prise unique quotidienne,
- l'existence d'une forme injectable.

Mais, aucune spécialité ne réunit l'ensemble de ces critères et explique la poursuite de la recherche de nouveaux médicaments.

Ainsi en 2005, le nombre de molécules antiépileptiques mises à la disposition des cliniciens est supérieur à celui des molécules mises sur le marché pendant le demi-siècle précédent.

Le choix du médicament dépend du syndrome épileptique. Il est conditionné par l'éventuelle existence d'un autre traitement et d'une autre pathologie. Le mode de vie constitue un facteur décisionnel. Pour un enfant prenant son repas à la cantine par exemple, il est difficile de prescrire un médicament à demi-vie courte. L'âge de l'enfant conditionne le choix du médicament. Il en est ainsi de la forme galénique. Selon la

capacité de l'enfant à avaler, certains médicaments n'ont pas une présentation adaptée. De même, le devenir du médicament dans l'organisme se modifie avec la maturation des fonctions hépatique, rénale... (Vallée, 1997).

Un choix inadapté de l'antiépileptique peut conduire à une inefficacité dans le contrôle des crises ou à leur aggravation.

### ***VI.1.2. Classification***

Il n'existe pas de classification officielle des antiépileptiques. Des essais de classification selon leur structure et leur mécanisme d'action ont été proposés. Mais la diversité de leur structure rend cette classification difficile, de même que des mécanismes d'action non univoques ou en partie inconnue rend impossible l'élaboration d'une classification basée sur ce critère.

La classification qui sera développée, ici, divise les antiépileptiques en quatre groupes :

- les antiépileptiques de 1<sup>ère</sup> génération
  - phénobarbital
  - phénytoïne
  - carbamazépine
  - valproate
  
- les antiépileptiques de 2<sup>ème</sup> génération
  - vigabatrin
  - felbamate
  - gabapentine
  - lamotrigine
  - topiramate
  - fosphénytoïne
  - oxcarbazépine

- les antiépileptiques d 'appoint
  - primidone
  - ethosuximide
  - benzodiazépines
  
- stiripentol DIACOMIT®, un antiépileptique qui a la particularité de nécessiter une demande d'autorisation temporaire d'utilisation, ATU de cohorte.

La tiagabine (GABITRIL®) et le levetiracetam (KEPPRA®) ne seront pas abordés dans cette étude. Leur utilisation est réservée, respectivement, chez l'enfant de plus de 12 ans et chez l'enfant de plus de 16 ans.

### **VI.1.3. Mécanismes d'action**

Le mécanisme d'action de la plupart des antiépileptiques utilisés en thérapeutique n'est pas totalement élucidé. Il implique une modification de la balance entre des *stimuli* excitateurs et inhibiteurs au niveau neuronal.

Au niveau cellulaire, trois mécanismes de base sont reconnus (Gueiffier et al., 2002) :

- la modulation des canaux ioniques potentiel-dépendants, Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup> ;
- l'augmentation de l'inhibition de la neurotransmission médiée par l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) ;
- une inhibition des acides aminés excitateurs, glutamate et aspartate.

#### **VI.1.3.1. Modulation des canaux ioniques**

##### *VI.1.3.1.1. Les canaux sodiques*

Les canaux sodiques neuronaux représentent une des plus importantes cibles des antiépileptiques.

Dans le système nerveux central (SNC), les canaux sodiques potentiel-dépendants sont responsables de la dépolarisation induite par le potentiel d'action neuronal et contrôlent l'excitation intrinsèque du SNC. Ces canaux sont composés d'une sous-unité  $\alpha$  qui forme le canal et de 2 sous-unités  $\beta$  ( $\beta_1$  et  $\beta_2$ ) qui modulent l'expression et la fonction des canaux sodiques. A l'état de potentiel normal, la plupart des canaux sodiques sont fermés. Sous l'effet d'une dépolarisation, les canaux s'activent permettant le flux des ions. La repolarisation de la membrane neuronale (par une sortie de  $K^+$ ) remet le canal dans un état susceptible de répondre à une nouvelle dépolarisation. Le cycle dure quelques millisecondes.

Le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine, le valproate de sodium, le felbamate, la gabapentine, la lamotrigine, le topiramate, la fosphénytoïne, l'oxcarbazépine et les benzodiazépines agiraient par ce mécanisme.

#### *VI.1.3.1.2. Les canaux calciques*

Les canaux calciques potentiel-dépendants présentent des similitudes avec les canaux sodiques. La sous-unité  $\alpha_1$  est équivalente à la sous-unité  $\alpha$  des canaux sodiques. La sous-unité  $\alpha_1$  est associée à d'autres sous-unités :  $\beta$ ,  $\gamma$  et  $\delta$ . Ils sont divisés en canaux de faible seuil ou de seuil élevé selon le potentiel membranaire auquel ils sont activés.

Plusieurs antiépileptiques sont décrits pour bloquer les canaux calciques potentiel-dépendants : phénobarbital, valproate de sodium, felbamate, gabapentine, lamotrigine, topiramate, oxcarbamazépine, primidone, ethosuximide.

#### *VI.1.3.1.3. Les canaux potassiques*

Ce sont des complexes protéiniques de structure tétramérique. Ils sont responsables de la repolarisation membranaire après l'activation des canaux sodiques. L'activation directe des canaux potassiques potentiel-dépendants hyperpolarise la membrane neuronale et limite la propagation du potentiel d'action.

Les activateurs des canaux potassiques ont des propriétés anti-convulsivantes : oxcarbazépine.

### **VI.1.3.2. Inhibition médiée par l'acide gamma-aminobutyrique**

Le GABA est le principal neuromédiateur inhibiteur chez les mammifères. Il est synthétisé par les neurones GABAergiques à partir du glutamate, sous l'effet de l'acide glutamique décarboxylase (GAD). Après sa libération synaptique, il agit sur 3 récepteurs spécifiques : GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub> et GABA<sub>C</sub>. La fixation du GABA déclenche l'ouverture du canal chlore et l'entrée d'ions dans la cellule, entraînant une hyperpolarisation de la membrane.

Plusieurs antiépileptiques agissent au moins en partie par action sur le système GABAergique : phénobarbital, valproate de sodium, vigabatrin, felbamate, gabapentine, topiramate, primidone, benzodiazépines.

### **VI.1.3.3. Excitation médiée par le glutamate**

Le glutamate est le principal neuromédiateur excitateur chez les mammifères. Il est synthétisé à partir de la glutamine sous l'effet de la glutaminase dans les neurones glutaminergiques. Après sa libération synaptique, il agit sur les récepteurs ionotropiques et métabotropiques. Le glutamate est éliminé de la fente synaptique vers les terminaisons nerveuses et les cellules gliales, par différents transporteurs spécifiques.

Les récepteurs ionotropiques sont classés en 3 sous-types :

- acide  $\alpha$ -amino-(3-hydroxy-5-méthylisoxazol-4-yl)propionique ou AMPA,
- Kaïnate,
- N-méthyl-D-aspartate ou NMDA.

Ces récepteurs ionotropiques forment des récepteurs canaux, perméables aux ions Na<sup>+</sup>, au K<sup>+</sup>, et au Ca<sup>2+</sup> selon leur structure. Les sous types AMPA et Kaïnate sont impliqués dans la neurotransmission excitatrice rapide, alors que les récepteurs NMDA sont activés lors de période prolongée de dépolarisation.

Les récepteurs métabotropiques sont également classés en 3 sous-types (groupes I, II, III) et sont principalement pré-synaptiques. Ils contrôleraient la libération des neurotransmetteurs.

L'action du phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, valproate de sodium, felbamate, gabapentine, lamotrigine, topiramate, fosphénytoïne, primidone serait médiée par ce système.

VI.1.3.4. Cibles moléculaires des antiépileptiques (Aicardi, 2000 ; Kwan et al., 2001)

| Composés        | ↘ de l'activation des canaux sodiques | ↘ de l'activation des canaux calciques | ↗ de l'activation des canaux potassiques | ↗ de la transmission inhibitrice | ↘ de la transmission excitatrice |
|-----------------|---------------------------------------|--|--|----------------------------------|----------------------------------|
| Phénobarbital   | +                                     | +                                      |  | +++                              | +                                |
| Phénytoïne      | +++                                   |  |  | +/-                              | +/-                              |
| Carbamazépine   | +++                                   |  |  | +/-                              | +/-                              |
| Valproate       | +                                     | +                                      |  | ++                               | +/-                              |
| Vigabatrin      |                                       |  |  | +++                              |                                  |
| Felbamate       | ++                                    | ++                                     |  | ++                               | ++                               |
| Gabapentine     | +/-                                   | +                                      |  | ++                               | +/-                              |
| Lamotrigine     | +++                                   | +                                      |  |                                  | +/-                              |
| Topiramate      | ++                                    | ++                                     |  | ++                               | ++                               |
| Fosphénytoïne   | +++                                   |  |  | +/-                              | +/-                              |
| Oxcarbazépine   | +++                                   | +                                      | +  |                                  |                                  |
| Primidone       |                                       | +                                      |  | +++                              | +                                |
| Ethosuximide    |                                       | +++                                    |  |                                  |                                  |
| Benzodiazépines | +                                     |  |  | +++                              |                                  |

+++ : Mécanisme d'action principal ; ++ : mécanisme d'action probable ;  
 + : mécanisme d'action possible ; +/- : données contradictoires.

## VI.2. Antiépileptiques

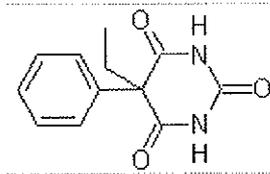
### VI.2.1. Antiépileptiques de première génération

#### VI.2.1.1. Le phénobarbital

C'est l'un des antiépileptiques les plus utilisés encore aujourd'hui dans le monde, en raison de son prix peu élevé. Mais son utilisation est limitée par ses effets indésirables sur les fonctions cognitives et sur le comportement de l'enfant.

##### VI.2.1.1.1. Structure chimique

En 1912, Hauptman découvre les propriétés anticonvulsivantes du phénobarbital ou acide 5-éthyl-5-phényl barbiturique.



##### VI.2.1.1.2. Formes pharmaceutiques commercialisées (Vidal, 2005)

###### Voie orale (Liste II)

- **APAROXAL®** : comprimés 100 mg,
- **GARDENAL®** : comprimés 10, 50, 100 mg,
- **ALEPSAL®** (association avec la caféine) : comprimés à 15, 50, 100, 150 mg. La caféine atténue la somnolence des débuts de traitement.

Chez l'enfant de moins de 6 ans, le comprimé sera écrasé et mélangé aux aliments avant administration en raison du risque de fausse route (Vidal, 2005).

### Voie parentérale (Liste II)

- **GARDENAL®** (voie IM, exceptionnellement IV)
  - formes injectables à 40 mg/2ml,
  - formes injectables à 200 mg/4ml.

#### VI.2.1.1.3. *Indications*

Le phénobarbital est actif dans toutes les formes d'épilepsie à l'exception des absences typiques. De même, les crises myocloniques peuvent être aggravées par la prise de phénobarbital.

Mais ses effets sur les fonctions cognitives et sur le comportement de l'enfant conduisent à privilégier d'autres thérapeutiques ou à l'utiliser en association à un autre traitement antiépileptique (Baldy-Moulinier, 1997).

La forme injectable est indiquée en cas d'état de mal épileptique après échec des benzodiazépines et/ou de la phénytoïne et en cas de traitement temporaire des épilepsies de l'enfant en relais de la voie orale lorsque celle-ci est inutilisable.

#### VI.2.1.1.4. *Pharmacodynamie*

Le phénobarbital exerce son action pharmacologique en renforçant l'effet inhibiteur du GABA par action agoniste sur le récepteur ionophore chlore GABA-A.

De plus, d'autres mécanismes d'action des barbituriques ont été rapportés. Il bloquerait les canaux calciques voltage-dépendant et auraient une action inhibitrice au niveau des sous-types AMPA/kainate des récepteurs au glutamate (Kwan et *al.*, 2001).

#### VI.2.1.1.5. *Pharmacocinétique*

Le phénobarbital est absorbé à environ 80% par la voie orale. La résorption est plus lente chez le nouveau-né que chez l'enfant (Pons et *al.*, 2001). Le pic plasmatique est atteint en 4 heures chez l'enfant. Il présente un long délai d'action, l'efficacité ne peut être évaluée avant 3 ou 4 semaines de traitement. Il diffuse dans tout l'organisme,

notamment dans le cerveau en raison de sa liposolubilité. Il est partiellement lié aux protéines plasmatiques (60%). La liaison aux protéines plasmatiques est diminuée chez le nouveau-né, 10 à 30% (Pons et *al.*, 2001).

La demi-vie d'élimination est plus longue chez le nouveau-né (45 à 500 heures) et plus courte chez le nourrisson (20 à 80 heures) que chez l'adulte (60 à 180 heures) (Pons et *al.*, 2001).

Il est pour une partie métabolisé dans le foie (en un dérivé hydroxylé inactif qui est ensuite glucuro ou sulfoconjugué) et pour une autre partie excrété sous forme inchangée par le rein (40%) d'autant plus que les urines sont alcalines (Gueiffier et *al.*, 2002 ; Thomas, 2004 ; Vidal, 2005).

C'est un puissant inducteur enzymatique (CYP1A2, CYP2C, CYP3A et glucuronyltransferase) modifiant la pharmacocinétique des antiépileptiques associés (phénytoïne, carbamazépine et acide valproïque) et des autres thérapeutiques (Gueiffier et *al.*, 2002).

#### *VI.2.1.1.6. Effets indésirables*

En début de traitement, en dehors des éventuelles éruptions cutanées, des troubles du comportement à type d'excitation sont fréquents chez l'enfant.

Lors des traitements chroniques, ce sont essentiellement les troubles de la concentration, avec augmentation du temps de réaction et une diminution de la vivacité intellectuelle qui vont être problématique chez l'enfant (Thomas, 2004).

Le phénobarbital peut entraîner des troubles osseux en traitement prolongé se traduisant par une ostéomalacie chez l'enfant (Gueiffier et *al.*, 2002). Ces effets seraient dus à ses propriétés inductrices enzymatiques qui conduiraient à une diminution du taux de 25-hydroxycalciférol (vitamine D<sub>3</sub>). Ainsi chez l'enfant soumis au traitement par le phénobarbital au long cours, une supplémentation en vitamine D<sub>2</sub> (1200 à 2000UI/jour) ou 25-hydroxy-vitamine D<sub>3</sub> est nécessaire (Pons et *al.*, 2001 ; Vidal, 2005).

Il existerait un épaississement des traits du visage, surtout des lèvres et du nez chez les patients traités par le phénobarbital.

De plus, il serait responsable au long cours de troubles rhumatologiques (algodystrophie, maladie de Dupuytren).

Le phénobarbital entraîne une pharmacodépendance, le risque augmentant avec la dose et la durée de traitement.

Il existe un risque de recrudescence des crises lors de l'interruption du traitement, surtout si elle n'est pas progressive.

#### *VI.2.1.1.7. Posologies*

La posologie est de 2 à 5 mg/kg/j chez l'enfant, en une à deux prises. C'est à dire selon le poids (Vidal, 2005) :

- enfant de moins de 20 kg : 5 mg/kg/j,
- enfant entre 20 et 30 kg : 3 à 4 mg/kg/j,
- enfant de plus de 30 kg : 2 à 3 mg/kg/j.

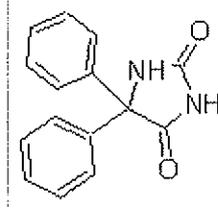
La posologie de la forme injectable est de 10 à 20 mg par jour pour un enfant de 12 à 30 mois, et de 20 à 40 mg par jour de 30 mois à 15 ans (Vidal, 2005).

#### **VI.2.1.2. La phénytoïne**

La phénytoïne est un antiépileptique très efficace et actif sur toutes les formes d'épilepsie. Mais son utilisation est limitée par une marge thérapeutique étroite.

##### *VI.2.1.2.1. Structure chimique*

En 1937-1938, Putnam et Merritt mettent en évidence l'efficacité de la phénytoïne sur les convulsions électriques du chat, puis sur l'homme (Gueiffier et *al.*, 2002 ; Ragsdale et Avoli, 1998).



#### VI.2.1.2.2. *Formes pharmaceutiques commercialisées*

- **DI-HYDAN®**, Liste II : comprimés à 100 mg
- **DILANTIN®**, Liste II - Réservé à l'usage hospitalier : solution injectable IV à 250 mg/5 ml, flacons de 5 ml

#### VI.2.1.2.3. *Indications*

La phénytoïne possède un large spectre d'activité antiépileptique, elle est active dans toutes les formes d'épilepsie, sauf les absences.

Son efficacité est semblable à celle du phénobarbital, du valproate de sodium et de la carbamazépine. Mais la difficulté de contrôle de son rapport dose efficace/dose toxique explique son association à un autre anti-épileptique dans les épilepsies difficiles à contrôler.

La forme injectable est indiquée, en monothérapie ou en association, dans le traitement de l'état de mal épileptique, en particulier chez l'enfant.

#### VI.2.1.2.4. *Pharmacodynamie*

La phénytoïne agit principalement au niveau des canaux voltages-dépendants. En agissant sur la partie intracellulaire des canaux sodiques voltages-dépendants, elle diminue l'entrée du sodium dans le neurone et diminue ainsi son excitabilité.

Elle bloquerait également les canaux calciques (Brodie et Dichter, 1996 ; Kwan et *al.*, 2001 ; Ragsdale et Avoli, 1998).

#### VI.2.1.2.5. Pharmacocinétique

La résorption est variable. Elle est plus faible chez le nouveau-né. La phénytoïne est liée à 90% aux protéines plasmatiques.

La demi-vie est plus longue chez le nouveau-né (15 à 105 heures) et plus courte chez le nourrisson (2 à 7 heures) que chez l'adulte (24 à 48 heures). Après une injection intraveineuse, elle se situe entre 10 à 15 heures (Pons et *al.*, 2001).

La métabolisation est hépatique. Le métabolisme étant saturable, un accroissement modéré de la posologie peut entraîner une augmentation importante des concentrations circulantes de phénytoïne, par diminution de la vitesse d'élimination. Les métabolites sont éliminés par voie urinaire (Vidal, 2005).

C'est un inducteur enzymatique du métabolisme des autres antiépileptiques et des autres médicaments (Pons et *al.*, 2001).

#### VI.2.1.2.6. Posologies

##### Forme orale

La posologie est de 3 à 8 mg/kg par jour, en une ou deux prises.

Pour les très jeunes enfants, la dose initiale sera d'un demi-comprimé deux fois par jour, puis adaptée en fonction de l'efficacité et de la tolérance. Le comprimé doit être écrasé avant administration. De 5 à 10 ans, on administrera 1 à 2 comprimés en traitement d'attaque puis il conviendra de déterminer la posologie efficace (Vidal, 2005).

On réalisera un bilan hépatique avant le traitement et périodiquement au cours des six premiers mois de traitement et notamment chez l'enfant de moins de 3 ans. Chez l'enfant, on évitera la co-prescription de salicylés en raison d'une augmentation de la toxicité hépatique.

De même, un examen hématologique est recommandé avant le traitement, avant une intervention chirurgicale, en cas d'hématome et de saignements spontanés (Gueiffier et *al.*, 2002).

## Forme injectable

La dose de charge est de 8 à 12 mg/kg chez le nouveau-né et de 10 à 15 mg/kg chez l'enfant. La vitesse d'administration est de 1 mg/kg/min (sans dépasser 50 mg/min), soit une durée comprise entre 20 à 60 minutes.

Puis, tant que l'administration orale n'est pas possible et 6 à 12 heures après, on administrera 3 à 5 mg/kg/j en dose d'entretien.

### *VI.2.1.2.7. Effets indésirables*

La phénytoïne présente de nombreux effets indésirables (Gueiffier et *al.*, 2002 ; Thomas, 2004).

**Effets indésirables neurosensoriels** : nystagmus, ataxie, diplopie, hyperactivité, hyperréflexivité ; et à doses très élevées : confusion mentale, hallucination.

**Effets indésirables digestifs** : nausées, gastralgies. A coté de ces troubles souvent banaux, la phénytoïne peut induire des effets indésirables plus graves tels que une hypertrophie gingivale et des hépatites cholestatiques. L'hypertrophie gingivale survient surtout chez l'enfant dont l'hygiène dentaire est défectueuse. Elle apparaît 3 ou 4 mois après le début de traitement et disparaît 2 à 5 mois après son arrêt. Elle s'expliquerait par une diminution du taux d'Ig A, favorisent l'infection, et par une carence en folate qui stimule les fibroblastes.

**Effets indésirables sanguins** : anémie, leucopénie, granulopénie, thrombopénie, agranulocytose, voire pancytopenie.

**Effets indésirables dermatologiques** : des éruptions cutanées graves ont été signalées. On décrit aussi un hirsutisme, un épaissement des traits du visage, une acné.

**Effets indésirables endocriniens** : un effet diurétique est possible par diminution de la sécrétion de l'hormone antidiurétique, une hyperglycémie par diminution de la sécrétion pancréatique de l'insuline, et une hypocalcémie.

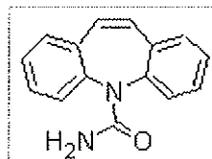
Les effets indésirables liés à l'utilisation intraveineuse de ce produit, qui ont été rapportés, sont : une irritation locale, une inflammation, une nécrose cutanée (Vidal, 2005).

### VI.2.1.3. La carbamazépine

Malgré son puissant effet inducteur enzymatique, la carbamazépine est un principe actif de référence dans le traitement des épilepsies partielles de l'enfant, en raison de son efficacité, de sa tolérance et de son absence de perturbation des fonctions cognitives lors des traitements au long cours.

#### VI.2.1.3.1. Structure chimique

Synthétisée en 1961, la carbamazépine a une structure chimique voisine de celle des antidépresseurs tricycliques (Kwan et *al.*, 2001).



#### VI.2.1.3.2. Formes pharmaceutiques commercialisées (Vidal, 2005)

##### **TEGRETOL®** (liste II)

- Comprimé sécable à 200 mg,
- Comprimé pelliculé sécable à libération prolongée à 200 mg,
- Comprimé pelliculé sécable à libération prolongée à 400 mg,
- Suspension buvable à 100 mg/5 ml.

Contrairement à la forme suspension, la forme comprimé n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 6 ans, en raison du risque de fausse-route.

#### VI.2.1.3.3. Indications

La carbamazépine présente un large spectre d'activité antiépileptique s'étendant des crises partielles aux crises secondairement généralisées, mais excluant les absences typiques et les myoclonies (Baldy-Moulinier, 1997 ; Brodie et Dichter, 1996 ; Thomas, 2004).

Elle est particulièrement efficace dans les épilepsies partielles.

De plus, elle possède une action normothymique indiquée dans le traitement des psychoses maniaco-dépressive et une action antalgique dans le traitement des névralgies faciales. Cette combinaison effet antiépileptique/normothymique est intéressante dans le traitement des épilepsies accompagnées de troubles du comportement (Baldy-Moulinier, 1997).

#### VI.2.1.3.4. Pharmacodynamie

L'effet antiépileptique de la carbamazépine est due principalement à son effet inhibiteur sur les décharges électriques. Elle prolonge la dépolarisation des neurones en freinant le retour des canaux sodiques voltage-dépendants d'un état inactivé à un état activé (Pons et *al.*, 2001).

De même, elle diminue la libération du glutamate (Kwan et *al.*, 2001).

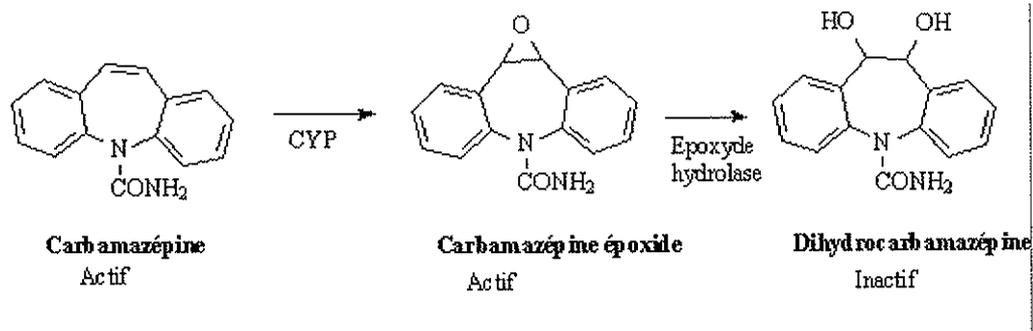
#### VI.2.1.3.5. Pharmacocinétique

L'absorption digestive de la carbamazépine est variable. Elle est modifiée par la prise alimentaire qui l'augmente de 17% (Gueiffier et *al.*, 2002).

La forme liée aux protéines est de 70 à 80% (Baldy-Moulinier, 1997 ; Vidal, 2005).

La demi-vie plasmatique de la carbamazépine est de l'ordre de 10 à 20 heures. Mais elle est influencée par l'état de la maturité, la demi-vie est plus longue chez le nouveau-né (8 à 27 heures) et plus courte chez le nourrisson (10 heures).

Elle est transformée au niveau hépatique sous forme de 10,11-epoxycarbamazépine, métabolite actif qui serait responsable de certains effets indésirables de la carbamazépine. Le cytochrome P450 3A4 a été identifié comme la principale enzyme responsable de la formation de ce métabolite (Pons *et al.*, 2001).



#### Métabolisme de la carbamazépine

Il existe un phénomène d'auto-induction de son métabolisme, qui peut conduire à une réduction paradoxale des concentrations plasmatiques avec l'augmentation de la posologie et, inversement, à une élévation avec une diminution de dose (Baldy-Moulinier, 1997 ; Thomas, 2004).

Une très faible fraction de carbamazépine est éliminée dans les urines sous forme inchangée (Vidal, 2005).

La carbamazépine est un puissant inducteur enzymatique (CYP1A2, CYP2C, CYP3A et glucuronyltransférase) qui donne lieu à de nombreuses interactions médicamenteuses (Gueiffier *et al.*, 2002).

#### VI.2.1.3.6. Posologies (Vidal, 2005)

La mise en place du traitement devra se faire de manière progressive, par paliers de 2 à 5 jours, pour atteindre la dose optimale en deux semaines.

La posologie journalière est de 10 à 20 mg/kg en moyenne chez l'enfant, en deux prises pour les formes LP et en deux ou trois prises pour les autres formes.

#### VI.2.1.3.7. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus souvent observés en début de traitement sont (Gueiffier et *al.*, 2002 ; Vidal, 2005) :

- Phénomènes de fatigue ou de somnolence ;
- Vertiges, anorexie, céphalées, ataxie ;
- *Troubles digestifs* : nausées, diarrhées, notamment en cas d'utilisation de la suspension buvable en raison de la présence de sorbitol ;
- Sécheresse de la bouche, troubles de l'accommodation ou diplopie.

Ces manifestations sont souvent transitoires et disparaissent spontanément en 8 à 15 jours ou après réduction temporaire des doses. Ces effets peuvent être prévenus par une installation très progressive du traitement (Pons et *al.*, 2001).

Les autres effets indésirables cités sont :

- *au niveau du SNC* agitation, état confusionnel ;
- *au niveau de l'appareil digestif* : sécheresse buccale, troubles hépatiques à type d'hépatites associées à une augmentation des phosphatases alcalines et de la  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase et des transaminases ;
- *au niveau du sang* : aplasie médullaire, thrombopénie, neutropénie, agranulocytose ;
- *au niveau cardio-vasculaire* : la carbamazépine peut entraîner des troubles de la conduction et des maladies thromboemboliques ;
- *au niveau cutané* : des réactions cutanées allergiques de type rash, des épidermolyses bulleuses de Lyell ;
- *au niveau endocrinien* : la carbamazépine peut entraîner une hyponatrémie par sécrétion non appropriée d'hormone anti-diurétique (ADH) ;
- *au niveau des organes des sens* : diplopie, dysgueusie, trouble de l'audition.

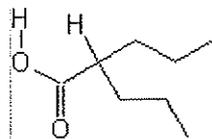
Ainsi la mise en place du traitement nécessite quelques précautions d'emploi. On réalisera un hémogramme et un bilan hépatique. Ces examens seront effectués une fois par semaine au cours du premier mois de traitement et devant tout signe d'appel clinique ; fièvre inexpliquée, angines... (Gueiffier et *al.*, 2002).

#### VI.2.1.4. Le valproate

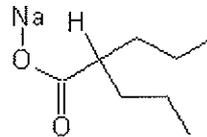
C'est un antiépileptique à très large spectre. Il est utilisé en monothérapie de première intention de référence, et peut être associé à de nombreux antiépileptiques. Son efficacité, sa tolérance et les nombreuses formes galéniques existantes en font un médicament très maniable.

##### VI.2.1.4.1. Structure chimique

Le valproate, *sel sodique de l'acide dipropylacétique ou acide valproïque ou valproate de sodium*, synthétisé dès 1882, est un solvant organique dont les propriétés antiépileptiques ont été découvertes par hasard. En 1964, Carraz met en évidence l'augmentation du taux cérébral de GABA par le valproate de sodium. Celui-ci sera introduit en thérapeutique dès 1967 (Gueiffier et *al.*, 2002 ; Thomas, 2004).



Acide valproïque



Valproate de sodium

##### VI.2.1.4.2. Formes pharmaceutiques commercialisées (Vidal, 2005)

#### Voie orale (Liste II)

- **DEPAKINE®**
  - Comprimés gastrorésistants à 200 mg,
  - Comprimés gastrorésistants à 500 mg,
  - Sirop à 57,64 mg/ml (flacon de 150 ml),
  - Solution buvable à 200 mg/ml (flacon de 40 ml)

- **DEPAKINE CHRONO 500mg®** comprimés pelliculés sécables à libération prolongée : réservé à l'enfant de plus de 17 kg et de plus de 6 ans (forme galénique non adaptée, en raison du risque de fausse route),
- **MICROPAKINE LP®**
  - Granulés LP 0,33 g/g
    - Tube de 15 g de granulés correspondant à 5 g de principe actif, avec un dispositif doseur et un piston de 50, 100, 150 ou 200 mg
    - Tube de 45 g de granulés correspondant à 15 g de principe actif, avec un dispositif doseur et un piston de 50, 100, 150, 200, 250 ou 350 mg
    - Tube de 45 g de granulés correspondant à 15 g de principe actif, avec un dispositif doseur et un piston de 500, 600, 750, 850 ou 1000 mg
  - Sachets-doses LP à 100, 250, 500, 750 ou 1000 mg.

Remarque :

La MICROPAKINE® doit être saupoudrée dans un aliment mou ou une boisson, froid ou à température ambiante. Elle ne doit pas être administrée dans un biberon, car les granulés peuvent boucher la tétine.

Dans tous les cas, le mélange doit être avalé immédiatement et ne pas être mâché. Il ne doit pas être conservé pour une utilisation ultérieure.

Voie parentérale

- **DEPAKINE®** préparation injectable IV à 400mg/4ml

Il est indiqué en traitement temporaire des épilepsies de l'enfant en relais de la voie orale lorsque celle-ci est inutilisable.

*VI.2.1.4.3. Indications*

Le valproate a une action antiépileptique sur toutes les formes d'épilepsie de l'enfant et particulièrement dans les épilepsies généralisées idiopathiques (Brodie et

Dichter, 1996). Il est prescrit en monothérapie ou en association à un autre traitement antiépileptique.

#### VI.2.1.4.4. Pharmacodynamie

Le mécanisme d'action du valproate est multiple et complexe. Il bloque les canaux sodium et calcique voltage-dépendants. Il élève le taux de GABA cérébral en favorisant sa libération, il potentialise son action, diminue sa dégradation et inhibe sa recapture. De plus, il diminuerait le taux d'aspartate, acide aminé excitateur, au niveau du cerveau. Son effet GABA mimétique est prédominant (Baldy-Moulinier, 1997 ; Kwan et *al.*, 2001).

#### VI.2.1.4.5. Pharmacocinétique

La biodisponibilité du valproate par voie orale est pratiquement totale. La demi-vie chez le nouveau-né est plus longue (60 à 107 heures) que chez l'enfant et l'adulte, 10 à 15 heures (Pons et *al.*, 2001). La concentration plasmatique d'équilibre est obtenue en 3 à 4 jours. La fixation protéique, dose-dépendante, est très importante (90%). L'acide valproïque donne naissance à de nombreux métabolites, dont l'acide 2-propylpent-2-énoïque et l'acide 2-propylpent-4-énoïque qui sont actifs. Cependant, leur concentration ne permet pas leur participation à l'action pharmacologique du valproate. L'excrétion du valproate est essentiellement urinaire (Gueiffier et *al.*, 2002 ; Vidal, 2005).

C'est un inhibiteur du métabolisme des autres antiépileptiques et des autres médicaments, ce qui nécessite de diminuer la posologie des thérapeutiques associées (Pons et *al.*, 2001).

#### VI.2.1.4.6. Posologies (Vidal, 2005)

### **Instauration du traitement**

La posologie initiale est de 10 à 15 mg/kg/j.

- *Sans association à un autre antiépileptique* : l'augmentation de la posologie s'effectuera par paliers de 2 à 3 jours, de façon à atteindre la posologie optimale en une semaine environ.
- *En association à d'autres antiépileptiques* : la dose d'entretien est obtenue par paliers, en deux semaines. On réduit éventuellement les thérapeutiques associées en fonction du contrôle des crises.

## **Posologie d'entretien**

La posologie d'entretien moyenne journalière est de 30 mg/kg, en deux ou trois prises, de préférence au cours des repas.

### *VI.2.1.4.7. Effets indésirables*

La tolérance du valproate est le plus souvent excellente. Lors d'une administration chronique, il n'altère pas les fonctions cognitives ou de manière très minime. De plus, contrairement aux autres antiépileptiques, il se comporte comme un inhibiteur enzymatique (CYP2C9, glucuronyl-transférase et époxyde hydroxylase) (Baldy-Moulinier, 1997 ; Gueiffier et *al.*, 2002 ; Thomas, 2004).

Il faut distinguer les effets indésirables aigus imprévisibles des effets indésirables chroniques (Baldy-Moulinier, 1997 ; Brodie et Dichter, 1996 ; Thomas, 2004).

#### *VI.2.1.4.7.1. Effets indésirables aigus*

##### **– Hépatites**

L'atteinte hépatique cytotoxique sévère est exceptionnelle. Elle est surtout observée lors des six premiers mois de traitement chez des patients généralement soumis à une polythérapie avec pathologie associée et chez les enfants de moins de deux ans. Les signes d'appel comportent des troubles digestifs, une reprise des crises et une élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines). En pratique, il est recommandé de réaliser une surveillance clinique et biologique régulière surtout lors de l'instauration du traitement, de privilégier la monothérapie et d'éviter la prescription de salicylés chez l'enfant.

- **Hyperammoniémies**

Une hyperammoniémie modérée est constante, mais rarement symptomatique chez les patients à fonction hépatique normale.

- **Pancréatite** : rare

- **Troubles digestifs**

Les troubles digestifs sont fréquents en débuts de traitement et particulièrement chez les enfants. Il s'agit de nausées, de gastralgies, d'anorexie ou de dégoût alimentaire. Ces troubles sont le plus souvent transitoires, et régressent en 8 à 15 jours.

- **Thrombopénie**

Des syndromes hémorragiques, sans déficit en vitamine K, ont été rapportés chez le nouveau-né (Pons et *al.*, 2001).

- **Allergies cutanées**

#### VI.2.1.4.7.2. Effets indésirables chroniques

- **Prise de poids**

Au contraire de l'anorexie observée en début de traitement, une prise de poids par effet orexigène peut survenir. C'est un effet dose-dépendant.

- **Alopécie**

Cette chute de cheveux est possible au cours des premières semaines de traitement. Elle est transitoire et réversible.

- **Tremblements fins d'attitude des extrémités**, effet dose-dépendant.

### ***VI.2.2. Antiépileptiques de deuxième génération***

Leurs indications reconnues sont représentées par les épilepsies mal contrôlées par les molécules antiépileptiques classiques ou par les patients qui présentent une intolérance à ces antiépileptiques de première génération. En règle générale, ces

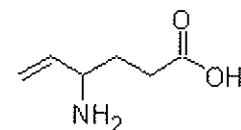
nouvelles molécules offrent une meilleure tolérance et respectent les fonctions cognitives. Une grande majorité bénéficie d'interactions médicamenteuses moins marquées que celles des antiépileptiques majeurs (Thomas, 2004).

### VI.2.2.1. Vigabatrin ou gamma-vinyl-GABA

L'utilisation du vigabatrin en monothérapie de première intention dans les *spasmes infantiles* trouve une justification dans la rapidité de la réponse et les faibles effets indésirables.

#### VI.2.2.1.1. Structure chimique

C'est un analogue structural du GABA. Seul l'isomère S(+) possède une activité antiépileptique (Benetello, 1995 ; Fraser, 1996).



#### VI.2.2.1.2. Formes pharmaceutiques commercialisées (Vidal, 2005)

Liste I

Médicament soumis à une surveillance particulière. Prescription initiale réservée aux neurologues, pédiatres ou neuropsychiatres.

#### **SABRIL®**

- Comprimés à 500 mg ;
- Granulés pour solution buvable à 500 mg : sachets-dose.

#### VI.2.2.1.3. Indications

Son indication privilégiée est représentée par le traitement des *spasmes infantiles* ou *syndrome de West*, où il peut être prescrit en monothérapie de première intention.

Son principal intérêt réside dans sa capacité d'action. Dès la première semaine de prescription, on peut savoir si le vigabatrin est efficace ou non. En cas d'inefficacité du vigabatrin, les spasmes infantiles sont traités par de l'hydrocortisone.

En 1990, Chiron et al rapportent l'efficacité du vigabatrin chez 43% des 70 patients souffrant de spasmes infantiles rebelles aux médicaments antiépileptiques conventionnels. Cet effet est obtenu au cours de la première semaine de traitement et maintenu chez 55% des répondeurs à long terme (Villeneuve et al., 1998).

Selon l'étude de Villeneuve et al., réalisée sur 70 nourrissons atteints de spasmes infantiles traités par vigabatrin en première intention et en monothérapie, 54% des nourrissons sont répondeurs dans un délai moyen de 3,5 jours et un quart rechutent. Le taux de répondeurs et le taux de rechute sont fonction de l'étiologie. En effet, ils ont constaté que 71% des nourrissons ayant des spasmes cryptogéniques sont répondeurs contre un tiers, seulement, des patients ayant des spasmes symptomatiques. De même, 53% des nourrissons ayant des spasmes symptomatiques ont rechuté alors que seulement 5% des nourrissons ayant des spasmes cryptogéniques ont rechuté. Les trois quarts des rechutes sont apparus dans les trois premiers mois de traitement (Villeneuve et al., 1998).

Il est aussi indiqué en association dans les *épilepsies partielles pharmacorésistantes, avec ou sans généralisation secondaire*, lorsque les autres associations se sont avérées inefficaces (Thomas, 2004).

Il est contre-indiqué dans les épilepsies idiopathiques comportant des absences typiques et des myoclonies qu'il semble aggraver (Benetello, 1995 ; Thomas, 2004).

#### VI.2.2.1.4. Pharmacodynamie

C'est un *gabaergique* inhibant de façon irréversible la GABA-transaminase (GABA-T), enzyme du catabolisme du GABA. Cet « inhibiteur-suicide » est transformé par la GABA-transaminase en un métabolite actif, qui se lie de manière irréversible au site actif de l'enzyme. Il entraîne donc une augmentation du GABA intracérébral, principal neurotransmetteur cérébral inhibiteur (Kwan et al., 2001).

Malgré sa demi-vie courte, le vigabatrin a un effet prolongé dû à son mécanisme d'action, car la resynthèse de la GABA-T nécessite 48 heures (Aicardi, 2000).

#### VI.2.2.1.5. Pharmacocinétique

C'est une molécule hydrosoluble, dont l'absorption digestive est rapide et totale. Le vigabatrin est sous forme exclusivement libre dans le plasma. Sa demi-vie d'élimination est comprise entre 5 et 8 heures. Le vigabatrin est éliminé dans les urines, sans dégradation (Britton et So, 1995).

Comme il n'est ni métabolisé, ni lié aux protéines plasmatiques, ni inducteur enzymatique, il a un faible risque d'interactions médicamenteuses. Ces interactions médicamenteuses sont limitées à une baisse modérée d'environ 20% des taux de phénytoïne (Aicardi, 2000 ; Thomas, 2004).

#### VI.2.2.1.6. Posologies (Vidal, 2005)

Le vigabatrin peut être administré en une ou deux prises quotidiennes, avant ou pendant les repas.

Chez *le nourrisson* atteint du syndrome de West, la posologie initiale recommandée est de 50 mg/kg/j. Cette posologie est atteinte progressivement par un palier de une semaine. Des doses allant jusqu'à 150mg/kg/j ont été bien tolérées.

Chez *l'enfant*, la dose initiale est de 40 mg/kg/j, en utilisant préférentiellement les sachets de poudre à dissoudre dosés à 500 mg (Thomas, 2004). La dose d'entretien est fonction du poids corporel :

- de 10 à 15 kg : 0,5 à 1 g/jour ;
- de 15 à 30 kg : 1 à 1,5 g/jour ;
- de 30 à 50 kg : 1,5 à 3g/jour ;
- supérieur à 50 kg : 2 à 3 g/jour.

Le vigabatrin ne requiert pas de dosage plasmatique. L'arrêt doit être progressif, car il existe un risque d'exacerbation des crises en cas de sevrage trop rapide.

**Remarques :**

- La forme comprimé n'est pas adaptée chez l'enfant de moins de six ans, en raison du risque de fausse route.
- Le contenu du ou des sachets doit être dissous dans une boisson (eau, jus de fruit, lait...) et doit être avalé immédiatement.

*VI.2.2.1.7. Effets indésirables*

Le principal effet indésirable est le rétrécissement du champ visuel (RCV), relativement fréquent et irréversible. Le mécanisme du RCV serait une accumulation et un effet toxique du GABA dans les cellules de la rétine. L'importance du RCV serait corrélée à la dose cumulative et la durée de traitement. La prévalence du RCV est 16 à 20% chez l'enfant. Avant la mise en place du traitement, on réalisera un examen ophtalmologique que l'on renouvellera à intervalles réguliers pour détecter des anomalies du champ visuel. La périmétrie est rarement possible chez l'enfant de moins de 9 ans d'âge mental. Actuellement, il n'existe aucune méthode pour diagnostiquer ou exclure des anomalies du champ visuel chez les enfants chez lesquels une périmétrie standard ne peut être réalisée. Le rapport bénéfice/risque d'un traitement par vigabatrin devra donc être évalué de manière rigoureuse chez l'enfant. L'électrorétinographie peut être utile, mais elle ne doit être utilisée que chez les patients âgés de moins de 3 ans. Le vigabatrin est contre-indiqué en cas d'atteinte préexistante du champ visuel (Kaminska, 2001 ; Vidal, 2005).

On notera aussi comme effet indésirable une hyperactivité associée à une irritabilité. Les psychoses et la dépression sont des effets graves rares chez l'enfant.

Chez 10% des enfants traités par le vigabatrin, on observe un effet orexigène (Aicardi, 2000).

De même on retrouve cités, des troubles de la mémoire, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales.

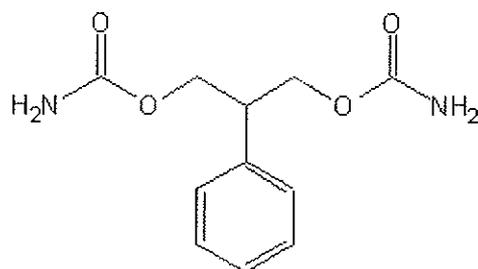
Selon l'étude de Villeeneuve et al., 49 nourrissons, soit 70%, ont eu un ou plusieurs effets indésirables. Ils présentaient une somnolence transitoire (27%), une agitation (12%) à l'instauration du traitement, mais ces effets ont régressé spontanément. Seuls deux patients ont nécessité une diminution des doses (Villeneuve et al., 1998).

### VI.2.2.2. Felbamate

Le felbamate est un antiépileptique très efficace. Son utilisation est limitée par sa mauvaise tolérance, et par le risque d'hépatite fulminante et d'aplasie médullaire.

#### VI.2.2.2.1. Structure chimique

C'est un carbamate (-O-CO-NH<sub>2</sub>), dont la structure est proche de celle du méprobamate, un anxiolytique (Fraser, 1996).



#### VI.2.2.2.2. Formes pharmaceutiques commercialisées

Liste I.

Prescription hospitalière réservée aux spécialistes et/ou services spécialisés en neurologie ou pédiatrie.

#### **TALOXIA®**

- Comprimés à 400, à 600 mg ;
- Suspension buvable 600 mg/5 ml.

#### VI.2.2.2.3. Indications

Le felbamate n'est pas un antiépileptique de première intention. Son indication est limitée au syndrome de Lennox-Gastaut chez l'enfant de plus de 4 ans, non contrôlé par les autres antiépileptiques appropriés disponibles, en complément du traitement antérieur (Thomas, 2004).

Il ne sera prescrit qu'après une évaluation précise du rapport risque/bénéfice prenant notamment en compte les risques de toxicité hématologique et hépatique.

#### VI.2.2.2.4. Pharmacodynamie

Son mécanisme d'action est mal connu. Plusieurs hypothèses ont été émises.

Le felbamate agit aussi bien sur les mécanismes cérébraux excitateurs que sur les mécanismes cérébraux inhibiteurs.

C'est un inhibiteur de la transmission glutamatergique, en bloquant les récepteurs NMDA, sous type de récepteurs au glutamate. Il potentialise les effets du GABA en agissant sur les récepteurs GABA<sub>A</sub>. De plus, il stabilise l'état inactif de la sous-unité  $\alpha$  des canaux sodiques et agirait au niveau des canaux calciques (Kwan et *al.*, 2001 ; Gueiffier et *al.*, 2002 ; Wallace, 2001).

#### VI.2.2.2.5. Pharmacocinétique

Le felbamate administré par la voie orale est bien absorbé (95%). La concentration plasmatique maximale est obtenue en 3 à 5 heures (Pons et *al.*, 2001 ; Vidal, 2005).

Sa liaison aux protéines plasmatiques est faible (20 à 25%).

Sa métabolisation est partielle (15%), donnant lieu à des métabolites inactifs dont les principaux sont le 2-hydroxy-felbamate, p-phényl-hydroxy-felbamate, et le 2-hényl-1-phényl-1,3-propanediol-monocarbamate (Fraser, 1996).

La demi-vie d'élimination est comprise entre 15 et 23 heures.

C'est un inhibiteur enzymatique puissant qui augmente les taux plasmatiques de phénytoïne, carbamazépine, et de valproate de sodium (Thomas, 2004) et qui subit les actions métaboliques des autres antiépileptiques.

Lorsque la phénytoïne ou la carbamazépine sont associées avec le felbamate, la diminution des taux plasmatiques du felbamate à l'état d'équilibre est de l'ordre de 20% par augmentation de son métabolisme (Pons et *al.*, 2001).

#### VI.2.2.2.6. *Posologies (Vidal, 2005)*

La dose initiale journalière recommandée est de 7,5 à 15 mg/kg, administrée en 2 à 3 prises. Puis la dose pourra être augmentée de 7,5 à 15 mg/kg par paliers de une semaine, jusqu'à un maximum de 45 mg/kg/j, sans dépasser 3600 mg par jour en 3 ou 4 prises.

Chez les patients déjà traités par acide valproïque, carbamazépine ou phénytoïne, la posologie de ces antiépileptiques sera réduite de 20 à 30% dès l'introduction du felbamate puis adaptée en fonction des taux plasmatiques et de la surveillance clinique.

#### VI.2.2.2.7. *Effets indésirables*

Les effets indésirables les plus communs, sont :

- *au niveau du SNC* : des insomnies, des troubles de l'élocution, des anorexies, des étourdissements, une dépression ;
- *au niveau digestif* : nausées, vomissements, douleurs abdominales ;
- *au niveau cutané* : réactions cutanées aiguës, épidermolyses bulleuses de Lyell, syndrome de Steven-Johnson ;
- *au niveau des organes des sens* : diplopies, vision floue (Fraser, 1996 ; Gueiffier et *al.*, 2002).

Les effets indésirables sont dominés par les troubles hématologiques et l'insuffisance hépatique aiguë. C'est pourquoi le felbamate ne doit uniquement être utilisé que sous la surveillance d'un neurologue ou d'un pédiatre expérimenté dans le traitement de l'épilepsie.

Les troubles hématologiques sont essentiellement constitués par l'aplasie médullaire dont la fréquence est de 1 cas pour 4000 patients traités. Elle survient lors de la première année de traitement et ce risque persiste plusieurs mois après arrêt du traitement. Il conduit au décès du patient dans 30% des cas. Mais parmi les 34 cas d'aplasie médullaire publiés, un seul cas était pédiatrique. Il s'agissait d'une jeune fille de 13 ans ayant des antécédents de lupus érythémateux disséminé (Kaminska, 2001). Face à ces risques, on réalisera une numération sanguine avant le traitement puis toutes les deux semaines, ainsi qu'en cas d'ecchymoses, de pétéchies, de saignements ou de signes d'infections et/ou anémie (Gueiffier et *al.*, 2002). Des neutropénies et des thrombopénies isolées ont été citées ; elles nécessitent l'arrêt du traitement.

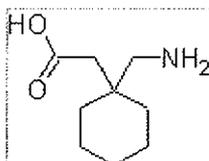
La toxicité hépatique est fréquente avec le felbamate. Il induit une insuffisance hépatique aiguë. Ainsi un contrôle des enzymes ASAT, ALAT et de la bilirubine seront pratiqués avant le traitement puis toutes les deux semaines ainsi qu'en cas d'ictère, d'anorexie, de nausées, de vomissements, ou de douleurs abdominales. En cas d'anomalie cliniquement significative de la fonction hépatique, le traitement sera interrompu (Gueiffier et *al.*, 2002).

### VI.2.2.3. Gabapentine

La gabapentine est un antiépileptique présentant un bon profil de tolérance.

#### VI.2.2.3.1. Structure chimique

Sa structure chimique présente une analogie avec celle du GABA.



#### VI.2.2.3.2. *Formes pharmaceutiques commercialisées*

##### **NEURONTIN®** Liste I

- Comprimé pelliculé à 600 mg,
- Comprimé pelliculé à 800 mg,
- Gélules à 100 mg,
- Gélules à 300 mg,
- Gélules à 400 mg.

#### VI.2.2.3.3. *Indications*

La gabapentine est indiquée chez l'enfant à partir de trois ans, dans le traitement des épilepsies partielles, en association à un autre traitement antiépileptique.

Elle n'est pas indiquée dans les épilepsies généralisées idiopathiques, qu'elle peut aggraver (Thomas, 2004).

De plus, elle possède une activité analgésique s'exerçant au niveau spinal et pouvant être utilisée dans le traitement des douleurs du zona (Biam, 2001).

#### VI.2.2.3.4. *Pharmacodynamie*

La gabapentine, analogue structural du GABA, avait initialement été conçue pour mimer l'effet gabaergique, mais finalement elle exerce ses propriétés antiépileptiques par d'autres mécanismes. Malgré son franchissement de la barrière hémato-encéphalique, la gabapentine ne présente pas d'affinité pour les récepteurs GABA et ne modifierait ni la recapture, ni le métabolisme du GABA. Son mécanisme d'action reste à préciser (Harden, 1997 ; Pons et *al.*, 2001).

#### VI.2.2.3.5. *Pharmacocinétique*

La résorption digestive est de l'ordre de 51 à 59%, non influencée par les aliments. La liaison aux protéines plasmatique est faible, inférieure à 3% (Gueiffier et *al.*, 2002 ; Pons et *al.*, 2001). Sa demi-vie d'élimination est de 5 à 7 heures, et celle-ci

est plus courte chez l'enfant de 1 mois à 4 ans que chez l'enfant plus âgé. Après administration orale, 80% de la dose administrée sont éliminés dans les urines sous forme inchangée et 20% dans les fèces (Fraser, 1996 ; Pons et al., 2001 ; Vidal, 2005).

La gabapentine n'exerce aucun effet inducteur enzymatique.

#### VI.2.2.3.6. Posologies

La posologie efficace moyenne est de 35 mg/kg/j, répartie en trois doses équivalentes.

Elle est atteinte en trois jours :

- le premier jour : 10 mg/kg ;
- le deuxième jour : 20 mg/kg ;
- le troisième jour : 30 à 40 mg/kg en trois prises.

#### **Schéma posologique des trois premiers jours :**

| Poids (kg)        | Dose à atteindre à J3 | J1                 | J2                 | J3                 |
|-------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Entre 17 et 25 kg | 600 mg                | 200 mg<br>1 fois/j | 200 mg<br>2 fois/j | 200 mg<br>3 fois/j |
| Supérieur à 25 kg | 900 mg                | 300 mg<br>1 fois/j | 300 mg<br>2 fois/j | 300 mg<br>3 fois/j |

La gélule doit être avalée, sans être croquée, avec un peu d'eau. Mais chez l'enfant de moins de six ans, en raison du risque de fausse route, elle peut être ouverte et son contenu, mélangé à un aliment pour masquer l'amertume du médicament.

#### VI.2.2.3.7. Effets indésirables

Comparativement aux autres antiépileptiques, la gabapentine présente le meilleur profil de tolérance.

Aucun effet indésirable aigu idiosyncrasique n'a été répertorié (Wallace, 2001).

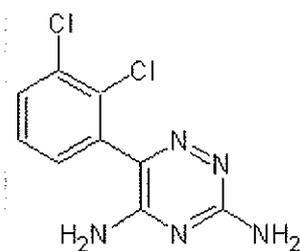
Dans l'ensemble des études cliniques, les effets indésirables les plus fréquents ont été (Gueiffier et *al.*, 2002) :

- *des troubles affectant le SNC* : insomnie, nervosité, tremblement, nystagmus, paresthésie. De même, des troubles du comportement ont été décrits chez l'enfant associé à une agitation, une agressivité et une insomnie (Aicardi, 2000 ; Biam, 2001) ;
- *des troubles digestifs* : nausées, vomissements ;
- *des troubles hématologiques* : neutropénie, thrombopénie ;
- *des troubles cutanés* à type d'exanthème maculopapuleux, de syndrome de Steven-Johnson ;
- *des troubles généraux* : prises de poids ;
- *des troubles des organes des sens* : diplopie et une sensation de nez bouché ;
- *des troubles hépatiques.*

#### VI.2.2.4. Lamotrigine

##### VI.2.2.4.1. Structure chimique

La lamotrigine est une phényltriazine, initialement développée pour ses propriétés antifoliques.



#### VI.2.2.4.2. *Formes pharmaceutiques commercialisées*

##### **LAMICTAL®** (Liste I)

- Comprimés dispersibles à 2 mg
- Comprimés dispersibles ou à croquer à 5 mg
- Comprimés dispersibles ou à croquer à 25 mg
- Comprimés dispersibles ou à croquer à 50 mg
- Comprimés dispersibles ou à croquer à 100 mg
- Comprimés dispersibles ou à croquer à 200 mg

#### VI.2.2.4.3. *Indications*

La lamotrigine est indiquée chez l'enfant à partir de 2 ans en association à un autre traitement antiépileptique, dans le traitement des épilepsies généralisées et partielles. Son utilisation en monothérapie dans les mêmes indications n'a d'autorisation de mise sur le marché (AMM) qu'à partir de 12 ans (Le moniteur des pharmacies et des laboratoires, 2005).

Une réduction de la fréquence des crises de 50% ou plus chez 31% des enfants présentant des crises partielles ou généralisées réfractaires, et égale ou supérieure à 50% chez 53% des enfants a été rapportée. De plus, son effet sur les absences, les myoclonies rebelles et le syndrome de Lennox Gastaut est particulièrement intéressant (Aicardi, 2000).

Cependant, la lamotrigine peut aggraver certaines formes d'épilepsies. On a observé chez 80% des enfants, âgés de 2 à 18 ans, souffrant d'un syndrome de Dravet ou une épilepsie myoclonique sévère du nourrisson, une augmentation de la fréquence des crises tonico-cloniques et des myoclonies. Cette aggravation est réversible après arrêt du traitement. De même, il a été décrit quelques cas d'aggravation chez certains enfants atteints d'épilepsie à paroxysmes rolandiques (Kaminska, 2000).

L'association lamotrigine à faible dose et valproate semble être efficace. Ces deux molécules auraient un effet pharmacologique complémentaire. Une rechute à l'arrêt du valproate persistante a été notée malgré l'augmentation des doses de

lamotrigine, et qui cède à la réintroduction du valproate. Cependant, l'inverse n'a pas été observé (Léthel et *al.*, 2000).

#### VI.2.2.4.4. *Pharmacodynamie*

La lamotrigine agit essentiellement sur l'axe exciteur par deux mécanismes :

- elle exerce un blocage voltage-dépendant des canaux sodiques présynaptiques,
- elle réduit la libération excessive d'acides aminés exciteurs, glutamate et aspartate (Baldy-Moulinier, 1997 ; Kaminska, 2001 ; Léthel et *al.*, 2000).

Elle possède un spectre d'action très large englobant les crises partielles et généralisées.

#### VI.2.2.4.5. *Pharmacocinétique*

L'absorption orale de la lamotrigine est presque complète, non modifiée par l'alimentation, et rapide avec un pic de concentration 2 à 3 heures après la prise. La liaison aux protéines plasmatiques est de 55%. Le métabolisme est hépatique par glucuroconjugaison avec des métabolites inactifs. L'élimination est rénale (Léthel et *al.*, 2000).

La pharmacocinétique est linéaire mais il n'existe pas de corrélation entre le taux plasmatique et l'efficacité de la lamotrigine.

La demi-vie est de l'ordre de 24 heures, mais elle peut être augmentée en présence de valproate et, diminuée en présence d'inhibiteurs enzymatiques. Mais ces fluctuations sont variables d'un individu à l'autre. Chez certains enfants, l'association avec le valproate peut augmenter la demi-vie jusqu'à 72 heures (Baldy-Moulinier, 1997 ; Kaminska, 2001).

#### VI.2.2.4.6. Posologies

En raison du risque d'éruption cutanée, la posologie doit toujours être instaurée de façon progressive. Elle est fonction du poids de l'enfant et du traitement antiépileptique associé (Vidal, 2005).

- Sans *valproate de sodium*
  - La posologie initiale de Lamictal® est de 0,6 mg/kg/j, en 2 prises, pendant les deux premières semaines de traitement. Puis on augmente à 1,2 mg/kg/j en deux prises, pendant les deux semaines suivantes.
  - La posologie d'entretien est de 5 à 15 mg/kg/j en deux prises, sans dépasser 400 mg par jour. Elle sera atteinte par paliers de 1,2 mg/kg/j au maximum, toutes les 1 à 2 semaines.
  
- *En association avec du valproate de sodium*
  - La posologie initiale est limitée à 0,15 mg/kg/j en une prise pendant les deux premières semaines, puis à 0,30 mg/kg/j pendant les deux semaines suivantes.
  - La posologie d'entretien habituelle est de 1 à 5 mg/kg/j, répartie en une ou deux prises, sans dépasser 200 mg/j. Elle doit être atteinte par paliers de 0,30 mg/kg/j au maximum, toutes les 1 à 2 semaines.

Les comprimés dispersibles sont à dissoudre dans un peu d'eau. Il est également possible de les mâcher ou de les avaler avec un peu d'eau, au choix de l'enfant. Cependant, chez les enfants de moins de 6 ans, le comprimé est à dissoudre, en raison du risque de fausse route.

#### VI.2.2.4.7. Effets indésirables

Ils sont essentiellement cutanés. Ce risque, plus élevé chez l'enfant, est estimé à 1%.

Dès le premier mois de traitement, une éruption cutanée, de type maculopapuleux, peut apparaître. Elle disparaît à l'arrêt de la lamotrigine. Plus

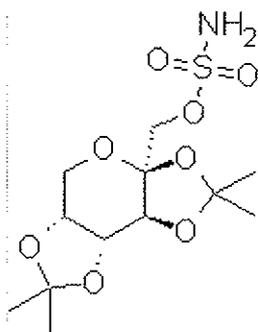
rarement, elle se développe sous la forme d'un érythème polymorphe associé à un syndrome grippal avec myalgies et lymphoadénopathies qui peut évoluer vers un syndrome de Stevens-Johnson et une épidermolyse toxique avec défaillance multi-viscérale. Dans tous les cas, l'apparition d'une éruption cutanée impose un arrêt du traitement et un examen médical afin d'évaluer sa gravité. La mise en route progressive du traitement par lamotrigine diminue les risques cutanés, alors que l'association avec le valproate l'augmente (Baldy-Moulinier, 1997 ; Kaminska, 2001 ; Léthel et *al.*, 2000).

Les autres effets indésirables concernent les sphères neurologiques et digestives : céphalées, asthénie, somnolence, sensations vertigineuses, nausées et vomissements.

### VI.2.2.5. Topiramate

#### VI.2.2.5.1. Structure chimique

Il s'agit d'un sulfamate (-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>).



#### VI.2.2.5.2. Formes pharmaceutiques commercialisées

##### EPITOMAX® (Liste I)

- Comprimés à 50 mg,
- Comprimés à 100 mg,
- Comprimés à 200 mg,
- Gélules à 15 mg,
- Gélules à 25 mg,
- Gélules à 50 mg.

### Remarque :

En raison du risque de fausse route, la forme comprimé et gélule est déconseillée chez l'enfant de moins de six ans. La gélule peut être ouverte et mélangée à de la nourriture semi-solide, le mélange alimentation/médicament devant être avalé immédiatement sans mâcher.

#### VI.2.2.5.3. Indications

Le topiramate est un antiépileptique à large spectre, indiqué dans les *épilepsies généralisées et partielles, chez l'enfant de plus de deux ans* (Kaminska, 2000 ; Thomas, 2004 ; Vidal, 2005) :

- en monothérapie de deuxième intention,
- en association aux autres traitements antiépileptiques, quand ceux-ci sont insuffisamment efficaces.

#### VI.2.2.5.4. Pharmacodynamie

Ses mécanismes d'action sont multiples (Harden, 1997 ; Lin et *al.*, 2003 ; Pons et *al.*, 2001 ; Ragsdale et Avoli, 1998 ; Wallace, 2001).

- Il bloque les canaux sodiques voltages-dépendants.
- Il potentialise l'effet du GABA en augmentant la fréquence d'activation des récepteurs GABA<sub>A</sub> par le GABA et la capacité du GABA à induire l'influx des ions chlore dans les neurones.
- Il antagonise l'activité excitatrice du glutamate au niveau des récepteurs de type Kaïnate/AMPA.

De plus, c'est un inhibiteur faible de l'anhydrase carbonique, mais cette propriété ne semble pas contribuer à son action antiépileptique (Britton et So, 1995 ; Kaminska, 2000).

#### VI.2.2.5.5. Pharmacocinétique

La biodisponibilité est de 80 à 85% après une absorption digestive rapide. La concentration maximale est obtenue 2 heures après la prise. L'alimentation retarde la résorption. La transformation métabolique est faible, environ 20%. Il n'y a pas de métabolite actif. La demi-vie d'élimination varie de 20 à 25 heures. L'élimination est essentiellement rénale sous forme inchangée (Kaminska, 2000 ; Pons et *al.*, 2001).

Le topiramate inhibe le métabolisme de la phénytoïne. De plus, la phénytoïne et la carbamazépine induisent le métabolisme du topiramate (Pons et *al.*, 2001).

#### VI.2.2.5.6. Posologies (Kaminska, 2000 ; Vidal 2005)

Le traitement doit être introduit progressivement avec des paliers de une à deux semaines.

##### En monothérapie après échec d'un traitement antérieur

La posologie initiale est de 0,5 à 1 mg/kg/j, en une prise le soir pendant une semaine. Puis on augmente la dose de 0,5 à 1 mg/kg/j, en deux prises, toutes les 1 à 2 semaines, en fonction de l'efficacité et de la tolérance du traitement, jusqu'à atteindre une posologie moyenne, en monothérapie, de 6 mg/kg/j.

##### Traitement en association à d'autres antiépileptiques quand ceux-ci sont insuffisamment efficaces

On démarre le traitement avec une dose de 1 à 3 mg/kg/j en une prise le soir ou deux prises par jour pendant une semaine, Puis on augmente la dose de 1 à 3 mg/kg/j, en deux prises, par paliers d'1 à 2 semaines. La dose journalière totale recommandée est de 5 à 9 mg/kg en deux prises.

#### VI.2.2.5.7. Effets indésirables

Leur fréquence est dose-dépendante.

Les principaux effets indésirables sont en relation avec (Gueiffier et *al.*, 2002 ; Kaminska, 2000 ; Lin et *al.*, 2003 ; Vidal, 2005) :

- *le SNC* : le topiramate peut être à l'origine d'un ralentissement intellectuel parfois marqué, ainsi que d'un trouble de l'élocution, souvent transitoire. Le médicament possède de plus un effet anorexigène net, responsable d'une fréquente perte de poids ou de l'absence de prise de poids chez des enfants en période de croissance, parfois suffisamment importante pour entraîner l'arrêt du traitement (Aicardi, 2000). Il est aussi responsable d'un manque de mots, d'un trouble de la concentration, de vertiges, de diplopie, d'un nystagmus, d'une fatigue, d'une dépression, d'une somnolence, d'une confusion, de délires hallucinatoires, d'une ataxie, de maux de tête, de paresthésie, de tremblement ;
- *l'appareil digestif* : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales ;
- *les organes des sens* : le topiramate peut entraîner une conjonctivite, une photophobie, un strabisme, une mydriase, une opacité cornéenne (Lin et *al.*, 2003). Et en particulier, une myopie aiguë associée à un glaucome secondaire à angle fermé, les symptômes incluent la survenue brutale d'une diminution de l'acuité visuelle et/ou d'une douleur oculaire. Cet effet survient, en général, dans les premiers jours suivants l'instauration du traitement et nécessite l'arrêt du traitement (Coats, 2003 ; Lin et *al.*, 2003).

Par son effet inhibiteur de l'anhydrase carbonique, il peut entraîner des lithiases urinaires, nécessitant un apport hydrique suffisant, mais cet effet n'a pas été rapporté chez l'enfant.



#### VI.2.2.6.4. Pharmacodynamie

Cette prodrogue de la phénytoïne est hydrosoluble et de pH neutre. Ses effets antiépileptiques, pharmacologiques et toxicologiques sont imputables à la phénytoïne (Vidal, 2005).

#### VI.2.2.6.5. Pharmacocinétique

Dans l'organisme, la fosphénytoïne est rapidement (20 minutes) et totalement métabolisée en phénytoïne, produit actif (Britton et So, 1995 ; Gueiffier et *al.*, 2002).

La fosphénytoïne est fortement liée aux protéines plasmatiques.

#### VI.2.2.6.6. Posologies (Vidal, 2005)

La voie IM ne doit pas être utilisée chez l'enfant.

#### Dans l'état de mal épileptique en complément des benzodiazépines

- dose de charge : 15 mg d'EP/kg en perfusion IV, à un débit de 2 à 3 mg d'EP/kg/min,
- dose d'entretien : 4 à 5 mg d'EP/kg/24 heures en 1 à 4 administrations IV, à un débit de 1 à 2 mg d'EP/kg/min.

#### En substitution temporaire à la phénytoïne orale

On utilisera les mêmes doses et les mêmes fréquences d'administration que pour la phénytoïne orale.

#### VI.2.2.6.7. Effets indésirables

La tolérance locale de la fosphénytoïne est supérieure à celle de la phénytoïne injectable DILANTIN® (Thomas, 2004).

Les douleurs et les inflammations du tissu musculaire et vasculaire sont moins importantes avec la fosphénytoïne qu'avec la phénytoïne.

La plupart des effets indésirables de la fosphénytoïne sont attribués à la phénytoïne (Britton et So, 1995).

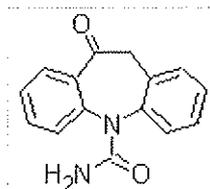
Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont : ataxie, nystagmus.

### VI.2.2.7. Oxcarbazépine

Analogue de la carbamazépine, l'oxcarbazépine a une efficacité comparable à celle de la carbamazépine, mais elle a une meilleure tolérance et un spectre d'activité antiépileptique plus étroit (Thomas, 2004).

#### VI.2.2.7.1. Structure chimique

Molécule commercialisée depuis 2001, l'oxcarbazépine est une pro-drogue de la famille de la carbamazépine.



#### VI.2.2.7.2. Formes pharmaceutiques commercialisées (Vidal, 2005)

##### **TRILEPTAL®** (Liste II)

- Comprimés pelliculés à 150 mg,
- Comprimés pelliculés à 300 mg,
- Comprimés pelliculés à 600 mg,
- Suspension buvable à 60 mg/ml, flacon de 250 ml.

#### VI.2.2.7.3. Indications

Elle est indiquée en monothérapie ou en association à un autre traitement antiépileptique dans les épilepsies partielles, avec ou sans généralisation secondaire, chez l'enfant de plus de six ans.

Elle peut être prescrite à la place de la carbamazépine dans les épilepsies partielles, en cas d'intolérance à cette dernière.

Elle n'est pas indiquée dans les épilepsies idiopathiques (Thomas, 2004).

Gaily et son équipe réalisèrent une étude rétrospective sur 53 patients présentant des crises partielles, âgés de moins de 7 ans, traités par de l'oxcarbazépine. Douze de ces enfants (23%) ne présentaient plus de crises, 21 enfants (40%) ont eu une réduction de 50% *et plus* de la fréquence de leurs crises et 20 enfants (38%) ont eu une diminution de 50% *et moins* de la fréquence de leurs crises (Kalis et Huff, 2001).

#### VI.2.2.7.4. Pharmacodynamie

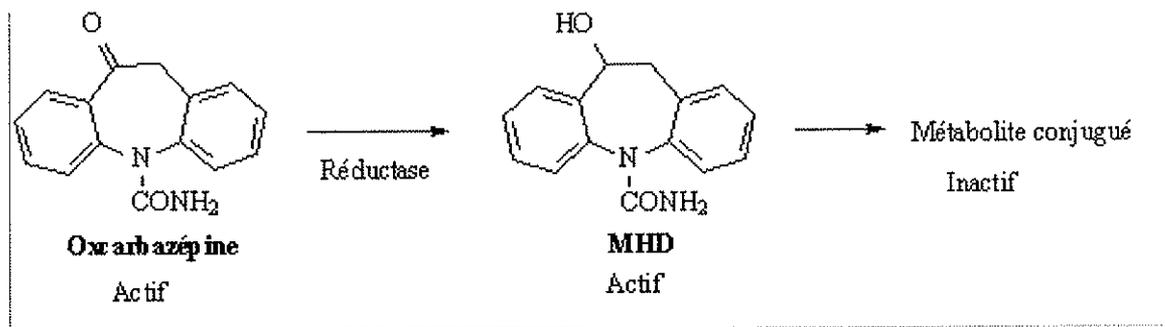
Bien que l'oxcarbazépine soit active, on considère son principal métabolite, le 10,11-dihydro-11-hydroxycarbamazépine (DMH ou HCBZ) comme étant principal responsable de l'activité antiépileptique.

Le mécanisme d'action est multiple. Il comprend un blocage des canaux sodiques voltages-dépendants pré- et postsynaptiques, de façon similaire à celui de la carbamazépine. Ce blocage permet de stabiliser les membranes neuronales hyperexcitées, d'inhiber les décharges neuronales répétitives et de diminuer la propagation des influx synaptiques.

Son action antiépileptique pourrait aussi être due à une augmentation de la conductance du potassium, ainsi qu'à une modulation des canaux calciques voltage-dépendants (Kwan et *al.*, 2001).

#### VI.2.2.7.5. Pharmacocinétique

L'oxcarbazépine est rapidement absorbée par le tube digestif et métabolisée en DMH. Cette biotransformation hépatique s'opère sans formation de dérivé époxy, responsable de la majorité des effets secondaires et de l'effet inducteur enzymatique de la carbamazépine. Le DMH est lui-même métabolisé principalement par conjugaison à l'acide glucuronique, et une faible proportion est métabolisée en un métabolite inactif, le dérivé 10,11-dihydro (DDH) (Britton et So, 1995 ; Fraser, 1996).



Métabolisme de l'oxcarbazépine

L'oxcarbazépine et le DMH inhibent le CYP2C19 et induisent le CYP3A4 et le CYP3A5 (Gueiffier et al., 2002).

L'oxcarbazépine a un taux de liaison aux protéines compris entre 60 et 67 %, alors que le DMH a un taux de liaison proche de 40% (Britton et So, 1995 ; Kalis et Huff, 2001).

La demi-vie est de 1,3 à 2,3 heures pour l'oxcarbazépine et de 5 à 9 heures pour le DMH.

L'élimination est rénale. Plus de 95% de la dose sont retrouvés dans les urines, avec moins de 1% sous forme d'oxcarbazépine inchangée. L'excrétion fécale s'élève à 4% de la dose administrée (Kalis et Huff, 2001 ; Vidal, 2005).

#### VI.2.2.7.6. Posologies (Vidal, 2005)

Le traitement doit débuter avec une dose de 8 à 10 mg/kg/j, répartie en deux prises, aussi bien en monothérapie qu'en association.

Lors de l'utilisation en association, on obtient un effet thérapeutique avec une dose moyenne d'entretien d'environ 30 mg/kg/j. La dose pourra être augmentée par paliers de 10 mg/kg/jour au maximum, à intervalles d'environ une semaine, jusqu'à un maximum de 46 mg/kg/j.

A doses égales, la suspension buvable et les comprimés pelliculés d'oxcarbazépine sont interchangeables.

Comme les aliments n'affectent ni la vitesse, ni le taux d'absorption, l'oxcarbazépine peut être prise avec ou sans aliments.

#### VI.2.2.7.7. Effets indésirables

L'oxcarbazépine semble être mieux tolérée que la carbamazépine (Kalis et Huff, 2001).

Les effets indésirables les plus fréquents sont : somnolence, céphalées, vertiges, nausées et vomissements, ataxie, diplopie, vision floue, éruption cutanée.

L'oxcarbazépine peut entraîner une hyponatrémie, par une sécrétion inappropriée d'ADH (Gueiffier et *al.*, 2002), mais cet effet a une incidence plus faible chez l'enfant que chez l'adulte (Kalis et Huff, 2001).

Cet antiépileptique peut être responsable d'une réaction d'hypersensibilité ou syndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). C'est une réaction idiosyncrasique sévère à la prise médicamenteuse, surtout avec les antiépileptiques. Il se caractérise par la survenue d'une éruption cutanée avec fièvre et poly-adénopathies, associée à une atteinte d'un ou plusieurs organes pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Les cas d'hypersensibilité chez les enfants sont rares ou sous-

diagnostiqués. En cas d'antécédents d'éruption allergique sous carbamazépine, le risque d'allergie croisée est de 25 à 30% environ (Bosdure et *al.*, 2004).

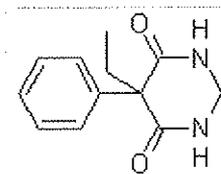
Selon l'étude de Gaily et son équipe, 17 enfants (32%) ont montré des effets secondaires à type d'hyponatémie et de somnolence. Ces effets ont amené chez 9 patients (17%) à diminuer ou arrêter leur traitement (Kalis et Huff, 2001).

### **VI.2.3. Antiépileptiques d'appoint**

#### **VI.2.3.1. Primidone**

##### *VI.2.3.1.1. Structure chimique*

Le phénobarbital est un antiépileptique à fort potentiel hypnotique. Les chercheurs ont tenté de combattre cet effet en élaborant un analogue structural, la primidone (Gueiffier et *al.*, 2002).



##### *VI.2.3.1.2. Formes pharmaceutiques commercialisées*

#### **MYSOLINE® (Liste II)**

- Comprimés à 250 mg

##### *VI.2.3.1.3. Indications*

La primidone est indiquée en monothérapie ou en association à un autre traitement antiépileptique, dans le traitement des épilepsies généralisées et partielles (Vidal pro, 2005).

Cet antiépileptique n'est pas efficace dans les absences ni les crises myocloniques qu'elle peut aggraver.

#### *VI.2.3.1.4. Pharmacodynamie*

La primidone exerce son action antiépileptique principalement en augmentant la transmission inhibitrice. De plus elle diminue l'activation des canaux calciques. Elle diminuerait aussi la transmission excitatrice (Gueiffier et *al.*, 2002).

#### *VI.2.3.1.5. Pharmacocinétique*

Cet antiépileptique a un taux d'absorption de 95% et un taux de liaison aux protéines inférieur à 19%. Sa demi-vie plasmatique est comprise entre 5 et 15 heures (Gueiffier et *al.*, 2002). Elle est métabolisée à 95% en phénobarbital et en un autre métabolite actif, le phényl-éthyl-manolamide (PEMA) (Brodie et Dichter, 1996). L'élimination est rénale.

#### *VI.2.3.1.6. Posologies*

La posologie moyenne journalière, administrée en deux prises équivalentes est de 10 à 15 mg/kg/jour, soit (Vidalpro, 2005) :

- Moins de deux ans : 1 à 2 comprimés par jour ;
- De 2 à 5 ans : 2 à 3 comprimés par jour ;
- De 6 à 10 ans : 3 à 4 comprimés par jour ;
- Enfants de plus de 10 ans : 3 à 6 comprimés par jour.

L'instauration du traitement sera progressive.

#### *VI.2.3.1.7. Effets indésirables*

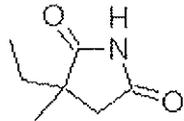
Les effets indésirables évoqués sont (Vidal, 2005):

- *en début de traitement* : somnolence, vertige, ataxie ;

- *en traitement prolongé* : anémie mégaloblastique, syndrome de Lyell, avitaminose D ;
- *de manière occasionnelle* : nausée, vomissement, anorexie, asthénie, irritabilité ;
- *de manière rare* : dermatite exfoliatrice, syndrome de Steven-Johnson, syndrome lupique.

### VI.2.3.2. Ethosuximide

#### VI.2.3.2.1. Structure chimique



#### VI.2.3.2.2. Formes pharmaceutiques commercialisées (Vidal, 2005)

##### ZARONTIN® (Liste II)

- Capsules à 250 mg ;
- Sirop à 250 mg/5 ml.

#### VI.2.3.2.3. Indications

L'ethosuximide est spécifiquement actif contre les absences typiques. Il est également utile dans le traitement des absences atypiques et des myclonies (Thomas, 2004).

La tolérance et l'efficacité de l'ethosuximide n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de trois ans (Vidal, 2005).

#### VI.2.3.2.4. Pharmacodynamie

Il agit en inhibant les canaux calciques de type T, notamment ceux des neurones du thalamus, réduisant ainsi leur excitabilité. Il supprime l'activité paroxystique pointes-ondes à 3 cycles par seconde (Kwan et *al.*, 2001 ; Vidal, 2005).

#### VI.2.3.2.5. Pharmacocinétique (Vidal, 2005)

L'ethosuximide est rapidement et pratiquement totalement absorbé après administration par voie orale, avec une concentration plasmatique maximale atteinte entre 3 et 7 heures (Pons et *al.*, 2001). Il est fortement métabolisé par voie oxydative mais ne se lie pas aux protéines plasmatiques

La demi-vie d'élimination est d'environ 30 heures chez l'enfant. L'excrétion est essentiellement rénale sous forme inchangée (20%) et sous forme de métabolites libres et conjugués.

Il n'est pas inducteur enzymatique.

#### VI.2.3.2.6. Posologies (Vidal, 2005)

La posologie efficace est de 20 à 30 mg/kg/j et la posologie maximale est de 1 mg/kg/j.

La dose journalière doit être répartie en deux prises à absorber aux repas du matin et du soir, puis après le contrôle des crises, une seule prise quotidienne est possible.

Le traitement doit être introduit progressivement.

Chez l'enfant de 3 à 6 ans, on commence à 250 mg par jour, soit une capsule par jour ou une cuillère à café par jour. A partir de 6 ans, la posologie est de 500 mg par jour, soit deux capsules par jour ou deux cuillères à café par jour. En fonction de la

réponse, la posologie sera augmentée par paliers de une cuillère à café ou une capsule tous les 4 à 7 jours jusqu'au contrôle complet des crises.

#### *VI.2.3.2.7. Effets indésirables*

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- *au niveau du SNC* : une agitation, une irritabilité, une léthargie, une anorexie ;
- *au niveau de l'appareil digestif* : diarrhées, nausées, vomissements, gastralgies, douleurs épigastriques et abdominales, hoquets ;
- *au niveau cutané* : des réactions cutanées aiguës à type de syndrome de Stevens-Johnson ;
- *sur le sang* : anémie, leucopénie, agranulocytose, éosinophilie.

#### **VI.2.3.3. Benzodiazépines**

Les benzodiazépines ont un effet antiépileptique majeur et immédiat sur tous les types de crises. Mais ils présentent une tolérance après quelques semaines de traitement et une dépendance rendant difficile l'arrêt du traitement.

##### *VI.2.3.3.1. Caractéristiques pharmacologiques des benzodiazépines*

Les benzodiazépines présentent quatre propriétés communes : antiépileptique, sédatrice, anxiolytique, myorelaxante.

Les effets antiépileptiques des benzodiazépines sont liés à une action agoniste spécifique au niveau du récepteur GABA<sub>A</sub> qui favorise l'ouverture des canaux chlore (Pons et *al.*, 2001).

L'utilisation des benzodiazépines doit être réservée aux situations d'urgence.

Les benzodiazépines ont des effets indésirables communs de trois ordres (Baldy-Moulinier, 1997) :

- un effet sédatif, plus important et plus fréquent avec le clonazépam ;
- une tolérance, épuisement de l'effet antiépileptique, après quelques mois de traitement ce qui limite les indications d'un traitement à long terme ;
- un syndrome de sevrage avec recrudescence des crises à l'arrêt du traitement. Cet effet peut être prévenu par une diminution progressive du traitement sur trois semaines.

Chez les nourrissons et les enfants, on surveillera la perméabilité des voies aériennes, en raison d'une augmentation de la production de salive et des sécrétions bronchiques (Gueiffier et *al.*, 2002).

#### *VI.2.3.3.2. Benzodiazépines utilisées en épilepsie*

##### **Par voie intraveineuse**

Le diazepam (**VALIUM®**) et le clonazepam (**RIVOTRIL®**) sont utilisés dans le traitement d'urgence des états de mal.

##### **Par voie rectale**

Le diazepam (**VALIUM®**) par voie rectale est utile dans la prévention et le traitement des convulsions fébriles.

##### **Par voie orale**

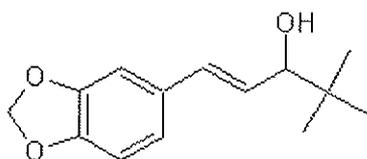
Le clobazam (**URBANYL®**) et le clonazepam (**RIVOTRIL®**) sont indiqués en traitement adjuvant de certaines épilepsies rebelles.

#### ***VI.2.4. Antiépileptique sous ATU : le stiripentol***

Le stiripentol (STP) est un médicament antiépileptique en cours de développement clinique en France.

#### VI.2.4.1. Structure chimique

Sa formule chimique est la suivante :



#### VI.2.4.2. Indications

En l'état actuel des connaissances, les indications sont :

- les épilepsies partielles rebelles de l'enfant, en association avec la carbamazépine,
- les épilepsies myocloniques sévères du nourrisson (EMSN) ou syndrome de Dravet.

Le DIACOMIT®, stiripentol, fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte délivrée par l'AFSSaPS, depuis le 2 janvier 2003 en France. La commission européenne a désigné DIACOMIT® comme médicament orphelin dans l'indication : syndrome de Dravet ou épilepsie myoclonique du nourrisson.

#### VI.2.4.3. Propriétés pharmacodynamiques

Les propriétés antiépileptiques du stiripentol s'expliquent par deux mécanismes :

- le principal mode d'action du STP est une inhibition du catabolisme hépatique au niveau de certains cytochromes P450. Il permet donc une augmentation de la concentration plasmatique des antiépileptiques qui sont métabolisés par ces cytochromes, tout en réduisant celle de catabolites éventuellement toxiques. Cela veut dire que pour une même posologie, on aura une meilleure tolérance en combinaison avec le stiripentol que sans (Nguyen Thanh, 2002). C'est un antiépileptique

- d'association, augmentant l'index thérapeutique des autres médicaments,
- Il s'oppose à la recapture synaptique de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA).

#### **VI.2.4.4. Le rôle du stiripentol dans les EMSN ou syndrome de Dravet**

##### *VI.2.4.4.1. Eléments cliniques et épidémiologiques*

Cette forme rare d'épilepsie touche environ 1/30.000 nourrissons.

L'EMSN se manifeste:

- avant l'âge de un an par des crises convulsives cloniques ou tonico-cloniques, sans anomalie de l'EEG et de l'IRM ;
- après l'âge de un an, par l'apparition de myoclonies, d'absences, voire de crises partielles, de pointes ondes et souvent d'une photosensibilité.

Il s'agit d'une forme grave d'épilepsie car :

- elle est particulièrement sévère sur le plan mental. Les enfants ont tous un développement normal avant le début des premières crises dans la première année de vie, mais ils développent tous un retard mental sévère dès la troisième année. Les crises très longues et cyanosantes seraient à l'origine de ces séquelles,
- de plus, un indice élevée de mort subite a été observée.

La cause de ce syndrome demeure inconnue.

L'épilepsie de Dravet peut être aggravée par certains antiépileptiques comme la carbamazépine, la lamotrigine, et le vigabatrin. L'augmentation de fréquence des crises convulsives résultantes varie de 30 à plus de 80% (Nguyen Thanh, 2002). Les antiépileptiques utilisables, acide valproïque et clobazam, ne sont que partiellement efficaces, même en association. Seule une association de stiripentol avec le clobazam et le valproate a montré une certaine efficacité en association.

#### VI.2.4.4.2. Etude en double aveugle contre placebo (Etude STICLO)

Elle a été réalisée sur des enfants atteints du syndrome de Dravet, ayant plus de 3 ans d'âge, recrutés dans 15 centres. Ces patients devaient présenter un minimum de 4 crises généralisées cloniques ou tonico-cloniques mensuelles et être traités par l'association clobazam et valproate.

L'étude comportait plusieurs phases :

- pendant la période de base (1 mois), les patients recevaient le valproate à la dose de 20 à 30 mg/kg/j et du clobazam à la dose de 0,5 mg/kg/j,
- puis pendant la période de comparaison en double aveugle (2 mois), les patients, randomisés, recevaient soit du STP à 50 mg/kg/j, soit du placebo,
- à la fin de la période de comparaison, sans lever l'aveugle, les patients étaient traités par du STP à 50 ou 100 mg/kg/j.

Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de répondeurs dans chaque groupe, définis par une diminution d'au moins 50% de la fréquence des crises.

Les résultats ont été en faveur du STP, avec 15 répondeurs (sur 21) sous STP et de 1 répondeur (sur 20) sous placebo. Durant la période en double aveugle, 9 patients sous STP n'ont eu aucune crise *versus* aucun sous placebo. La fréquence des crises a diminué de 69% sous STP et a augmenté de 7% sous placebo.

D'un point de vue de la tolérance, il y a eu une sortie d'essai dans le groupe sous STP et 4 sous placebo. Les effets indésirables sous STP affectant le SNC, le système gastro-intestinal et le sang (3 neutropénies), ont régressé ou disparu en réduisant la co-médication (Chiron, 2000, Thériaque, 2005).

Ce premier essai clinique en double aveugle dans cette indication a donc montré l'efficacité du stiripentol en adjonction au traitement standard dans l'EMSN.

#### *VI.2.4.4.3. Etude de suivi thérapeutique des patients traités par stiripentol dans l'EMSN*

Le but de ce nouveau travail était d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme du STP en association avec le valproate et la clobazam dans une population exhaustive de patients avec EMSN incluant des enfants de moins de trois ans, et de préciser les modalités pratiques de suivi de cette trithérapie.

De mai 1996 à mars 2000, tous les enfants souffrant d'une EMSN, suivis dans le service des neuropédiatrie à l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul (Paris) et traités par la trithérapie, ont été inclus dans l'étude. L'effectif de 46 patients (25 garçons et 21 filles) a été suivi pendant une durée de 2 mois à 5 ans 1/2 (médiane 2,9 ans).

Les 46 patients ont bénéficié d'une diminution significative de fréquence et de durée des crises ( $p < 0,001$ ) et une réduction de 54% du nombre des états de mal convulsifs après une médiane de 3 ans de traitement. L'efficacité du traitement était nette pour dix patients (22%), modérée pour 20 enfants (43%), inexistante chez 4 enfants (9%) et inévaluable chez les 12 autres enfants en raison d'une intolérance (26%). L'efficacité était meilleure chez les plus jeunes. Les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient digestifs et plus marqués chez les enfants âgés de plus de 12 ans.

Cette étude montre que l'efficacité de cette polythérapie est maintenue à long terme et suggère qu'elle doit être instaurée le plus tôt possible, dès la première année de vie pour supprimer les états de mal convulsifs (Nguyen Thanh, 2002, Thériaque, 2005).

#### **VI.2.4.5. Propriétés pharmacocinétiques**

Le stiripentol est rapidement absorbé par voie orale. Le pic plasmatique est atteint après 1h30.

Sa biodisponibilité n'augmente pas proportionnellement aux doses et sa clairance plasmatique diminue aux doses élevées.

Il se lie fortement aux protéines plasmatiques circulantes (environ 99 %).

Le STP est fortement métabolisé et il inhibe de nombreux isoenzymes du cytochrome P450.

Son excrétion se fait principalement par le rein. 75% de la dose administrée par voie orale sont excrétés dans les urines sous forme de stiripentol et de métabolites. Environ 20% de la dose sont retrouvés dans les fèces sous forme inchangée (Laboratoires BIOCOCODEX, 2002).

#### **VI.2.4.6. Posologie**

La posologie initiale journalière est de 50 mg/kg.

En cas d'inefficacité, elle pourra être augmentée jusqu'à 75 mg/kg/j, voire 100 mg/kg/j, avec un maximum de 4 g par jour. Cette augmentation de la posologie initiale se fera progressivement sur 3 jours tandis que la posologie des médicaments antiépileptiques associés sera réduite parallèlement.

La posologie journalière sera répartie en 2 ou 3 prises au milieu des repas afin d'améliorer la tolérance digestive.

Le contenu du sachet peut être dissous dans un verre d'eau ou mélangé à du lait ou des laitages (yaourts, petits suisses...). La forme gélule doit être avalée avec un verre d'eau, au milieu des repas (Laboratoires BIOCOCODEX, 2002).

#### **VI.2.4.7. Effets indésirables**

Les principaux effets indésirables sont souvent liés à l'augmentation des concentrations plasmatiques des autres traitements associés et régressent en diminuant leur posologie.

Les principaux effets indésirables sont par ordre de fréquence décroissante :

- *des troubles digestifs* : nausées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie, perte de poids,
- *des troubles du comportement* à type de somnolence, d'asthénie et d'agressivité,

- *des troubles visuels* : diplopie en association avec la carbamazépine,
- des rashes cutanés,
- une augmentation des gamma GT.

Des neutropénies, nécessitant l'arrêt du traitement ont aussi été observées (Laboratoires BIOCDEX, 2002 ; Vidalpro, 2005).

#### **VI.2.4.8. Contre-indications**

Le diacomit® est contre-indiqué en cas (Actualités pharmaceutiques, 2003):

- d'hypersensibilité,
- d'antécédents psychotiques à types de bouffées délirantes,
- d'insuffisance hépatique.

#### **VI.2.4.9. Interactions médicamenteuses**

Aux concentrations thérapeutiques, le stiripentol inhibe de manière significative deux isoenzymes du cytochrome P450 (CYP<sub>2</sub>C<sub>19</sub> et le CYP<sub>3</sub>A<sub>4</sub>). Ceci a pour conséquence d'augmenter la concentration plasmatique des médicaments associés.

Les médicaments suivants sont donc contre-indiqués (Actualités pharmaceutiques, 2003 ; Laboratoires Biocodex, 2002) :

- les alcaloïdes de l'ergot de seigle : risque d'ergotisme,
- cisapride (Prepulsid®), halofantrine (Halfan®), pimozide (Orap®), quinidine (Longacor®, Quinidirule®...), bépridil (Unicordium®) : risque de torsades de pointes,
- les immunosuppresseurs : augmentation de l'immunosuppression,
- les statines (simvastatine, atorvastatine) : risque de rhabdomyolyse.

Des précautions d'emploi sont nécessaires en cas d'association avec (Actualités pharmaceutiques, 2003 ; Laboratoires Biocodex, 2002):

- d'autres antiépileptiques : phénobarbital (Gardéнал®, Aparoxal®), primidone (Mysoline®), phénytoïne (Di-Hydan®), carbamazépine (Tégretol®), clobazam (Urbanyl®), diazépam (Valium®),

- le midazolam (Hypnovel®), le triazolam (Halcion®) : majoration de la sédation,
- la théophylline, la caféine : surdosage.

#### **VI.2.4.10. Formes pharmaceutiques commercialisées**

Le **DIACOMIT®**, stiripentol

- DIACOMIT®, gélules à 250 mg, tube de 90 gélules.
- DIACOMIT®, gélules à 500 mg, tube de 60 gélules.
- DIACOMIT®, granulés pour suspension buvable en sachet-dose à 250 mg, boîte de 50 sachets.
- DIACOMIT®, granulés pour suspension buvable en sachet-dose à 500 mg, boîte de 50 sachets.

## **7<sup>ème</sup> Partie**

### **Conclusion**

L'épilepsie est une des pathologies neurologiques les plus fréquentes chez l'enfant.

Les termes de « crise épileptique » et d' « épilepsie » ne sont pas synonymes. L'épilepsie est l'affection caractérisée par la répétition chronique de crises. La crise épileptique se définit par une manifestation clinique d'allure variable, qui est la conséquence d'une décharge anormale excessive survenant dans une population de neurones. Les crises surviennent lors d'une rupture de l'équilibre entre les mécanismes excitateurs et inhibiteurs au niveau des neurones.

Les premiers essais de classification remontent au Moyen-Âge, mais sans résultats convaincants dû à la complexité de la maladie. La Ligue Internationale Contre l'Épilepsie (LICE) a proposé deux classifications, l'une en 1981 pour les crises épileptiques et l'autre en 1989 pour les épilepsies et les syndromes épileptiques.

En France, on estime la prévalence de l'épilepsie à 4 à 5 ‰ chez les enfants. Sa distribution, selon l'âge, fait apparaître deux pics, l'un chez l'enfant durant la 1<sup>ère</sup> année de vie et se prolongeant jusqu'à 10 ans et l'autre après 60 ans. Il existe une surmortalité dans la population épileptique, et plus particulièrement aux deux extrêmes de la vie et dans la population masculine.

Toute crise épileptique et la répétition de crises ultérieures résultent de la conjonction de facteurs génétiques, de facteurs acquis, de facteurs favorisants et déclenchants.

Le diagnostic de l'épilepsie repose essentiellement sur l'interrogatoire de l'enfant et de son entourage, sur l'examen clinique et sur l'EEG. La pose du diagnostic de l'épilepsie est un préalable indispensable pour la mise en place d'une stratégie thérapeutique.

Actuellement, le traitement des épilepsies reste avant tout symptomatique. L'objectif est de faire disparaître les crises ou d'en diminuer les fréquences ou la sévérité, voire d'en modifier l'allure. Les deux dernières décennies auront vu apparaître de nombreux nouveaux médicaments, augmentant les problèmes de choix de l'antiépileptique et de la mise en place d'une mono ou polythérapie, mais permettant l'amélioration progressive du traitement médical de l'épilepsie.

Les antiépileptiques de 1ère génération (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine et le valproate de sodium) constituent le groupe de référence des antiépileptiques et sont encore très utilisés. Les antiépileptiques de 2ème génération offriront une meilleure tolérance et respecteraient davantage les fonctions cognitives de l'enfant. D'autres anti-épileptiques sont encore à l'étude, comme le stiripentol DIACOMIT®.

Chaque antiépileptique possède un spectre d'activité qui lui est spécifique et des effets indésirables qui lui sont propres. La stratégie thérapeutique consiste à trouver la bonne combinaison d'antiépileptiques et de l'adapter au mieux à l'enfant. L'antiépileptique idéal de demain devra allier efficacité et bonne tolérance, sans affecter la qualité de vie des enfants traités.

**Tableau récapitulatif**

(E. : épilepsies)

| Antiépileptiques de première génération | Age validé de 1 <sup>ère</sup> utilisation | Indications  | Modalités d'utilisation                        | Remarques   |
|---|--|--|--|---|
| <b>Phénobarbital</b>                    |  | - E. généralisées et E. partielles<br>- Sauf absences typiques et crises myocloniques<br><i>(forme injectable : état de mal épileptique)</i> | -soit en monothérapie<br>-soit en association  | - Altération des fonctions cognitives de l'enfant<br>- En prophylaxie du rachitisme : supplémentation en vit. D <sub>2</sub><br>- Syndrome de sevrage à l'arrêt |
| <b>Phénytoïne</b>                       |  | - E. généralisées et E. partielles<br>- Sauf absences typiques et crises myocloniques<br><i>(forme injectable : état de mal épileptique)</i> | -soit en monothérapie<br>-soit en association  | - Marge thérapeutique étroite<br>- Risque d'hypertrophie gingivale<br>- Eviter la prise de salicylés<br>- Forme injectable : réservé à l'usage hospitalier      |
| <b>Carbamazépine</b>                    |  | - E. partielles +++<br>- E. généralisées : crises tonico-cloniques   | -soit en monothérapie<br>-soit en association  | - Propriétés normothymique dans les psychoses maniacodépressives et <i>antalgique</i> dans les névralgies faciales.   |
| <b>Valproate</b>                        |  | - E. généralisées et E. partielles<br><i>(forme injectable : relais de la voie orale)</i>  | - soit en monothérapie<br>-soit en association | - Effet orexigène<br>- Forme injectable : disponible dans les pharmacies hospitalières  |

| Antiépileptiques de deuxième génération | Age validé de 1 <sup>ère</sup> utilisation | Indications   | Modalités d'utilisation  | Remarques  |
|---|--|---|--|--|
| <b>Vigabatrin</b>                       |  | - Spasmes infantiles = syndrome de West<br>- E. partielles résistantes avec ou sans généralisation secondaire | - En monothérapie pour les spasmes infantiles ou syndrome de West<br>- En association pour les E. partielles résistantes             | - Médicament soumis à une surveillance particulière. Prescription initiale réservée aux neurologues, pédiatres ou neuropsychiatres<br>- Rétrécissement du champ visuel et effet orexigène        |
| <b>Felbamate</b>                        | - Enfant de plus de 4 ans                  | - Uniquement syndrome de Lennox-Gastaut réfractaire   | En association avec les autres antiépileptiques  | - Prescription hospitalière réservée aux spécialistes et/ou services spécialisés en neurologie ou pédiatrie.<br>- Risque d'aplasie médullaire et d'insuffisance hépatique<br>- Effet anorexigène |
| <b>Gabapentine</b>                      | - Enfant de plus de 3 ans                  | - E. partielles   | En association avec les autres antiépileptiques  | - Propriétés analgésiques dans les douleurs post-zostériennes.   |
| <b>Lamotrigine</b>                      | - Enfant de plus de 2 ans                  | - E. généralisées et E. partielles.<br>- Sauf crises mycloniques  | En association avec les autres antiépileptiques en cas d'inefficacité de ceux-ci   |  |
| <b>Topiramate</b>                       | - Enfant de plus de 2 ans                  | - E. généralisées : cloniques, toniques et tonicocloniques<br>- E. partielles                                 | - En monothérapie de 2 <sup>o</sup> intention.<br>- En association avec les autres antiépileptiques en cas d'inefficacité de ceux-ci | - Altération des fonctions cognitives, effet anorexigène.  |
| <b>Fosphénytoïne</b>                    | - Enfant de plus de 5 ans                  | - Etat de mal épileptique<br>- En relais de la phénytoïne orale   |  | - Réservé à l'usage hospitalier  |
| <b>Oxcarbazépine</b>                    | - Enfant de plus de 6 ans                  | - E. partielles<br>- Sauf dans épilepsies idiopathiques   | - soit en monothérapie<br>- soit en association  | - Effets indésirables : syndrome de DRESS, hyponatrémie  |

| Antiépileptiques d'appoint | Age validé de 1 <sup>ère</sup> utilisation | Indications  | Modalités d'utilisation                       | Remarques |
|----------------------------|--|--|---|-----------|
| Primidone                  | - Enfant de plus de 10 ans                 | - E. généralisées et E. partielles<br>- Sauf absences et crises myocloniques.        | -soit en monothérapie<br>-soit en association |           |
| Ethosuximide               | - Enfant de plus de 3 ans                  | - E. généralisées : absences typiques et atypiques, crises myocloniques et atoniques | -soit en monothérapie<br>-soit en association |           |

| Antiépileptiques en ATU | Age validé de 1 <sup>ère</sup> utilisation | Indications  | Modalités d'utilisation  | Remarques      |
|-------------------------|--|--|--|----------------|
| Stiripentol             |  | - E. partielles rebelles<br>- E. myocloniques sévères du nourrisson (EMSN) | - en association avec la carbamazépine dans les E. partielles rebelles | ATU de cohorte |

# BIBLIOGRAPHIE

1. **AICARDI J.** Rôle des nouveaux antiépileptiques dans les épilepsies de l'enfant. In : EVRARD P., TARDIEU M. Neuropédiatrie. Paris : Doin éditeurs Groupe Liaison SA, 2000, 12, p.185-196 (Progrès en pédiatrie 6 *Nouvelle série*)
2. **ALOUI-KASBI N., MAZIGH-MRAD S., NABLI A. et al.** - Apport de l'imagerie par résonance magnétique chez l'enfant épileptique. - Journal de pédiatrie et de puériculture, 2004, 17, p. 283-286
3. **ANNEGERS J.F., COAN S.P.** - SUDEP : Overview of definitions and review of incidence data. - Seizure, 1999, 8, p.347-352
4. **ARZIMANOGLOU A., HIRSCH E.** – Stratégies thérapeutiques dans les épilepsies de l'enfant. In : EVRARD P., TARDIEU M. Neuropédiatrie. Paris : Doin éditeurs Groupe Liaison SA, 2000, 16, p.159-176 (Progrès en pédiatrie 6 *Nouvelle série*)
5. **ARZIMANOGLOU A., PRUDENT M.** - Utilisation des antiépileptiques chez l'enfant. – Journal de Pédiatrie et de Puériculture, 1996, 6, p.349-357
6. **ARZIMANOGLOU A., THOMAS P., BAULAC M., AICARDI J.** - Epilepsies et syndromes épileptiques. - Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Elsevier, Paris), Neurologie, 17-044-M-10, 1996, 17 p.
7. **BALDY-MOULINIER M.** Epilepsies en question. Guide pratique. Paris : John Libbey Eurotext, 1997, 250p.
8. **BEDNAREK N.** - Vidéo-EEG monitoring in neonates : indications. - Epileptic disorder, 2001, 3, 3, p. 21-24
9. **BENBADIS S., LÜDERS H.** - Classification des crises épileptiques. Comparaison entre deux systèmes. - Neurophysiol. Clin, 1995, 25, p.297-302
10. **BENETELLO P.** - New antiepileptic drugs. - Pharmacological Research, 1995, 31, 314, p.155-162
11. **BERG A.T.** - Classification des épilepsies : actuelle et future. - Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Neurologie, 17-044-C-60, 2003, 7 p.
12. **BIAM. Gabapentine.** Site disponible sur : <http://www.biam2.org/www/Sub4999.html> Dernière mise à jour le 5 mars 2001 (page consultée le 20/06/2005)

13. **BOULLERET V., DUPONT S.** - Imagerie fonctionnelle dans l'épilepsie. - Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Neurologie, 17-045-A-37, Radiodiagnostic - Neuroradiologie - Appareil locomoteur, 31-665-A-10, 2003, 10 p.
14. **BOSDURE E., CANO A, ROQUELAURE B., et al.** - Oxcarbazépine et syndrome DRESS : un cas pédiatrique révélé par une hépatite fulminante. - Archives de pédiatrie, 2004, 11, p.1073-1077
15. **BRENINGSTALL G.N.** - Mortality in Pediatric Epilepsy. - *Pediatr Neurol*, 2001, 25, p.9-16
16. **BRITTON J.W., SO E.L.** - New Antiepileptic Drugs : Prospects for the future. - *J. Epilepsy*, 1995, 8, p.267-281
17. **BRODIE M.J.** - Do we need any more new antiepileptic drugs? - *Epilepsy research*, 2001, 45, p. 3-6
18. **BRODIE M.J., DICHTER M.A.** - Antiepileptic drugs. - *The New England Journal of Medicine*, 1996, 334, 3, p.168-175
19. **CalLENBACH P.M.C., WESTENDORP R.G.J., GEERTS A.T. et al.** - Mortality Risk in Children With Epilepsy : The Dutch Study of Epilepsy in Childhood. - *Pediatrics*, 2001, 107, 6, p.1259-1263
20. **CAMFIELD C.S., CAMFIELD P.R., VEUGELERS P.J.** - Death in children with epilepsy : a population-based study. - *Lancet*, 2002, 359, p.1891-95
21. **CAMFIELD C.S., CAMFIELD P.R.** - Death in children with epilepsy. Correspondence. - *The Lancet*, 2002, 360, 9346, p.1698-1699
22. **CHIRON C.** Place des nouvelles techniques d'imagerie. Les épilepsies de l'enfant. Montrouge : John Libbey Eurotext, 1997, 5, p. 33-42
23. **CHIRON C.** - Première expérience d'un essai contrôlé dédié à un syndrome épileptique du jeune enfant. - *La lettre du Neurologue*, 2002, 6, 1, p.14-15
24. **CHIRON C., HERTZ-PANNIER L.** - Cerebral imaging childhood epilepsy : what's new? - *Epileptic Disorders*, 2001, 3, 3, p.25-36
25. **CHIRON C., MARCHAND M.C., TRAN A. et al.** - Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy : a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO. - *The lancet*, 2000, 356, p.1638-1642
26. **CHIRON C., SYROTA A.** - L'imagerie fonctionnelle cérébrale chez l'enfant. Progrès et perspectives. - *Arch Pédiatr*, 1995, 2, p.111-115
27. **CHOUEIRI R.N, FAYAD M.N, FARAH A, MIKATI M.A.** - Classification of Epilepsy Syndromes and Role of Genetic Factors. - *Pediatr Neurol*, 2001, 24, p.37-43

28. **COATS D.K.** - Bilateral angle closure glaucoma in a child receiving oral topiramate. - Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, 2003, 7, 4, p.303
29. **COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY.** - Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. - Epilepsia, 1981, 22, p.489-501
30. **COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY.** Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. - Epilepsia, 1985, 26, 3, p.268-278
31. **COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY.** - Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. - Epilepsia, 1989, 30, 4, p.389-399
32. **COWAN L.D.** - The Epidemiology of the Epilepsies in Children. - Mental retardation and developmental disabilities research reviews, 2002, 8, p.171-181
33. **DEPAULIS A.** - Physiopathologie des crises d'épilepsie. - Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Neurologie, 17-044-R-10, 2003, 10 p.
34. **Diacomit, stiripentol. Dans l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson : un espoir.** Rev Prescrire, 2004, 24 (253), p. 577
35. **Diacomit, stiripentol.** Actualités pharmaceutiques, 2003, 417, p. 59-60
36. **DUNCAN S.J.** - Neuroimaging methods to evaluate the etiology and consequences of epilepsy. - Epilepsy research, 2002, 50, p.131-140
37. **ENGEL J.** - Classifications of the International League Against Epilepsy : Time for reappraisal. - Epilepsia, 1998, 39, 9, p.1014-1017
38. **FRASER A.D.** - New Drugs for the Treatment of Epilepsy. - Clinical biochemistry, 1996, 29, 2, p.97-110
39. **GAITATZIS A., SANDER J.W.** - The mortality of epilepsy revisited. - Epileptic Disorders, 2004, 6, 1, p.3-13
40. **GHARIANI S.** - Epilepsies de l'enfant : approche clinique et traitement. - Louvain Med, 1999, 118, p. 279-284
41. **GUEIFFIER A., ENGUEHARD C., GRASSIN J.** - Médicaments. 2<sup>ème</sup> édition. Rueil Malmaison : Editions groupe liaisons SA, 2002, Tome 6, Les Anti-épileptiques, p. 309-354. (Collection le Moniteur Internat)

42. **GROSSO S., GALIMBERTI D., FARNETANI M.A., et al.** - Efficacy and safety of topiramate in infants according to epilepsy syndromes. - *Seizure*, 2005, 14, p.183-189
43. **HARDEN C.L.** - New Antiepileptic Drugs. - *Medical Update for Psychiatrists*, 1997, p.116-120
44. **HERTZ-PANNIER L., CHIRON C., KAMINSKA A.** - Apport de l'imagerie fonctionnelle cérébrale dans la prise en charge des épilepsies lésionnelles de l'enfant. - *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*, 2001, 2, 4, p.16-22
45. **HIRSCH E., DERAMBURE P.** - From historical EEG to signal treatment : applications in childhood epilepsy. - *Epileptic Disorders*, 2001, 3, 3, p.11-20
46. **IMAI T., HITOSHI O., MASANORI N., et al.** - Ethosuximide induced agranulocytosis. - *Brain & Development*, 2003, 27, p.522-524
47. **JALLON P.** L'épilepsie. 1<sup>ère</sup> édition. Paris : Presses universitaires de France, 1992, 125 p. (Collection Que sais-je ?)
48. **JALLON P.** - Apport de l'épidémiologie dans l'évaluation de la gravité de l'épilepsie chez l'enfant. ABSTRACT. - *Neurophysiologie Clinique / Clinical Neurophysiology*, 1997, 27, 3, p.229
49. **JALLON P.** - Epidémiologie descriptive, facteurs de risque et prévention des épilepsies. - *Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Editions Scientifiques et médicales Elsevier, SAS, tous droits réservés), Neurologie*, 17-045-A-35, 2001, 10 p.
50. **KALIS M., HUFF N.** - Oxcarbazepine, An Antiepileptic Agent. - *Clinical therapeutics*, 2001, 23, 5, p.680-700
51. **KAMINSKA A.** - New antiepileptic drugs in childhood epilepsies : indications and limits. - *Epileptic Disorders*, 2001, 3, 3, p.37-46
52. **KRAMER U., NEVO Y., NEUFELD M.Y., FATAL A. et al.** - Epidemiology of Epilepsy in Childhood : A Cohort of 440 Consecutive Patients. - *Pediatric neurology*, 1998, 18, 1, p.46-50
53. **KRIEL R.L., CIFUENTES R.L.** - Fosphenytoin in Infants of Extremely Low Birth Weight. - *Pediatric neurology*, 2001, 24, 3, p.219-221
54. **KWAN P., SILLS G.J., BRODIE M.J.** - The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. - *Pharmacology & Therapeutics*, 2001, 90, p.21-34
55. **Laboratoires BIOCODEX.** - DIACOMIT stiripentol. Brochure de l'investigateur (Résumé de la documentation scientifique), 2002, 93 p.

56. **LANDRIEU P., TARDIEU M.** – Crises convulsives, épilepsies, phénomènes paroxystiques non épileptiques. - Neurologie pédiatrique. Paris : Masson, 2001, 192 p. (Collection Abrégés)
57. **LANGAN Y.** - Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) : risk factors and case control studies. - Seizure, 2000, 9, p.179-83
58. **L'épilepsie de l'enfant.** Le moniteur des pharmacies et des laboratoires, 2005, 2583, 130, 16 p.
59. **LETHEL V., CHABROL B., LIVET M.O., MANCINI J.** - Intérêt de la lamotrigine en pédiatrie. Etude rétrospective chez 32 enfants. - Arch Pédiatr, 2000, 7, p.234-242
60. **LIN J., FOSNOT J., EDMOND J.** - Bilateral Angle Closure Glaucoma in A Child Receiving Oral Topiramate. - Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, 2003, 7, 1, p.66-68
61. **LING KWONG K., CHAK W.K., WONG S.N., SO K.T.** - Epidémiology of Childhood Epilepsy in a Cohort of 309 Chinese Children. - Pediatr Neurol, 2001, 24, 4, p.276-282
62. **LOISEAU P, JALLON P.** Dictionnaire analytique d'épileptologie clinique. John Libbey Eurotext, Paris-Londres, 1990
63. **LOISEAU P., LOISEAU J.** - Epilepsies. Vous avez dit épilepsie ? - Rev Neurol, 1999, 155, 3, p.193-198
64. **LÜDERS H., MATON B.** - Classification sémiologique des crises épileptiques. - Epilepsies, 1998, 10, p.265-276
65. **LÜDERS H., ACHARYA J., BAUMGARTNER C., et al.** - Semiological Seizure Classification. - Epilepsia, 1998, 39, 9, p.1006-1013
66. **LYON, EVRARD.** Neuropédiatrie, 2<sup>ème</sup> éd Masson p.141
67. **MACDONALD B.** - The prognosis of epilepsy. - Seizure, 2001, 10, p.347-358
68. **MANCINI J.** L'enfant convulse t-il vraiment ?. Les épilepsies de l'enfant. Montrouge : John Libbey Eurotext, 1997, 1, p.7-14
69. **MIKAELOFF Y., DE SAINT-MARTIN A., MANCINI J., et al.** Topiramate : efficacy and tolerability in children according to epilepsy syndromes. - Epilepsy Research, 2003, 53, p.225-232
70. **NASHEF L.** - Sudden Unexpected Death in Epilepsy : Clinical Studies. - Cardiac Electrophysiology Review, 2001, 5, p.415-418

71. **NIEDERMEYER E.** Epileptic seizure etiologies. In the Epilepsies, diagnosis and management, Urban & Schwarzenberg, Baltimore-Munich, 1990, p.85-108
72. **NGUYEN THANH T., CHIRON C. et al.** - Efficacité et tolérance à long terme du stiripentol dans le traitement de l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (syndrome de Dravet). - Archives de pédiatrie, 2002, 9, p.1120-1127
73. **NGUYEN S., SOUFFLET C., VILLENEUVE N., PLOUIN P.** - EEG-vidéo prolongé en épileptologie infantile : apports et indications. Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology, 1997, 27, p.171
74. **PEUDENIER S., COUTTE M.B., BOUCLY M. et al.** - Incidence des premières crises d'épilepsies chez les enfants de 1 mois à 15 ans du district de Rennes. ABSTRACT. - Archives de Pédiatrie, 1997, 4, 10, p.1060
75. **PEUDENIER S., PEIRANO N.S., Le GALL E.** Epidémiologie de l'épilepsie. In : EVRARD P., TARDIEU M. Neuropédiatrie. Paris : Doin éditeurs Groupe Liaison SA, 2000, 17, p.177-183 (Progrès en pédiatrie 6 *Nouvelle série*)
76. **PHARMACORAMA.** Antiépileptiques. Site disponible sur : <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/output/Choixa13.php> (page consultée le 14/06/2004)
77. **PLOUIN P.** Intérêt de l'électroencéphalogramme chez l'enfant épileptique. Les épilepsies de l'enfant. Montrouge : John Libbey Eurotext, 1997, 4, p.29-32
78. **PLOUIN P.** - L'électroencéphalogramme en pédiatrie. - Journal de Pédiatrie et de Puériculture, 1997, 10, p. 15-22
79. **PONS G., TRELUYER J.M., REY E.** - Pharmacologie et tolérance des antiépileptiques. - Médecine thérapeutique / Pédiatrie, 2001, 4, 2, p.29-40
80. **RAGSDALE D.S., AVOLI M.** - Sodium channels as molecular targets for antiepileptic drugs. - Brain Research Reviews, 1998, 26, p.16-28
81. **ROGER J., GENTON P.** - Le projet de classification des épilepsies et syndromes épileptiques. - Epilepsies, 1989, 1, p.182-186
82. **ROGER J., GENTON P., BUREAU M.** - La classification internationale des épilepsies et des syndromes épileptiques adoptée au Congrès de New Delhi (octobre 1989) : commentaires et traduction. - Epilepsies, 1990, 2, p.183-197
83. **ROGER J.** - Le point de vue d'un ancien président de la Commission de Classification et de Terminologie de la Ligue Internationale Contre l'Épilepsie. - Epilepsies, 1998, 10, p.277-279

- 84. SAINT-MARTIN A.** - Mortalité et épilepsie de l'enfant. In : John Libbey Eurotext. (en ligne). Site disponible sur : <<http://www.john-libbey-eurotext.fr/fr/print/e-docs/00/00/07/38/breve.md>> (page consultée le 22 Juin 2004)
- 85. SCHMIDT D., ELGER C.E.** - What is the evidence that oxcarbazepine and carbamazepine are distinctly different antiepileptic drugs? - *Epilepsy & Behaviour*, 2004, 5, p.627-635
- 86. SENANAYAKE N.** - Classifications of Epilepsies and Epileptic Syndromes Using the 1989 International League Against Epilepsy Classification : A Hospital-Based Study of 1,250 Patients in a developing Country. - *J. Epilepsy*, 1995, 8, p.33-40
- 87. SHAH N.K., RAJADHYAKSHA S.B., SHAH V.S., et al.** - Experience with International League Against Epilepsy. Classifications of Epileptic Seizure (1981) and Epilepsies and Epileptic Syndrome (1989) in Epileptic Children in a Developing Country. - *Epilepsia*, 1992, 33, 6, p.1072-1077
- 88. SHORVON S.D.** - Epidemiology, classification, natural history, genetics of epilepsy. - *The Lancet*, 1990, 336, p.93-96
- 89. THERIAQUE** - Site disponible sur : <http://www.theriaque.org> (page consultée le 11 août 2005)
- 90. THOM M.** - Pathological Findings in Sudden and Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP). - *Cardiac Electrophysiology Review*, 2001, 5, p.408-414
- 91. THOMAS P.** - Traitement médical des épilepsies. *Encycl. Méd. Chir, Neurologie-mise à jour 1999*, 17-045-A-50, 11p
- 92. THOMAS P.** - Traitement médical des épilepsies. - *Encycl. Méd. Chir, Neurologie*, 2004, 25 p.
- 93. THOMAS P., GENTON P.** *Epilepsies*. Paris : Masson, 1994, 139 p.
- 94. VALLEE L.** Les bases du traitement. Les épilepsies de l'enfant. Montrouge : John Libbey Eurotext, 1997, p.43-51
- 95. VANDERLINDEN L., LAGAE L.G.** - Clinical Predictors for Outcome in Infants With Epilepsy. - *Pediatric Neurology*, 2004, 31, 1, p.52-55
- 96. Vidal 2005** : le dictionnaire. 81<sup>e</sup> éd. Paris : Ed. du Vidal, 2005, 2540 et 39 p.
- 97. VIDAL<sub>pro</sub>. Mysoline 250 mg cp sec.** Site disponible sur : <<http://www.primidonevidal.htm>> (Page consultée le 4/07/2005)
- 98. VILLENEUVE N., SOUFFLET C., PLOUIN P., et al.** - Traitement des spasmes infantiles par vigabatrin en première intention et en monothérapie : à propos de 70 nourrissons. - *Arch Pédiatr*, 1998, 5, p.731-738

**99. WALLACE S.J.** - Newer antiepileptic drugs : advantages and disadvantages. - Brain & Development, 2001, 23, p.277-283

**100. WALLACE H., SHORVON S., TALLIS R.** - Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2 052 922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy. - The Lancet, 1998, 352, p.1970-1973

# TABLE DES MATIERES

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1<sup>ère</sup> Partie DEFINITION-PHYSIOPATHOLOGIE</b>                      | <b>9</b>  |
| I.1. Définition  | 10        |
| I.2. PHYSIOPATHOLOGIE  | 12        |
| <b>2<sup>ème</sup> Partie CLASSIFICATION</b>                                   | <b>13</b> |
| II.1. Classification internationale des crises épileptiques de 1981            | 15        |
| II.2. Classification internationale des syndromes épileptiques de 1989         | 17        |
| <b>3<sup>ème</sup> Partie EPIDEMIOLOGIE</b>                                    | <b>21</b> |
| III.1. L'incidence   | 22        |
| III.2. Prévalence  | 24        |
| III.3. Pronostic   | 25        |
| <b>4<sup>ème</sup> Partie ETIOLOGIE</b>  | <b>30</b> |
| IV.1. Facteurs génétiques  | 32        |
| IV.2. Facteurs acquis  | 32        |
| IV.3. Facteurs déclenchant et favorisant les crises épileptiques               | 33        |
| IV.3.1. Facteurs métaboliques  | 33        |
| IV.3.2. Facteurs médicamenteux   | 33        |
| IV.3.3. Toxiques exogènes  | 34        |
| IV.3.4. Une modification du niveau de conscience                               | 34        |
| IV.3.5. L'hyperventilation ou polypnée   | 35        |
| IV.3.6. Stimulations sensibles ou sensorielles                                 | 35        |
| IV.3.7. Facteurs émotionnels et comportementaux                                | 35        |
| IV.4. Principales étiologies des épilepsies chez l'enfant en fonction de l'âge | 36        |
| <b>5<sup>ème</sup> Partie DIAGNOSTIC</b>                                       | <b>37</b> |
| V.1. Les moyens de diagnostic  | 38        |
| V.1.1. L'interrogatoire de l'enfant et de son entourage                        | 38        |
| V.1.2. L'examen clinique   | 40        |
| V.1.3. L'électro-encéphalogramme (EEG)   | 40        |
| V.1.3.1. Principes et méthodes   | 40        |
| V.1.3.2. Quels types d'EEG demandés ?  | 41        |
| V.1.3.2.1. L'EEG standard  | 41        |
| V.1.3.2.2. L'EEG avec enregistrement électromyogramme (EMG) concomitant        | 42        |
| V.1.3.2.3. L'enregistrement vidéo - EEG  | 42        |
| V.1.3.2.4. Holter -EEG sur cassette de 24 heures                               | 43        |
| V.1.3.3. Quelles indications ?   | 43        |
| V.1.3.4. Interprétations   | 44        |
| V.1.4. Autres imageries cérébrales   | 45        |
| V.1.4.1. Imagerie anatomique   | 45        |
| V.1.4.1.1. Scanner X ou tomodensitométrie                                      | 45        |
| V.1.4.1.2. Imagerie par résonance magnétique (IRM)                             | 45        |
| V.1.4.2. Imagerie fonctionnelle  | 46        |

|             |  |           |
|-------------|--|-----------|
| V.1.4.2.1.  | La tomographie d'émission monophotonique (TEMP) ou SPECT           | 46        |
| V.1.4.2.2.  | La tomographie d'émissions de positons (TEP)                       | 48        |
| V.1.4.2.3.  | L'IRM fonctionnelle  | 49        |
| V.1.4.2.4.  | Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (SRM) = SPECT-RMN | 49        |
| V.1.4.2.5.  | La magnéto-encéphalographie (MEG)                                  | 52        |
| V.1.4.3.    | Limites des nouvelles techniques d'imagerie chez l'enfant          | 50        |
| <b>V.2.</b> | <b>Le diagnostic différentiel</b>                                  | <b>51</b> |
| V.2.1.      | Chez le nourrisson et le jeune enfant                              | 51        |
| V.2.1.1.    | A l'état de veille   | 51        |
| V.2.1.2.    | Au cours du sommeil  | 52        |
| V.2.2.      | Chez l'enfant  | 53        |
| V.2.2.1.    | A l'état de veille   | 53        |
| V.2.2.2.    | Au cours du sommeil  | 54        |

## **6<sup>ème</sup> Partie LES MEDICAMENTS ANTIÉPILEPTIQUES** **55**

|              |  |           |
|--------------|--|-----------|
| <b>VI.1.</b> | <b>Présentation</b>                                | <b>56</b> |
| VI.1.1.      | L'antiépileptique idéal                            | 56        |
| VI.1.2.      | Classification                                     | 57        |
| VI.1.3.      | Mécanismes d'action                                | 58        |
| VI.1.3.1.    | Modulation des canaux ioniques                     | 58        |
| VI.1.3.1.1.  | Les canaux sodiques                                | 58        |
| VI.1.3.1.2.  | Les canaux calciques                               | 59        |
| VI.1.3.1.3.  | Les canaux potassiques                             | 59        |
| VI.1.3.2.    | Inhibition médiée par l'acide gamma-aminobutyrique | 60        |
| VI.1.3.3.    | Excitation médiée par le glutamate                 | 60        |
| VI.1.3.4.    | Cibles moléculaires des antiépileptiques           | 62        |
| <b>VI.2.</b> | <b>Antiépileptiques</b>                            | <b>63</b> |
| VI.2.1.      | Antiépileptiques de première génération            | 63        |
| VI.2.1.1.    | Le phénobarbital                                   | 63        |
| VI.2.1.1.1.  | Structure chimique                                 | 63        |
| VI.2.1.1.2.  | Formes pharmaceutiques commercialisées             | 63        |
| VI.2.1.1.3.  | Indications  | 64        |
| VI.2.1.1.4.  | Pharmacodynamie                                    | 64        |
| VI.2.1.1.5.  | Pharmacocinétique                                  | 64        |
| VI.2.1.1.6.  | Effets indésirables                                | 65        |
| VI.2.1.1.7.  | Posologies   | 66        |
| VI.2.1.2.    | La phénytoïne                                      | 66        |
| VI.2.1.2.1.  | Structure chimique                                 | 66        |
| VI.2.1.2.2.  | Formes pharmaceutiques commercialisées             | 68        |
| VI.2.1.2.3.  | Indications  | 67        |
| VI.2.1.2.4.  | Pharmacodynamie                                    | 67        |
| VI.2.1.2.5.  | Pharmacocinétique                                  | 68        |
| VI.2.1.2.6.  | Posologies   | 68        |
| VI.2.1.2.7.  | Effets indésirables                                | 69        |
| VI.2.1.3.    | La carbamazépine                                   | 70        |
| VI.2.1.3.1.  | Structure chimique                                 | 70        |
| VI.2.1.3.2.  | Formes pharmaceutiques commercialisées             | 70        |
| VI.2.1.3.3.  | Indications  | 71        |
| VI.2.1.3.4.  | Pharmacodynamie                                    | 71        |
| VI.2.1.3.5.  | Pharmacocinétique                                  | 71        |
| VI.2.1.3.6.  | Posologies   | 72        |
| VI.2.1.3.7.  | Effets indésirables                                | 73        |
| VI.2.1.4.    | Le valproate                                       | 74        |
| VI.2.1.4.1.  | Structure chimique                                 | 74        |
| VI.2.1.4.2.  | Formes pharmaceutiques commercialisées             | 74        |
| VI.2.1.4.3.  | Indications  | 75        |
| VI.2.1.4.4.  | Pharmacodynamie                                    | 76        |
| VI.2.1.4.5.  | Pharmacocinétique                                  | 76        |
| VI.2.1.4.6.  | Posologies   | 76        |
| VI.2.1.4.7.  | Effets indésirables                                | 77        |

|  |     |
|--|-----|
| VI.2.1.4.6.1. Effets indésirables aigus            | 77  |
| VI.2.1.4.6.2. Effets indésirables chroniques       | 78  |
| VI.2.2. Antiépileptiques de deuxième génération    | 78  |
| VI.2.2.1. Vigabatrin ou gamma-vinyl-GABA           | 79  |
| VI.2.2.1.1. Structure chimique                     | 79  |
| VI.2.2.1.2. Formes pharmaceutiques commercialisées | 79  |
| VI.2.2.1.3. Indications                            | 79  |
| VI.2.2.1.4. Pharmacodynamie                        | 80  |
| VI.2.2.1.5. Pharmacocinétique                      | 81  |
| VI.2.2.1.6. Posologies                             | 81  |
| VI.2.2.1.7. Effets indésirables                    | 82  |
| VI.2.2.2. Felbamate                                | 83  |
| VI.2.2.2.1. Structure chimique                     | 83  |
| VI.2.2.2.2. Formes pharmaceutiques commercialisées | 83  |
| VI.2.2.2.3. Indications                            | 84  |
| VI.2.2.2.4. Pharmacodynamie                        | 84  |
| VI.2.2.2.5. Pharmacocinétique                      | 84  |
| VI.2.2.2.6. Posologies                             | 85  |
| VI.2.2.2.7. Effets indésirables                    | 85  |
| VI.2.2.3. Gabapentine                              | 86  |
| VI.2.2.3.1. Structure chimique                     | 86  |
| VI.2.2.3.2. Formes pharmaceutiques commercialisées | 887 |
| VI.2.2.3.3. Indications                            | 87  |
| VI.2.2.3.4. Pharmacodynamie                        | 87  |
| VI.2.2.3.5. Pharmacocinétique                      | 87  |
| VI.2.2.3.6. Posologies                             | 88  |
| VI.2.2.3.7. Effets indésirables                    | 89  |
| VI.2.2.4. Lamotrigine                              | 89  |
| VI.2.2.4.1. Structure chimique                     | 89  |
| VI.2.2.4.2. Formes pharmaceutiques commercialisées | 90  |
| VI.2.2.4.3. Indications                            | 90  |
| VI.2.2.4.4. Pharmacodynamie                        | 91  |
| VI.2.2.4.5. Pharmacocinétique                      | 91  |
| VI.2.2.4.6. Posologies                             | 92  |
| VI.2.2.4.7. Effets indésirables                    | 92  |
| VI.2.2.5. Topiramate                               | 93  |
| VI.2.2.5.1. Structure chimique                     | 93  |
| VI.2.2.5.2. Formes pharmaceutiques commercialisées | 93  |
| VI.2.2.5.3. Indications                            | 94  |
| VI.2.2.5.4. Pharmacodynamie                        | 94  |
| VI.2.2.5.5. Pharmacocinétique                      | 95  |
| VI.2.2.5.6. Posologies                             | 95  |
| VI.2.2.5.7. Effets indésirables                    | 96  |
| VI.2.2.6. Fosphénytoïne                            | 97  |
| VI.2.2.6.1. Structure chimique                     | 97  |
| VI.2.2.6.2. Formes pharmaceutiques commercialisées | 97  |
| VI.2.2.6.3. Indications                            | 97  |
| VI.2.2.6.4. Pharmacodynamie                        | 98  |
| VI.2.2.6.5. Pharmacocinétique                      | 98  |
| VI.2.2.6.6. Posologies                             | 98  |
| VI.2.2.6.7. Effets indésirables                    | 98  |
| VI.2.2.7. Oxcarbazépine                            | 99  |
| VI.2.2.7.1. Structure chimique                     | 99  |
| VI.2.2.7.2. Formes pharmaceutiques commercialisées | 99  |
| VI.2.2.7.3. Indications                            | 100 |
| VI.2.2.7.4. Pharmacodynamie                        | 100 |
| VI.2.2.7.5. Pharmacocinétique                      | 101 |
| VI.2.2.7.6. Posologies                             | 102 |
| VI.2.2.7.7. Effets indésirables                    | 102 |
| VI.2.3. Antiépileptiques d'appoint                 | 103 |
| VI.2.3.1. Primidone                                | 103 |
| VI.2.3.1.1. Structure chimique                     | 103 |
| VI.2.3.1.2. Formes pharmaceutiques commercialisées | 103 |

|             |   |     |
|-------------|---|-----|
| VI.2.3.1.3. | Indications   | 103 |
| VI.2.3.1.4. | Pharmacodynamie   | 104 |
| VI.2.3.1.5. | Pharmacocinétique   | 104 |
| VI.2.3.1.6. | Posologies  | 104 |
| VI.2.3.1.7. | Effets indésirables   | 104 |
| VI.2.3.2.   | Ethosuximide  | 105 |
| VI.2.3.2.1. | Structure chimique  | 105 |
| VI.2.3.2.7. | Formes pharmaceutiques commercialisées  | 105 |
| VI.2.3.2.2. | Indications   | 105 |
| VI.2.3.2.3. | Pharmacodynamie   | 106 |
| VI.2.3.2.4. | Pharmacocinétique   | 106 |
| VI.2.3.2.5. | Posologies  | 106 |
| VI.2.3.2.6. | Effets indésirables   | 107 |
| VI.2.3.3.   | Benzodiazépines   | 107 |
| VI.2.3.3.1. | Caractéristiques pharmacologiques des benzodiazépines   | 107 |
| VI.2.3.3.2. | Benzodiazépines utilisées en épilepsie  | 108 |
| VI.2.4.     | Antiépileptique utilisé en ATU : le Stiripentol   | 108 |
| VI.2.4.1.   | Structure chimique  | 109 |
| VI.2.4.2.   | Indications   | 109 |
| VI.2.4.3.   | Propriétés pharmacodynamiques   | 109 |
| VI.2.4.4.   | Le rôle du stiripentol dans les épilepsies myocloniques sévères du nourrisson (EMSN) ou syndrome de Dravet          | 110 |
| VI.2.4.4.1. | Elements cliniques et épidémiologiques  | 111 |
| VI.2.4.4.2. | Etude STICLO ou étude en double aveugle contre placebo  | 111 |
| VI.2.4.4.3. | Etude de suivi thérapeutique des patients traités par stiripentol dans l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson | 112 |
| VI.2.4.5.   | Propriétés pharmacocinétiques   | 112 |
| VI.2.4.6.   | Posologie   | 113 |
| VI.2.4.7.   | Effets indésirables   | 113 |
| VI.2.4.8.   | Contre-indications  | 114 |
| VI.2.4.9.   | Interactions médicamenteuses  | 114 |
| VI.2.4.10.  | Formes pharmaceutiques commercialisées  | 115 |

**7ème Partie CONCLUSION** \_\_\_\_\_ **118**

**TABLE DES MATIERES** \_\_\_\_\_ **131**

# SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 319

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

**PAREL Carine** – Prise en charge médicamenteuse de l'épilepsie chez l'enfant (Th. Pharm ; Limoges, 2005).

---

## RESUME

L'épilepsie est une des pathologies neurologiques les plus fréquentes chez l'enfant. Ses différentes étiologies et ses manifestations cliniques spécifiques en font une maladie complexe.

Actuellement, le traitement des épilepsies reste avant tout symptomatique. Les deux dernières décennies ont vu la mise sur le marché de nouveaux anti-épileptiques, d'autres sont encore à l'étude (stiripentol DIACOMIT®). Les antiépileptiques de 1<sup>ère</sup> génération constituent le groupe de référence des antiépileptiques et sont encore très utilisés. Mais les antiépileptiques de 2<sup>ème</sup> génération offriraient une meilleure tolérance et respecteraient les fonctions cognitives de l'enfant. Chaque antiépileptique possède un spectre d'activité qui lui est spécifique et des effets indésirables qui lui sont propres. La stratégie thérapeutique consiste à trouver la bonne combinaison d'antiépileptiques et de l'adapter au mieux à l'enfant.

---

## MOTS-CLES

- Epilepsie
- Définition
- Classification de 1981
- Classification de 1989
- Antiépileptiques de première génération
- Antiépileptiques de deuxième génération
- Stiripentol (Diacomit®)

---

## JURY

|           |   |
|-----------|---|
| Président | Monsieur Jacques Buxeraud, Professeur des universités                                     |
| Juges     | Madame Voa Ratsimbazafy, Pharmacien des hôpitaux, PH,<br>Directeur de Thèse               |
|           | Monsieur Jean-Claude Grand, Pharmacien d'officine   |
|           | Monsieur Pierre-Marie Preux, Professeur des universités<br>et praticien hospitalier, PUPH |
|           | Monsieur Philippe Vignoles, Maître de conférences   |