



LES ANTIEPILEPTIQUES CHEZ L'ENFANT : INTERET ET USAGE ?

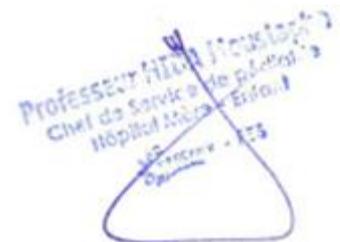
Mémoire présenté par

Docteur AKKI HAJAR

Née le 02/07/1992 à Khenifra

Pour l'obtention du Diplôme de spécialité médicale

OPTION : Pédiatrie



Sous la direction du professeur CHAOUKI Sanaa

Session Juin 2023



Remerciements

A mon cher Maître Mustapha Hida, Chef de service de la pédiatrie

Je tiens à vous exprimer mes sincères remerciements pour votre précieuse contribution et votre soutien inestimable tout au long de mon cursus. Ce fut pour moi une grande fierté d'être compté parmi vos résidents. Votre amour pour la profession, votre souci du travail bien fait et votre bonne foi pour nous assurer une formation solide font de vous un maître Respecté. Cher maître soyez rassuré de ma profonde gratitude. Merci

A ma chère professeur et encadrante de mon Mémoire Chaouki Sanaa

Vous m'avez fait l'honneur de diriger ce travail, je ne regretterai jamais d'avoir été parmi vos résidents, la formation et l'éducation que vous m'avez données vont au-delà de tout cadre médical. Merci pour Votre expertise, votre expérience et votre disponibilité ont été des atouts majeurs dans le développement de mon mémoire. Vos conseils éclairés et votre capacité à m'orienter dans la bonne direction ont été d'une valeur inestimable. Votre patience et votre encouragement constant m'ont donné la confiance nécessaire pour poursuivre mes recherches avec détermination. Merci

A mon cher Maître Atmani Samir

Votre amour pour vos malades en général. Vos qualités humaines et l'excellent médecin que vous êtes ont une force notre admiration. Votre engagement envers l'excellence et votre souci du détail m'ont inspiré à atteindre les plus hauts standards de qualité. Grâce à votre mentorat bienveillant, j'ai pu approfondir mes connaissances, améliorer ma méthodologie de recherche et affiner mes compétences académiques. Merci

A mes chères Professeurs Idrissi Mounia

Je suis profondément reconnaissante d'avoir eu la chance de vous voir comme enseignante. Les méthodes de travail que vous nous avez inculquées resteront pour toujours un modèle de travail et un exemple de la rigueur dont nous nous servirons durant l'exercice de notre noble métier. Merci

A ma chère et aimable Professeur Abourrazak Sanaa

J'ai été fasciné par la qualité de vos enseignements. Votre abord facile, votre franc parler, votre démarche scientifique et votre grande expérience en pédiatrie ont forcé mon admiration. Votre influence positive a eu un impact durable sur ma formation académique et professionnelle. Merci.

A ma chère professeur Souilmi Fatimzahra

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements pour votre précieuse contribution et votre soutien inestimable tout au long de mon cursus, et je souhaite vous exprimer ma profonde gratitude. Merci.

A Ma Meilleure Professeur Benmiloud Sara

Il est difficile de trouver les mots justes pour exprimer ma gratitude envers vous. Votre passion pour votre domaine ont fait de vous bien plus qu'un simple professeur pour moi. Grâce à vous, j'ai pu développer une confiance en moi et réaliser que je suis capable de relever n'importe quel défi. Merci

A ma chère professeur Hmami Fouzia

Je suis très reconnaissante d'avoir eu la chance d'être parmi votre équipe. Je suis convaincue que les leçons que j'ai apprises grâce à vous auront un impact durable sur ma vie et ma carrière. Merci

A ma chère professeur Kojman Ouidad

Je tiens à vous remercier du fond du cœur d'avoir investi votre temps et votre énergie pour me permettre de grandir et d'atteindre mes objectifs durant mon cursus.

A mon professeur Hbib Mohamed

Cher maître vos qualités d'homme de science très méthodique et votre sens élevé d'humanisme font de vous un pédiatre très sollicité. Soyez rassuré cher maître de ma sincère reconnaissance. Que Dieu réalise vos vœux !

A ma chère professeur Tadmouri Ilham

Je tiens à vous remercier du fond du cœur d'avoir investi votre temps et votre énergie pour me permettre de grandir et d'atteindre mes objectifs durant mon cursus. Merci

A ma chère professeur Erradi Mariam

Ce qui rend votre enseignement encore plus précieux, c'est votre disponibilité et votre volonté d'aller au-delà du rôle de professeur. Votre enthousiasme et votre énergie contagieuse ont créé une atmosphère de travail agréable et dynamique pour moi. Merci

A ma chère professeur Bourmdane Sanaa

Je souhaite vous remercier pour votre esprit positif et votre attitude exemplaire. Chaque jour, vous avez apporté votre sourire et votre bonne humeur, ce qui a contribué à renforcer notre cohésion et à maintenir un environnement de travail motivation.

A toute l'équipe de pédiatrie de CHU de Fés

Chers membres, je tiens à prendre un moment pour exprimer ma sincère gratitude envers chacun d'entre vous.

SOMMAIRE

SOMMAIRE	Erreur ! Signet non défini.
Abréviation	7
INTRODUCTION	9
HISTORIQUE DE L'ÉPILEPSIE ET DES ANTIÉPILEPTIQUES	12
ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'ÉPILEPSIE	17
1. Incidence	18
2. Prévalence.....	18
3. Mortalité	19
4. Facteurs de risque.....	19
PHYSIOLOGIE NEURONALE	20
1. Le neurone et l'influx nerveux	21
2. La synapse	22
3. Neurophysiologie des crises épileptiques	24
ÉPILEPTOGENÈSE	26
1. Réorganisation neuronale	26
2. L'hyperexcitabilité.....	27
3. Activation des récepteurs du glutamate	27
4. Perturbation de la barrière hémato-encéphalique.....	28
CLASSIFICATION DES ÉPILEPSIES	30
1. Introduction	31
2. Type de crise	33
3. Type d'épilepsie.....	33
4. Syndromes épileptiques	34
5. Étiologies	35
PRINCIPAUX SYNDROMES ÉPILEPTIQUES	38
1. Les Épilepsies génétiques généralisée.....	39
2. Épilepsies focales auto-limitées	40
3. Encéphalopathies épileptiques	41
PRISE EN CHARGE DE L'ÉPILEPSIE	45
1. Principes généraux	46
2. Pharmacocinétique des antiépileptiques	50
3. Indications	52
4. Contre-indications.....	53

5.	Effets indésirables.....	54
6.	Interactions médicamenteuses :.....	55
LES PRINCIPAUX MEDICAMENTS ANTIÉPILEPTIQUES		56
1.	Les anciens et nouveaux antiépileptiques	57
2.	Les nouvelles thérapies	75
LES AUTRES POSSIBILITES THERAPEUTIQUES DE L'ÉPILEPSIE CHEZ L'ENFANT		83
1.	La place de la corticothérapie	84
2.	La place de la chirurgie	85
3.	La stimulation du nerf vague.....	86
4.	Le régime cétogène.....	87
LES PRINCIPALES INDICATIONS THERAPEUTIQUES DES SYNDROMES.....		89
1.	Épilepsie à pointes centro-temporales (EPCT) et apparentées, épilepsie occipitale bénigne précoce (syndrome de Panayiotopoulos).....	90
2.	Les épilepsies absences de l'enfant.....	90
3.	Épilepsies généralisées idiopathiques de l'adolescent.....	90
4.	L'épilepsie myoclonico-astatique ou syndrome de Doose.....	91
5.	Syndrome de Lennox-Gastaut.....	91
6.	Épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (syndrome de Dravet)	92
7.	Pointes-ondes continues du sommeil (POCS).....	92
8.	Spasmes infantiles ou syndrome de West.....	93
9.	Sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)	93
LES THERAPIES GENOSPECIFIQUES		95
1.	Perspectives.....	99
CONCLUSION		101
ANNEXES.....		103
BIBLIOGRAPHIES		113

Abréviations

ACH	: acétyl choline
ASO	: oligonucléotides antisense
Ca	: calcémie
CBD	: canabidiol
CBZ	: carbamazépine
CTCG	: crises tonico-cloniques généralisées
DZM	: diazépam
ECBZ	: epoxide carbamazépine
EEG	: électroencéphalogramme
EFA	: épilepsie focale auto-limité
EGG	: épilepsie génétique et généralisée
EGI	: épilepsie généralisée idiopathique
ESM	: ethosuximide
ESM	: L'éthosuximide
FBM	: felbamate
GABA	: acide gamma- amino butyrique ;
GAD	: l'échelle de dépistage du trouble anxieux généralisé l'échelle Hôpital
HAD	: Hospital Anxiety and Depression
GBP	: gabapentine
GLU	: glutamate ;
GLU	: glutamate
ILAE	: International League Against Epilepsy
LCM	: lacosamide
LEV	: lévétiracétam

LTG	: lamotrigine
MAE	: médicaments antiépileptiques
mTOR	: mammalian target of rapamycin
Na	: natrémie
OMS	: organisation mondiale de santé
OXC	: oxcarbamazépine
PB	: phénobarbital
PGB	: prégabaline
PHT	: phénytoïne
POCS	: pointes d'onde continues de sommeil
PRM	: primidone
RUF	: rufinamide
SUDEP	: Sudden unexpected death in epilepsy
TDHA	: les troubles de l'hyperactivité avec ou sans déficit de l'attention (TDAH),
TGB	: tiagabine
THC	: tétra hydrocannabinol
TOP	: troubles oppositionnels avec provocation
TPM	: topiramate
TSA	: des troubles du spectre autistique
VGX	: vigabatrine
VPA	: acide valproïque
ZNS	: zonisamide

INTRODUCTION

L'épilepsie a longtemps été définie comme une affection neurologique chronique, caractérisée par la récurrence de crises épileptiques paroxystiques, résultant d'une activité hyper-synchrone et anormale d'une population neuronale cérébrale [1]. Une autre définition alternative conceptuelle a été proposée par Fisher en 2005 : « L'épilepsie est un trouble cérébral caractérisé par une prédisposition durable à générer des crises épileptiques et par les conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales de cette affection. La définition de l'épilepsie requiert la survenue d'au moins une crise d'épilepsie » [2]. L'épilepsie n'est pas toujours une affection à vie : elle est considérée comme étant résolue chez les patients qui n'ont pas eu de crise au cours des dix dernières années sans avoir pris de traitement antiépileptique depuis au moins 5 ans, et chez ceux qui ont dépassé l'âge auquel un syndrome épileptique âge-dépendant est applicable. [3,5].

Une fois le diagnostic d'épilepsie est posé, il est utile de se rappeler qu'une première médication aura une chance d'environ 50% de contrôler les crises, qu'une deuxième pourra améliorer la situation de 15% de malades en plus, et que les essais ultérieurs vont obtenir un taux de réussites encore plus faible.

Les médicaments antiépileptiques, actuellement disponibles, visent à éviter la récurrence de crises d'épilepsie. Ils agissent par des mécanismes différents, à la fois au niveau de la transmission synaptique et au niveau de l'excitabilité membranaire. Il existe aujourd'hui un vaste de choix de médicaments antiépileptiques [6]. La prescription d'un médicament antiépileptique repose sur des règles strictes : il est nécessaire de déterminer au préalable le syndrome épileptique, car certaines molécules peuvent s'avérer inefficaces voire aggravantes dans un syndrome épileptique particulier, alors qu'elles sont très efficaces dans un autre syndrome épileptique. Parmi les médicaments antiépileptiques efficaces dans un syndrome épileptique donné, Le choix de la médication reposera sur trois axes principaux : le

contexte spécifique du patient (syndrome épileptique, âge, comorbidités), les propriétés pharmacologiques des médicaments, et l'expérience du soignant. Des règles d'initiation et d'adaptation des traitements antiépileptiques sont à suivre. Des progrès doivent encore être faits afin d'améliorer la prise en charge d'un quart des patients ayant une épilepsie résistante à un traitement adapté et bien conduit.

Le traitement de l'épilepsie, en effet, doit toujours être entrepris comme une prise en charge plus globale.

HISTORIQUE DE L'ÉPILEPSIE ET DES ANTIÉPILEPTIQUES

Le mot grec epilêpsis ou epilêpsia signifie « action de saisir, de mettre la main sur quelque chose, attaque, interception, arrêt soudain ». Il tire son origine du grec ancien «επιλαμβάνειν» (epilambanein) qui signifie « attaquer par surprise ». Le plus ancien de tous les documents traitant de l'épilepsie est une tablette babylonienne qui se trouve au British Muséum (Figure 1). Il s'agit d'un chapitre d'un manuel de médecine babylonien comportant 40 tablettes qui datent d'au moins 2000 ans avant Jésus-Christ. On y trouve une description précise de bon nombre des différents types de crises actuellement reconnus [7].

En 1770, Samuel Auguste David Tissot publie son traité de l'épilepsie, qui fut une des premières approches scientifiques de la pathologie : « Pour produire l'épilepsie, il faut nécessairement deux choses. Une disposition du cerveau à entrer en contraction plus aisément qu'en santé, et une cause d'irritation qui met en action cette disposition » [8]. Cette citation issue de son traité ouvrira la porte à de nombreuses avancées dans le domaine. Au dix-neuvième siècle, avec les débuts de la neurologie qui commençait à s'imposer en tant que nouvelle discipline distincte de la psychiatrie, l'idée que l'épilepsie était un dérèglement cérébral a commencé à se répandre, notamment en Europe et aux Etats-Unis. Ainsi, en 1815 Jean-Etienne Esquirol distingue les attaques légères des attaques sévères, qu'il définit respectivement comme petit mal et grand mal ; quatre décennies plus tard (1857), l'efficacité des bromures comme traitement contre l'épilepsie est découverte par Sir Charles Locock.[9]

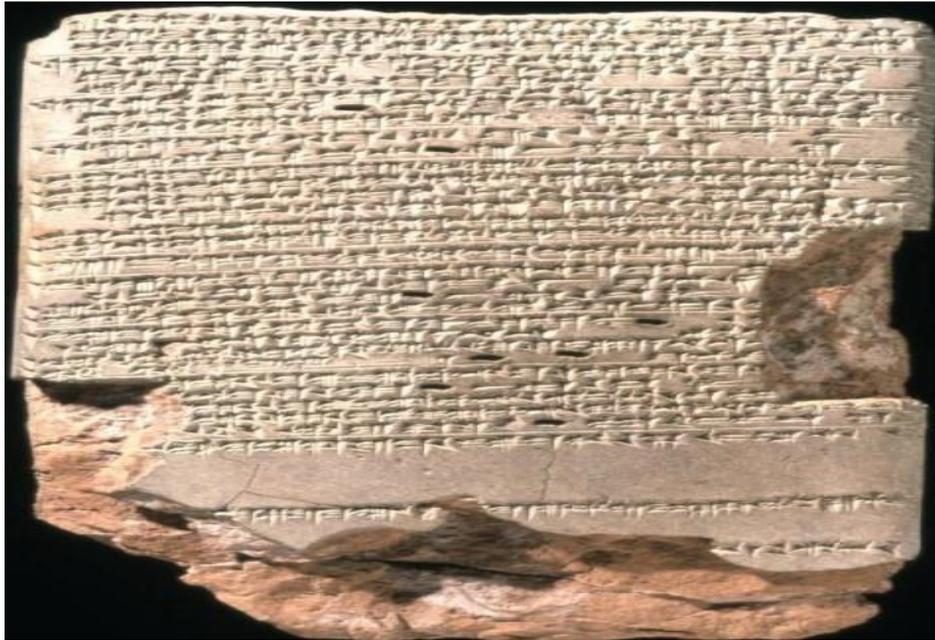


Figure 1 : Tablette babylonienne décrivant l'épilepsie [9]

Depuis un siècle, le nombre de nouvelles molécules a augmenté de façon exponentielle. Historiquement, leur classification était segmentée en trois périodes (Tableau 1,2,3). Durant la première moitié du XXe siècle, le nombre de médicaments antiépileptiques était essentiellement composé de quatre médicaments (première génération). Entre les années 1950 et 2000, de nouveaux médicaments antiépileptiques ont été découverts, qui ont changé totalement l'approche thérapeutique de l'épilepsie en sensibilisant les médecins sur la sémiologie, la classification en syndrome et leur corrélat aux effets antiépileptiques (deuxième génération). La troisième génération a entraîné une avancée complémentaire, en prenant d'avantage en considération les modes d'action des différentes molécules et leurs effets secondaires. [10]

Tableau 1,2,3: Les différents générations d'antiépileptiques utilisés en pédiatrie:[\[10\]](#)

Les médicaments de la 1ère generation	
Année d'introduction	Substances (abréviation)
1912	Phénobarbital (PB)
1938	Phénytoïne (PHT)
1953	Primidone (PRM)
1960	Carbamazépine ((CBZ)
1962	Ethosuximide (ESM)
1963	Diazépam (DZP)
1978	Acide valproïque (VPA)

Les médicaments de la 2ème generation	
Année d'introduction	Substances (abréviation)
1990	Vigabatrin (VGV)
1994	Gabapentine (GBP)
1995	Felbamate (FBM)
1995	Lamotrigine(LTG)
1995	Clonazépam(CZP)
1997	Tiagabine(TGB)
1998	Topiramate(TPM)
2000	Oxcarbazépine(OXC)

Les médicaments de la 3ème génération	
Année d'introduction	Substances (abréviation)
2001	Stiripentol (STP)
2003	Lévétiracétam (LEV)
2004	Prégabaline(PGB)
2005	Zonisamide(ZNS)
2007	Rufinamide(RUF)
2008	Lacosamide(LCM)
2009	Eslicarbazépine (ECZ)
2011	Rétigabine (RGB)
2012	Pérampanel (PRP)

Leurs avantages principaux résident dans la grande expérience clinique dérivant des nombreuses années d'utilisation, et dans les coûts modestes (la plupart sont également disponibles sous forme de génériques). De plus, ils sont fréquemment utilisés dans le traitement de l'état de mal épileptique. Les désavantages sont néanmoins assez nombreux, et spécifiques à chaque substance. [\[10\]](#)

EPIDEMIOLOGIE DE L'EPILEPSIE

L'épilepsie est une pathologie neurologique chronique ubiquitaire. Elle affecte les enfants et les adultes, quel que soit leur sexe, leur âge, leur ethnie, leur religion, leur patrimoine génétique et leur classe sociale. Sa distribution n'est toutefois pas homogène. En effet, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que le nombre de sujets épileptiques à travers le monde est d'environ 50 millions et que près de 80% d'entre eux vivent dans des pays en voie de développement. Il s'agit d'un véritable problème de santé publique qui altère de façon significative la qualité de vie des patients. [11]

1. Incidence

L'incidence annuelle de l'épilepsie est de 50 nouveaux cas pour 100.000 habitants/an dans les pays industrialisés, tandis que dans les pays en voie de développement, ce chiffre est plus important, allant de 100 à 190 nouveaux cas pour 100.000 habitants/an [12]. Les principales raisons de cette différence d'incidence sont le risque plus élevé d'infections cérébrales (neurocysticercose, méningite, paludisme), et la malnutrition [13]. Dans le monde Arabe, l'incidence moyenne de l'épilepsie a été estimée à travers une étude récente à 56 nouveaux cas/100.000h/an. Au Maroc l'épilepsie est une affection fréquente, elle constitue le deuxième motif de consultation en neurologie. [14]

2. Prévalence

La prévalence moyenne de l'épilepsie, d'après de nombreuses études effectuées dans le monde, est estimée à environ 8.2 pour 1000 dans l'ensemble de la population [15]. Toutefois, il peut s'agir là d'une sous-estimation, car certaines études menées dans des pays en voie de développement (Colombie, Equateur, Inde, Libéria, Nigéria, Panama, République Unie de Tanzanie et Venezuela) suggèrent une prévalence plus élevée, supérieure à 10 pour 1000. Au Maroc, sa prévalence a été

estimée à 1.1% grâce à une étude faite à Casablanca ce qui doit constituer plus de 370000 épileptiques au Maroc. [16]

3. Mortalité

Les patients souffrant d'épilepsie ont un taux de mortalité à 3 fois supérieur à celui de la population générale Cette surmortalité est essentiellement notée chez les patients souffrant d'une épilepsie partielle pharmacorésistante où le Ratio standardisé de mortalité (RSM) est 5 fois supérieur à celui de la population générale. La moitié des décès affectant cette population est directement liée à la survenue de crises d'épilepsie, par le biais d'accidents, d'états de mal épileptiques ou de morts soudaines inattendues (Sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP). La fréquence des décès par SUDEP a été évaluée à 0.35 pour 1000 personne-année dans une population de sujets épileptiques non sélectionnés. Chez les patients atteints d'épilepsie réfractaire, le risque annuel de SUDEP est estimé à 0.4%. Ce risque augmente avec la fréquence des crises tonico-cloniques généralisées, l'absence de traitement antiépileptique reflétant une mauvaise observance ou au contraire, la prise d'une polythérapie, témoin indirect de la sévérité de la maladie, un âge de début précoce ou une durée prolongée de l'épilepsie. [17]

4. Facteurs de risque

En dépit des nouvelles techniques d'exploration, l'étiologie des épilepsies demeure inconnue dans près de 2/3 des cas. Au cours des trois dernières décades, plusieurs études cas-témoins visant à identifier les facteurs de risque associés à l'épilepsie ont été menées. Bien que ces études aient identifié une série de facteurs, les résultats étaient très hétérogènes allant des complications périnatales aux traumatismes crâniens, en passant par les accidents vasculaires cérébraux, les tumeurs cérébrales et les infections du système nerveux central [18].

PHYSIOLOGIE NEURONALE

1. Le neurone et l'influx nerveux

L'influx nerveux, un signal bio électrique, se propage dans le système nerveux grâce à la stimulation de neurones successifs. Le neurone produit cet influx nerveux à la suite d'une stimulation, cet influx va se propager le long de l'axone et se diriger vers la synapse.

Tout commence par la production d'un « potentiel d'action ». Il s'agit d'une inversion temporaire du potentiel de membrane. Il est généré par des échanges d'ions entre l'intérieur et l'extérieur des neurones, grâce à des canaux ioniques sensibles aux variations du potentiel électrique. Lorsqu'un stimulus suffisamment fort atteint le neurone, il provoque l'ouverture des canaux sodiques voltage-dépendants et l'entrée massive d'ions sodium dans la cellule. Cette entrée massive d'ions sodium inverse la polarisation membranaire et crée une dépolarisation qui se propage le long de l'axone sous forme d'une onde électrique appelée potentiel d'action. [19].

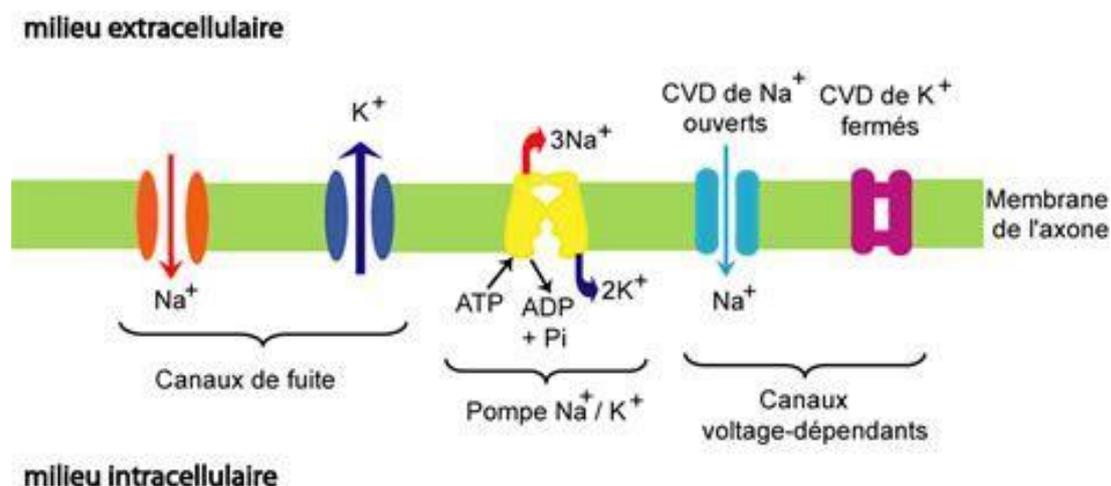


Figure 2 : le neurone, canaux membranaires et potentiel d'action

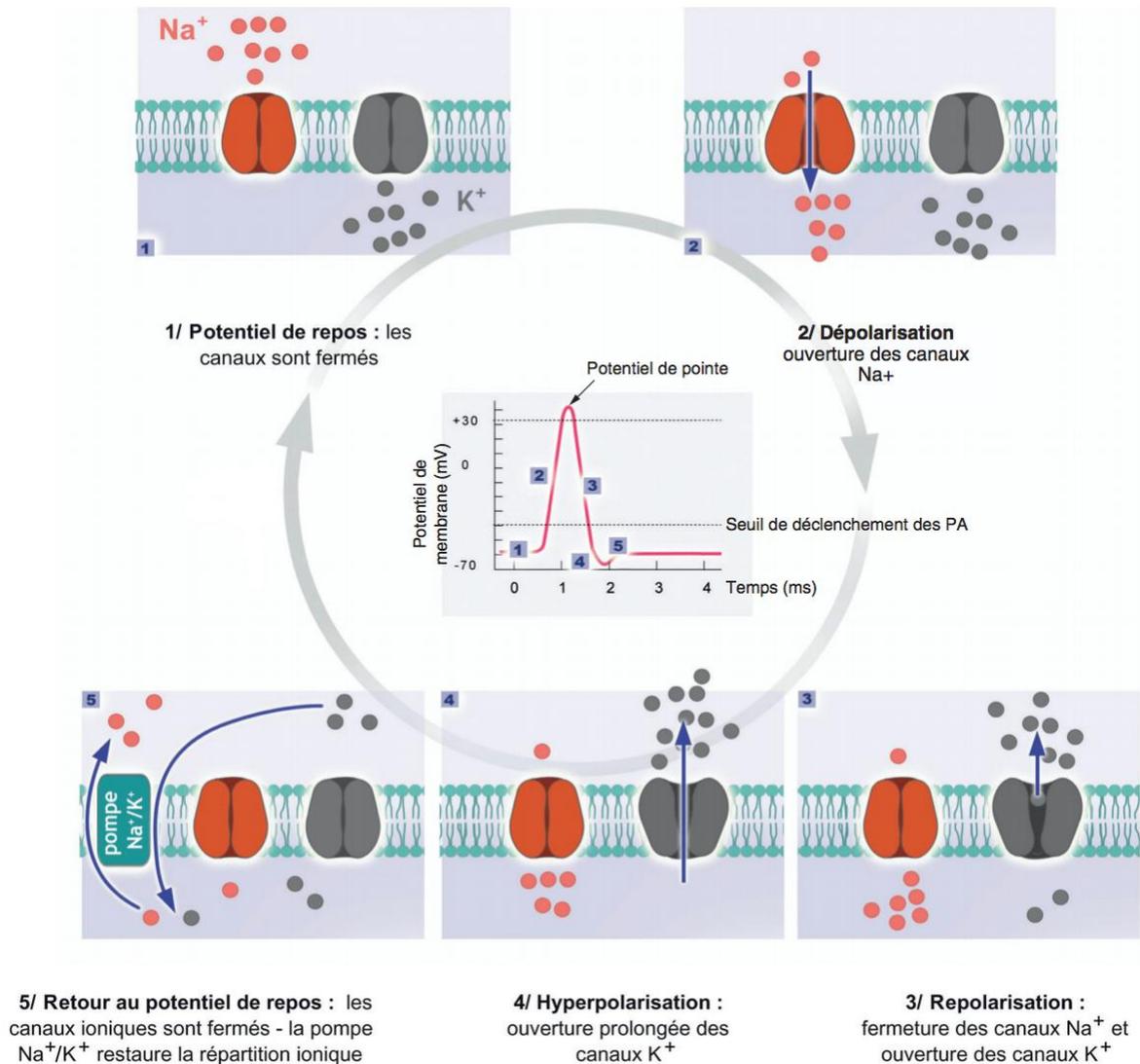


Figure 3 : le potentiel d'action du neurone

2. La synapse

Les synapses sont des structures qui permettent la transmission de l'influx nerveux entre deux neurones ou entre un neurone et une cellule cible.

Il existe deux types de synapses, la synapse électrique et la synapse chimique. La première est une jonction entre deux cellules permettant aux courants ioniques (et donc à l'information électrique) de passer d'une cellule à l'autre. Plus, précisément les ions passent au travers de canaux protéiques appelés connexons, car ils sont

formés de connexines. Ces synapses électriques ou jonctions communicantes sont présentes au niveau du système nerveux mais elles sont quantitativement et qualitativement moins importantes que les synapses chimiques. Ces dernières forment le contact entre deux neurones ou entre une cellule nerveuse et un muscle. La majeure partie des synapses se font entre l'axone d'un premier neurone et une dendrite d'un second neurone. Mais il existe des variantes comme des synapses axono-axonale ou encore somato-axonale. [19].

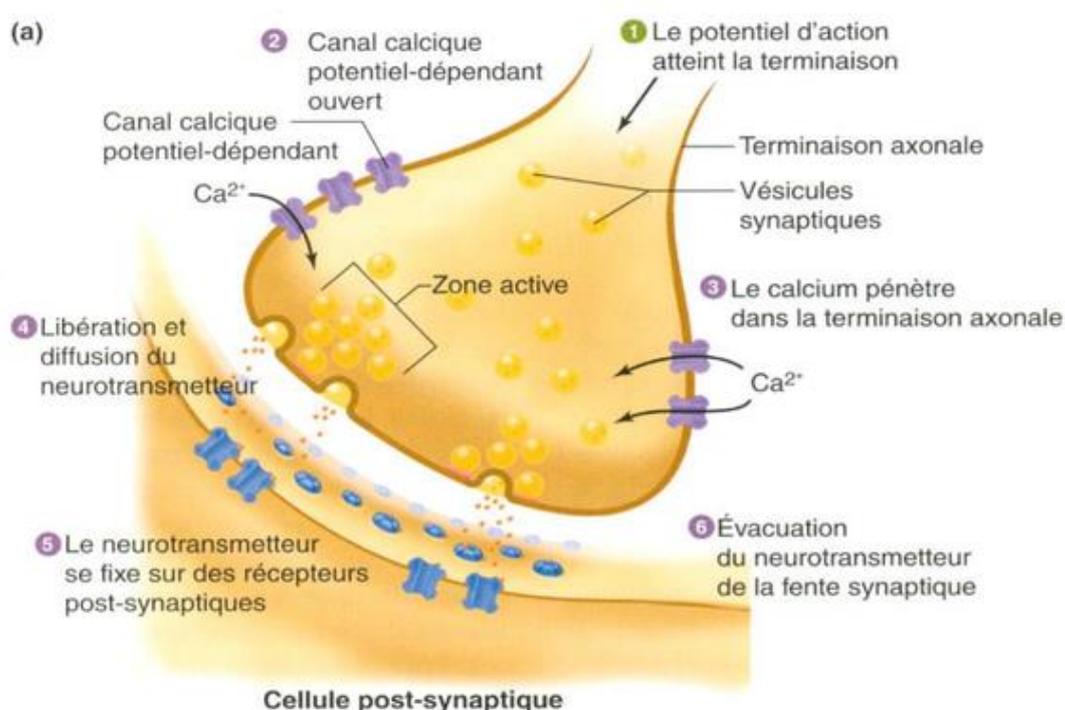


Figure 4 : la synapse

La synapse a donc pour rôle de transmettre l'influx nerveux grâce à la libération dans la fente synaptique de molécule chimique appelé neurotransmetteurs. Elle est composée d'une partie pré-synaptique, une fente synaptique et d'une partie post-synaptique.

Le potentiel d'action arrive au niveau de la partie présynaptique, entraîne une ouverture des canaux calciques. Les ions calcium entrent et se lient aux vésicules

synaptiques. Cela induit une exocytose qui libère le neurotransmetteur des vésicules synaptiques dans la fente synaptique.

Les neurotransmetteurs se lient à des récepteurs spécifiques sur la membrane postsynaptique du neurone postsynaptique et déclenchent un mouvement ionique va être responsable de la modification du potentiel de la partie post-synaptique. Cette modification peut être positive ou négative on parle alors de synapse excitatrice ou inhibitrice. La différence entre ces deux types dépend du type de neurotransmetteur libéré. Il existe des neurotransmetteurs plutôt excitateurs (Glutamate) et d'autres plutôt inhibiteurs (GABA). [19].

3. Neurophysiologie des crises épileptiques

L'apparition de crises épileptiques est due à:

- L'hyperexcitabilité: tendance d'un neurone à générer des décharges répétées en réponse à une stimulation ne provoquant habituellement qu'un seul potentiel d'action
- L'hyper synchronie: propriété d'un groupe de neurones à générer de façon synchrone des trains potentiels.

Ces perturbations électro-physiologiques élémentaires peuvent être favorisées par diverses anomalies biochimiques modifiant les propriétés intrinsèques des membranes neuronales:

Anomalie des canaux ioniques voltage dépendant sodique, calcique ou potassique, déficit des ATP ases membranaires responsables du transport ionique, déficit de la neurotransmission inhibitrice médiée par l'acide Gamma-aminobutyrique (GABA), augmentation de la neurotransmission excitatrice médiée par les acides aminés excitateurs, tels que le Glutamate ou l'Aspartate. [20]

Le foyer épileptogène est constitué de neurones produisant par intermittence des décharges de hautes fréquences: hyperexcitabilité locale. La sémiologie des crises épileptiques dépend plus de la localisation du foyer épileptogène et de la manière dont les excitations du foyer épileptogène se propagent au reste du cerveau.

Rôle des neurotransmetteurs:

Une décharge épileptique peut résulter d'un déséquilibre entre systèmes excitateurs et inhibiteurs. Le neurotransmetteur excitateur principal au sein du système nerveux central est le Glutamate, qui agit sur trois types de récepteurs (Nméthyl-D-Aspartate; Kainate/AMPAet métabotropique). Le neurotransmetteur inhibiteur principal est le GABA, qui agit à son tour sur deux types de récepteurs.

L'activation du récepteur GABA active un canal ionique perméable aux ions chlore et détermine une réponse inhibitrice rapide par hyperpolarisation de la membrane.

L'activation du récepteur GABA B active un récepteur métabotropique perméable aux ions potassium et détermine une réponse inhibitrice plus lente. Les expérimentations neurochimiques et pharmacologiques sur l'animal confirment que l'activation globale de la neurotransmission GABAergique tend, en général à bloquer les crises convulsives. Une désinhibition GABAergique, par défaut de synthèse ou de libération du neurotransmetteur, par modification des récepteurs ou par dysfonctionnement des inter neurones GABAergiques pourraient donc être épileptogène. De même, un renforcement de la neurotransmission excitatrice, par libération excessive de Glutamate, par modification des récepteurs correspondants ou par développement des circuits récurrents excitateurs peut entraîner la survenue de crises. [20]

4. EPILEPTOGENESE

L'épileptogénèse est un procédé qui est principalement associé à ces épilepsies dites symptomatiques. L'épileptogénèse est défini comme le processus moléculaire dynamique, qui mènera un cerveau sain à développer des crises épileptiques spontanées.

Les épilepsies symptomatiques se développent généralement en trois phases. Il y a d'abord l'insulte initiale (traumatisme crânien, convulsions fébriles, infection, etc.). Il s'agit de l'élément déclencheur du processus d'épileptogénèse. Par la suite, il y a une période de latence (sans crises) où se produisent divers changements dans le cerveau, va mener à l'apparition du foyer épileptique et de l'épilepsie. Des changements moléculaires et cellulaires se poursuivraient même après le début des crises récurrentes.

Les changements qui se produisent dans le cerveau sont variés et inclus de la neurodégénération, de la gliose, de la neurogénèse et de la croissance axonale, modifiant ainsi l'architecture moléculaire et organisationnelle des cellules neuronales. Les régions cérébrales qui sont très sensibles aux insultes et peuvent provoquer une épileptogénèse comprennent les structures du lobe temporal telles que l'hippocampe, l'amygdale et le cortex piriforme. [21-22]

4.1 Réorganisation neuronale

En plus des processus chimiques, la structure physique des neurones du cerveau peut être altérée. Dans l'épilepsie acquise chez les humains et les modèles animaux, les neurones pyramidaux sont perdus et de nouvelles synapses se forment.

4.2 L'hyperexcitabilité

Il s'agit d'une caractéristique de l'épileptogénèse dans laquelle la probabilité d'activation des réseaux neuronaux est augmentée, peut être due à la perte de neurones inhibiteurs, tels que les interneurons GABAergiques, qui équilibreraient normalement l'excitabilité des autres neurones. Les circuits neuronaux épileptiques sont connus pour être hyperexcitables et manquer de l'équilibre normal des neurones glutamatergiques (ceux qui augmentent habituellement l'excitation) et GABAergiques (ceux qui la diminuent). De plus, les niveaux de GABA et la sensibilité des récepteurs GABA au neurotransmetteur peuvent diminuer, entraînant une inhibition moindre.

4.3 Activation des récepteurs du glutamate

On pense que l'activation des récepteurs biochimiques à la surface des neurones est impliquée dans l'épileptogénèse ; ceux-ci incluent le récepteur de la neurotrophine TrkB et les récepteurs ionotropes du glutamate et les récepteurs métabotropes du glutamate (ceux qui sont directement liés à un canal ionique et ceux qui ne le sont pas, respectivement). Chacun de ces types de récepteurs peut, lorsqu'il est activé, provoquer une augmentation de la concentration d'ions calcium (Ca^{2+}) dans la zone de la cellule sur laquelle se trouvent les récepteurs, et ce Ca^{2+} peut activer des enzymes telles que Src et Fyn qui peuvent entraîner à l'épileptogénèse.

La libération excessive de glutamate, un neurotransmetteur, est largement reconnue comme un élément important de l'épileptogénèse peu de temps après une lésion cérébrale, y compris chez l'homme. Une libération excessive de glutamate entraîne une excitotoxicité, dans laquelle les neurones sont excessivement dépolarisés, les concentrations intracellulaires de Ca^{2+} augmentent fortement et des dommages cellulaires ou la mort en résultent. Une activité glutamatergique excessive est également une caractéristique des circuits neuronaux après le développement de l'épilepsie, mais le glutamate ne semble pas jouer un rôle important dans

L'influence pathogène a également été attribuée à l'extravasation d'autres substances transmissibles par le sang telles que l'hémosidérine ou le fer. Le fer de l'hémoglobine peut entraîner la formation de radicaux libres qui endommagent les membranes cellulaires ; ce processus a été lié à l'épileptogénèse.

CLASSIFICATION DES EPILEPSIES

1. Introduction

Depuis 1981, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a établi une classification des épilepsies en fonction de leur symptôme et de leur cause. Cependant, cette classification a été jugée obsolète par de nombreux experts en raison de l'évolution des connaissances scientifiques sur cette maladie. C'est pourquoi, en 2017, la Commission internationale de classification des épilepsies ILAE (International League Against Epilepsy) a publié une nouvelle classification, qui repose sur une approche plus intégrative et basée sur les biomarqueurs. Cette nouvelle classification permet de mieux comprendre les différents types d'épilepsies et de mettre en place des traitements plus adaptés pour chaque patient. (Figure 6)

Le nouveau cadre de classification de l'épilepsie est une classification à plusieurs niveaux avec quatre composantes principales ; trois d'entre elles sont séquentielles, à savoir (i) le type de crise, suivi par (ii) le type d'épilepsie, puis (iii) le syndrome d'épilepsie.

La quatrième composante, qui identifie l'étiologie, est une activité globale, se poursuivant à chaque étape individuelle . Le cadre est conçu pour permettre la classification de l'épilepsie dans différents contextes cliniques, ce qui implique que la caractérisation du patient sera possible à chaque niveau, en fonction des ressources disponibles pour le clinicien qui pose le diagnostic. Les informations de soutien telles que l'enregistrement vidéo, l'électroencéphalographie (EEG), la neuroimagerie, les mutations géniques et le panel auto-immun, si disponibles, doivent être utilisées pour classer le type d'épilepsie et/ou le syndrome d'épilepsie. [24]

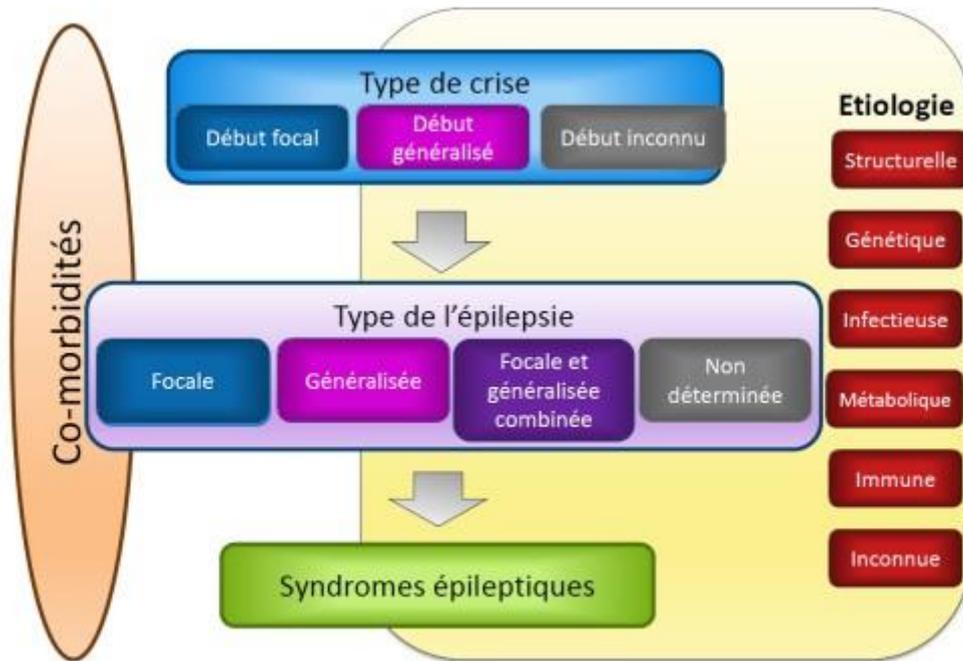


Figure 6 : Démarche de la classification des épilepsies. [24]

2. Type de crise

Le point de départ de la classification de l'épilepsie est la détermination du type de crise. Cette étape suppose que le clinicien a déjà défini qu'il s'agit d'une crise d'épilepsie et n'est pas censée être un algorithme diagnostique pour distinguer la crise d'épilepsie d'événements non épileptiques. Les crises sont classées en crise focale, crise généralisée et crise de point de départ inconnu.

Dans certains contextes, la détermination du type de crise peut être le niveau maximal de la classification, car il peut n'y avoir aucun accès à l'EEG, à la vidéo et à l'imagerie cérébrale. Dans d'autres cas, il peut simplement y avoir peu d'informations disponibles pour être en mesure de faire un diagnostic de niveau plus élevé (type d'épilepsie et syndrome épileptique), comme quand le patient n'a eu qu'une crise unique. [24]

3. Type d'épilepsie

Les épilepsies sont classifiées épilepsies généralisée et épilepsies focales, épilepsies généralisées et focales combinées. [25]

Epilepsie généralisée : Le diagnostic d'épilepsie généralisée se fait sur des critères cliniques renforcés. Les personnes atteintes d'épilepsies généralisées peuvent avoir plusieurs types de crises : absence, crise myoclonique, atonique, tonique et tonique-clonique. Le diagnostic d'épilepsie généralisée est basé sur la description clinique, qui sera confirmé par la présence de décharges épileptiformes inter critiques typiques à l'EEG.

Epilepsie focale : Les épilepsies focales nouvelle nomenclature des crises partielles, comprennent des crises à point de départ unifocal ou multifocal ainsi que des crises impliquant un hémisphère. Les crises focales sont subdivisées en deux groupes : les crises focales sans altération de la conscience et les crises focales avec

altération de la conscience. L'EEG interictal montre typiquement des décharges épileptiformes focales, mais le diagnostic est d'abord clinique, soutenu par les résultats de l'EEG.

Epilepsie généralisée et focale combinée :

Le nouveau groupe d'Epilepsie Généralisée et Focale Combinée correspond à des patients qui ont des crises généralisées et focales. Le diagnostic est fait sur des bases cliniques, soutenues par les résultats de l'EEG. Qui peut même montrer des décharges épileptiformes généralisées de pointes-ondes et des décharges focales. Les exemples les plus communs d'Epilepsie Généralisée et Focale Combinée dans lesquels les deux types de crises peuvent survenir sont le syndrome de Dravet et le syndrome de Lennox-Gastaut.

4. Syndromes épileptiques

Le diagnostic d'un syndrome d'épilepsie, s'il est possible, est le troisième niveau de diagnostic. Un syndrome d'épilepsie est diagnostiqué sur la base de l'âge de présentation, du type de crise, des résultats de l'EEG, du substrat étiologique, de la neuroimagerie, des analyses génétiques, se produisant dans un modèle typique ou atypique. La reconnaissance d'un syndrome aide à déterminer l'étiologie, à évaluer la comorbidité, à décider de la prise en charge et à transmettre le pronostic. [25]

Le diagnostic précis d'un syndrome épileptique est important pour déterminer le traitement approprié et les options de gestion des crises, ainsi que pour évaluer le pronostic à long terme. Ce dernier peut être associé à des comorbidités qui le caractérise, telles que le retard psychomoteur et cognitif ainsi que des complications psychiatriques.

5. Etiologies

5.1. Etiologie structurelle

Elle se réfère à toutes les causes d'épilepsie qui sont liées à des anomalies ou des lésions structurelles du cerveau, elle est évoquée devant la présence des lésions morphologique sur l'IRM et/ou association avec des anomalies électrophysiologiques sur l'EEG du même patient. Elles peuvent être acquises ou congénitales. Parmi celles-ci on cite :

- Les Malformations cérébrales congénitales
- Les lésions cérébrales acquises : suite d'un traumatisme crânien, d'un accident vasculaire cérébral, d'une tumeur cérébrale ou d'une infection du cerveau, comme une méningite ou une encéphalite.

Lorsqu'une étiologie structurelle a une base génétique bien définie comme la sclérose tubéreuse de Bourneville, qui est causée par des mutations dans les gènes TSC1 et TSC2 codant respectivement pour l'hamartine et la tuberine, les deux termes étiologiques, épilepsie structurelle et génétique, peuvent être utilisés. [24]

5.2. Etiologie génétique

Dans cette classification, l'étiologie génétique des épilepsies est divisée en deux catégories principales :

5.2.1 Les épilepsies avec une étiologie génétique établie :

Ces épilepsies ont une base génétique bien établie, avec des mutations identifiées dans des gènes spécifiques responsables de l'épilepsie. Les sous-catégories de cette catégorie comprennent :

- ♦ Épilepsies liées à des mutations de gènes spécifiques : par exemple, les épilepsies liées aux mutations SCN1A, SCN2A, KCNQ2 et STXBP1.

- ◆ Épilepsies liées à des anomalies chromosomiques : telles que les délétions ou les duplications de régions spécifiques du génome.
- ◆ Une étiologie génétique peut être suggérée par la recherche clinique dans les populations avec le même syndrome, comme pour l'épilepsie d'absence de l'enfant ou l'épilepsie myoclonique juvénile. Les preuves d'une base génétique proviennent d'études de jumeaux comme celles de Lennox dans les années 1950 et les études de ségrégation familiale. [27]

5.2.2 Les épilepsies avec une étiologie génétique probable ou possible :

Ces épilepsies ont des indices génétiques, mais la preuve est moins solide que pour les épilepsies avec une étiologie génétique établie. Les sous-catégories de cette catégorie comprennent :

- ◆ Épilepsies avec des mutations dans des gènes connus pour être associés à l'épilepsie, mais où la relation entre la mutation et l'épilepsie n'est pas encore clairement établie.
- ◆ Épilepsies avec des antécédents familiaux d'épilepsie, mais sans mutation identifiée.

Une étiologie génétique peut être basée uniquement sur des antécédents familiaux d'une pathologie autosomique dominante. Par exemple, dans le syndrome d'épilepsie néonatale familiale bénigne, ou la plupart des individus d'une famille sont porteurs de mutations d'un gène codant pour un canal du potassium, KCNQ2 ou KCNQ3/39. Inversement, dans le syndrome d'épilepsie autosomique dominant nocturne de lobe frontal, la mutation n'est connue que dans une petite proportion d'individus atteints à ce jour [27]

- ◆ Épilepsies avec des variantes génétiques rares dans des gènes qui pourraient être associés à l'épilepsie, mais pour lesquels il n'y a pas encore suffisamment de preuves pour établir une relation.

Il est important de noter que la catégorisation de l'étiologie génétique dans la classification ILAE 2017 est dynamique et en constante évolution à mesure que de nouvelles découvertes sont faites dans le domaine de la génétique de l'épilepsie.

5.3. Etiologie infectieuse

L'épilepsie est due à une altération du tissu nerveux, qui est secondaire à une méningite ou encéphalite ; quel que soit l'origine viral, bactérien ou parasitaire.

5.4. Etiologie métabolique

Les causes métaboliques de l'épilepsie se réfèrent aux troubles métaboliques, tels que les déséquilibres électrolytiques, les troubles métaboliques héréditaires, les maladies métaboliques acquises et les déficits en vitamines.

5.5. Etiologie immune

Dans le cadre de l'étiologie immune, qui résulte d'une attaque du corps par son système immunitaire, occasionnant des dommages et déclenchant ainsi des crises épileptiques. Il existe plusieurs types d'épilepsie d'origine immunitaire, notamment l'encéphalite limbique. Une étiologie immune peut être évoquée quand il y a des preuves de l'inflammation auto-immune du système nerveux central. Avec l'émergence de ces entités, ce sous-groupe étiologique mérite une catégorie spécifique, en particulier compte tenu des implications thérapeutiques avec des immunothérapies ciblées.

5.6. Inconnue

Inconnu signifie que la cause de l'épilepsie n'est pas encore connue. Il convient de noter que certains types d'épilepsie sont considérés comme étant d'origine inconnue.

PRINCIPAUX SYNDROMES EPILEPTIQUES

1. Les Epilepsies génétiques généralisée

Elles sont la forme la plus fréquente dans l'épilepsie généralisée, anciennement appelées idiopathiques, elles comprennent : l'épilepsie absence de l'enfant, l'épilepsie absence de l'adolescent (juvénile), l'épilepsie myoclonique juvénile et l'épilepsie avec crises toniques-cloniques généralisées isolées (anciennement connues sous le nom de crises Toniques-Cloniques Généralisées à l'Eveil mais cette dénomination a été modifiée, car il s'est avéré que les crises peuvent se produire à tout moment de la journée). Des mutations dans plusieurs gènes différents ont été associées à différents types d'EKG, notamment les gènes GABRG2, SCN1A, SCN2A et GABRD. Le traitement des EKG peut comprendre l'utilisation de médicaments anticonvulsivants et d'autres thérapies pour aider à prévenir les crises et améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de cette maladie. Dans des cas individuels, le terme épilepsie génétique généralisée peut être utilisé lorsque le clinicien est à l'aise avec l'implication d'une étiologie génétique. [26]

1.1. Les épilepsies absences de l'enfant

Il s'agit d'une épilepsie fréquente puisqu'elle représente environ 10 % des épilepsies de l'enfant ; elle fait partie des épilepsies généralisées idiopathiques. Les crises démarrent entre 4 et 12 ans. Elles sont caractérisées par des épisodes soudains et brefs de pertes de conscience, qui peuvent durer de quelques secondes à une minute, l'enfant peut sembler immobile et fixer dans le vide, ou effectuer des mouvements stéréotypés comme des clignements des yeux ou des mouvements de mastication. Les absences peuvent se produire plusieurs fois par jour et peuvent interférer avec les activités quotidiennes de l'enfant ; l'évolution est en général bénigne avec un arrêt des crises en 2 à 3 ans.

1.2. L'épilepsie absence de l'adolescent (juvénile)

Une épilepsie génétique apparaissant autour de la puberté dans environ 8–10%. Elle est caractérisée par la survenue sporadique de crises d'absence, fréquemment associées à des crises tonico-cloniques généralisées et des saccades myocloniques sporadiques. Les crises apparaissent généralement entre l'âge de 9 et 13 ans et se manifestent par un regard absent et fixe qui peut être accompagné de postures atoniques telles qu'une tête tombante et/ou des automatismes tels que des claquements de lèvres. Les CTCG et les convulsions myocloniques surviennent souvent entre un et dix ans après le début des crises d'absence. Ces patients ont un développement généralement normal, bien que des crises d'absence non contrôlées puissent avoir un impact sur leurs capacités d'apprentissage à l'école.

1.3. L'épilepsie myoclonique juvénile

L'épilepsie myoclonique juvénile est un syndrome épileptique qui commence habituellement lorsque l'enfant est âgé entre 12 ans et 18 ans. L'enfant aura un ou plusieurs spasmes myocloniques, habituellement peu après son réveil. Environ trois ans après le début des spasmes myocloniques, la plupart des enfants atteints d'épilepsie myoclonique juvénile commencent également à avoir des crises tonico-cloniques. Les crises sont généralement contrôlées à l'aide de médicaments avec bonne hygiène de vie.

2. Épilepsies focales auto-limitées

2.1. Épilepsie à pointes centro-temporales (EPCT) et apparentées, épilepsie occipitale bénigne précoce (syndrome de Panayiotopoulos)

L'EPCT est le plus fréquent des syndromes épileptiques de l'enfant (8 à 23 % des épilepsies de l'enfant de moins de 16 ans. Elles sont des formes d'épilepsie qui sont souvent regroupées sous le terme "self limited" épilepsies, elles sont appelées ainsi

car elles ont tendance à disparaître d'elles-mêmes sans nécessiter de traitement à long terme.

Les crises surviennent entre l'âge de 4 et 10 ans, elles peuvent être des mouvements involontaires des membres, des troubles de la parole ou une perte de conscience partielle, et elles surviennent souvent la nuit. L'EEG est indispensable au diagnostic avec un foyer de pointe-ondes diphasiques à localisation centro-temporale, activé dans le sommeil. Ces épilepsies ont en général une expression transitoire et une évolution bénigne (entre 1 et 3 crises nocturnes au total) et ne nécessitent pas de traitement d'emblée. Le syndrome de Panayiotopoulos est une forme d'épilepsie qui commence également chez les enfants âgés de 3 à 6 ans et qui est caractérisée par des convulsions qui commencent dans la région occipitale du cerveau. Les convulsions peuvent être accompagnées de vomissements, de troubles visuels et de perte de conscience partielle. [27]

3. Encéphalopathies épileptiques

3.1. L'épilepsie myoclonico-astatique ou syndrome de Doose

Il s'agit d'un syndrome épileptique rare de l'enfant, qui affecte principalement les enfants âgés de 1 à 5 ans. Cette maladie est caractérisée par des convulsions myocloniques, qui sont des mouvements brusques et incontrôlables des muscles, et des périodes prolongées d'absence d'activité électrique cérébrale, appelées des pauses épileptiques. Les causes exactes du syndrome de Doose sont inconnues, mais il est probablement d'origine génétique. Les symptômes de cette maladie peuvent être contrôlés avec des médicaments anticonvulsivants, mais dans certains cas, une intervention chirurgicale peut être nécessaire. Le syndrome de Doose est une maladie chronique qui peut avoir un impact significatif sur la qualité de vie de l'enfant et de sa famille. Une prise en charge médicale et psychologique appropriée est donc

essentielle pour aider à gérer les symptômes et à améliorer la qualité de vie. L'EEG est caractéristique, avec une activité de base ralentie (thêta), associée à des pointes-ondes diffuses. L'évolution est souvent marquée par des crises pluriquotidiennes invalidantes, suivies au bout de quelques mois par une régression et un arrêt des crises. [28]

3.2. Syndrome de Lennox-Gastaut

Le syndrome de Lennox-Gastaut est une forme rare d'épilepsie qui représente 1 à 2 % des épilepsies de l'enfant, elle se manifeste généralement chez les enfants âgés de 3 à 5 ans, avec une incidence de 1/100 000 cas par an. Cette condition est caractérisée par des crises convulsives multiples, souvent d'un type spécifique appelé "crises atoniques" ou "chutes", qui peuvent causer des blessures, des absences prolongées, des crises toniques (contractions musculaires), des crises cloniques (mouvements rythmiques des membres), et des crises myocloniques (secousses musculaires brèves).

Les symptômes du syndrome de Lennox-Gastaut peuvent également inclure une diminution de l'activité mentale et un ralentissement de la croissance intellectuelle. L'EEG associant des bouffées de pointes ondes lentes diffuses lors de la veille, et des bouffées de pointes ondes rapides et polypointes lentes et, surtout, des rythmes rapides généralisés, pendant le sommeil ; L'évolution se fait souvent vers une épilepsie pharmacorésistante et une déficience intellectuelle sévère. [29]

3.3. Épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (syndrome de Dravet)

Ce syndrome, dont l'incidence est de 1/20 000 à 1/40 000, il est également connu sous le nom d'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson, est une forme rare et grave d'épilepsie qui se manifeste généralement au cours de la première année de vie d'un enfant. Cette affection est généralement causée par une mutation génétique qui affecte le fonctionnement des canaux ioniques impliqués dans la régulation de

l'activité électrique des neurones. Les symptômes peuvent varier, mais incluent souvent des convulsions récurrentes qui sont difficiles à contrôler avec les médicaments anticonvulsivants standard, ainsi que des retards de développement et des problèmes de coordination. L'évolution ultérieure se fait vers une épilepsie sévère (crises tonico-cloniques généralisées, absences, myoclonies) avec des crises non fébriles, mais pouvant rester favorisées par la fièvre, associée à une déficience intellectuelle souvent sévère, et une ataxie. Le diagnostic précoce est important. [29]

3.4. Pointes-ondes continues du sommeil (POCS)

Le syndrome des "pointes-ondes continues du sommeil" (POCS), également appelées "syndrome de Landau-Kleffner", sont un trouble neurologique rare qui affecte principalement les enfants âgés de 3 à 9 ans. Ce syndrome représente 0,5 à 1,5 % des épilepsies de l'enfant. Il est souvent associé à des troubles du développement et à des problèmes de comportement, tels que des troubles de l'attention, de l'hyperactivité et de l'agressivité. Les causes exactes des POCS ne sont pas entièrement comprises, mais il est généralement admis qu'elles sont liées à une dysfonction cérébrale qui affecte la production et la compréhension du langage. Il associe une régression psychomotrice (tableau neuropsychologique dissocié), des crises de sémiologie variable, qui peuvent ne pas être au premier plan, et un aspect typique à l'EEG : pointes-ondes continues présentes pendant 80 % de la durée du sommeil, diffuses, avec une prédominance focale. [30]

3.5. Spasmes infantiles ou syndrome de West

Les spasmes infantiles sont également appelés Syndrome de West, est une forme rare d'épilepsie qui se produit chez les nourrissons et les jeunes enfants, généralement avant l'âge de 1 an. Il concerne 1 enfant sur 34 000 naissances Il est caractérisé par la présence de la triade classique qui associe les spasmes en flexion, une régression psychomotrice et une hypersarythmie (tracé typique sur l'EEG), mais des

présentations atypiques tant sur le plan des crises que sur l'aspect d'EEG doivent être reconnues, et le recours à un EEG-vidéo durant le sommeil est un outil majeur du diagnostic. [31]

3.6. Sclérose tubéreuse de Bourneville (STB1)

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) également connue sous le nom de maladie de Bourneville, est une maladie génétique autosomique dominante. Elle est due à des mutations des gènes TSC1 (9q34) et TSC2 (16p13.3) qui codent pour des protéines inhibant indirectement mTOR (la voie mTOR est une des principales voies de l'accroissement et du métabolisme cellulaires). Elle est rare qui affecte principalement le cerveau, la peau, les yeux, les reins, le cœur et les poumons. Elle entraîne la survenue de tumeurs le plus souvent bénignes dues à des anomalies de certaines cellules embryonnaires (hamartomes) affectant préférentiellement le système nerveux central (astrocytome sous épendymaire à cellules géantes). Le pronostic est en grande partie lié aux conséquences neurologiques de la maladie, avec une épilepsie (80 % des cas) et une déficience intellectuelle (50 % des cas) et la présence de troubles du spectre autistique dans 15 à 50 % des cas ; la fréquence des troubles cognitifs et des troubles du spectre autistique est directement liée à la précocité et à la sévérité de l'épilepsie, dont le traitement constitue donc un enjeu majeur. [31]

PRISE EN CHARGE DE L'EPILEPSIE

De nombreux traitements antiépileptiques sont disponibles, mais il n'existe pas de règle déterminant lequel choisir pour un type donné d'épilepsie. Le pédiatre décide au cas par cas.

1. Principes généraux

L'objectif prioritaire des antiépileptiques est l'amélioration de la qualité de vie des patients et de leurs proches, dans toutes ses dimensions (organiques, psychologiques, cognitives, affectives, sociales, professionnelles). Toute première crise (à l'exclusion des crises occasionnelles chez l'enfant) doit faire l'objet d'une orientation en parcours de soins spécialisé et adapté. Chaque professionnel doit s'assurer que le patient et sa famille ont une bonne connaissance de sa pathologie et ont été informés des outils, des organisations et ressources qui existent pour sa prise en charge globale.

1.1. Le choix d'un traitement antiépileptique chez l'enfant

La mise en route d'un traitement n'est pas systématique. Lorsque la crise inaugurale s'intègre dans un syndrome épileptique bien défini ou révèle une lésion épileptogène, la récurrence des crises est vraisemblable, et l'indication de traiter doit être discutée. Un traitement antiépileptique ne sera débuté que lorsque les crises sont certaines après un diagnostic clinique et électroencéphalographique positif. Le choix de la molécule antiépileptique doit être adapté à la typologie du syndrome épileptique, aux caractéristiques de l'enfant (âge, scolarité, cognition) (figure 7). Dans près de 70 % des cas, l'épilepsie sera contrôlée. [32]

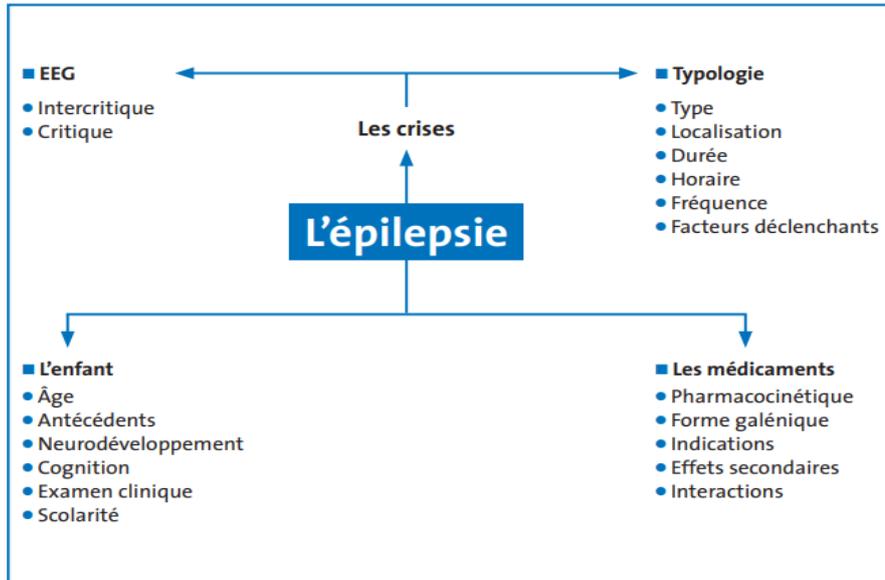


Figure 7: Critères de choix d'un antiépileptique chez l'enfant

L'instauration d'un traitement obéit à des règles précises. Le but n'est en effet pas le même dans une épilepsie généralisée idiopathique où l'objectif est l'arrêt complet des crises, par rapport à une épilepsie partielle pharmaco-résistante où l'objectif est plutôt la diminution de la fréquence et/ou de l'intensité des crises. Dans ce dernier cas, il est crucial que le patient comprenne la nécessité de réadaptations thérapeutiques itératives.

Un traitement antiépileptique de fond est d'emblée nécessaire, après deux crises spontanées, rapprochées. Le début de traitement après une crise seule spontanée reste discutable au cas par cas, il faut éventuellement traiter si persistance des anomalies électroencéphalographiques ou lésionnelles sur l'IRM cérébrale, ou bien un examen neurologique anormal.

Abstention thérapeutique si crises secondaires à des perturbations métaboliques (hypoNa⁺, dysCa⁺⁺, hypoglycémie, hyperglycémie sans cétose...), ou toxicité médicamenteuses (pénicillines à forte doses, quinolones, théophylline...), et surtout pas de traitement « préventif », chez un patient ayant une lésion cérébrale et n'ayant pas fait de crise.

L'instauration d'un antiépileptique doit toujours se faire progressivement, avec une posologie minimale efficace selon les molécules, pour s'assurer d'une bonne tolérance (selon la sévérité des crises). Cela doit impliquer une surveillance de près d'éventuels facteurs favorisants. Si un traitement s'avère totalement inefficace, il est inutile d'atteindre ses posologies maximales. D'où l'intérêt de penser soit à le remplacer par une autre molécule (monothérapie de substitution), ou d'ajouter une autre molécule (bithérapie d'addition).

L'arrêt d'un traitement doit toujours être progressif, avec des paliers différents selon les molécules, pour éviter des crises de sevrage. Il faut éviter d'associer plus de deux molécules antiépileptiques entre elles. Il faut alors privilégier l'association de molécules ayant des mécanismes d'action différents et donc des effets secondaires différents. Par ailleurs, en cas d'inefficacité d'un antiépileptique, ou d'une aggravation semble liée à l'un des antiépileptiques prescrits, il faut s'assurer de l'observance du traitement, du suivi des règles hygiéno-diététiques (sommeil régulier) et se poser la question du diagnostic positif de l'épilepsie (origine psychogène ? cardiaque ?)

1.2. Les mécanismes d'action généraux :

L'étude de la médiation chimique de la transmission de l'influx nerveux et les découvertes récentes des mécanismes responsables de l'hyperexcitabilité neuronale ont permis de comprendre en grande majorité les mécanismes d'action de nombreux MAE. [19]

Les médicaments antiépileptiques répondent à 3 mécanismes d'action :

- ◆ **Stabilisation de la membrane par modulation des canaux ioniques :**
- ❖ **Les canaux sodiques voltages dépendants** : Sont responsables de la propagation rapide des potentiels d'action neuronaux. Ainsi lors de la dépolarisation, les canaux sodiques s'ouvrent facilitant ainsi le flux d'ion

Na⁺

- ❖ **Les canaux calciques voltages dépendants** : Sont classés selon leur seuil d'activité. Les canaux calciques à bas seuil d'activation, situés principalement dans les neurones thalamocorticaux jouent un rôle dans la libération des neurotransmetteurs et la génération de décharges de pointes-ondes caractéristiques des crises d'épilepsie absence. Alors que les canaux calciques à seuil d'activation élevé sont subdivisés en sous types (L, N, P, Q ou R), et agissent au niveau des dendrites, des corps cellulaires et des terminaisons nerveuses. Ainsi plusieurs MAE ont une action bloquante de ces canaux calciques. À travers la cellule. Par la suite le canal devient inactif avant de revenir à un état de repos suite à une repolarisation. Cette caractéristique est impliquée dans la production de décharges épileptiques. C'est pourquoi les canaux sodiques voltages dépendant sont la cible de nombreux MAE.
- ❖ **Les canaux potassiques voltages dépendants** : Sont responsables de la repolarisation de la membrane et donc de la restitution de potentiel de repos. En conséquence les activateurs des canaux K^+ ont des effets anticonvulsants tandis que les inhibiteurs de ces canaux provoquent l'apparition de crises épileptiques. De ce fait la potentialisation des canaux potassiques voltages-dépendants est une cible de certains MAE.
- ◆ **Augmentation de l'activité du neurotransmetteur inhibiteur (GABA)** : Plusieurs MAE exercent leur action sur le système GABAergique qui représente une cible importante pour les nouveaux MAE.
- ◆ **Diminution de l'activité du neurotransmetteur excitateur (Glutamate)** : Via l'action sur les récepteurs kainates et AMPA qui sont impliqués dans la neurotransmission excitatrice rapide, ainsi que d'autres mécanismes.

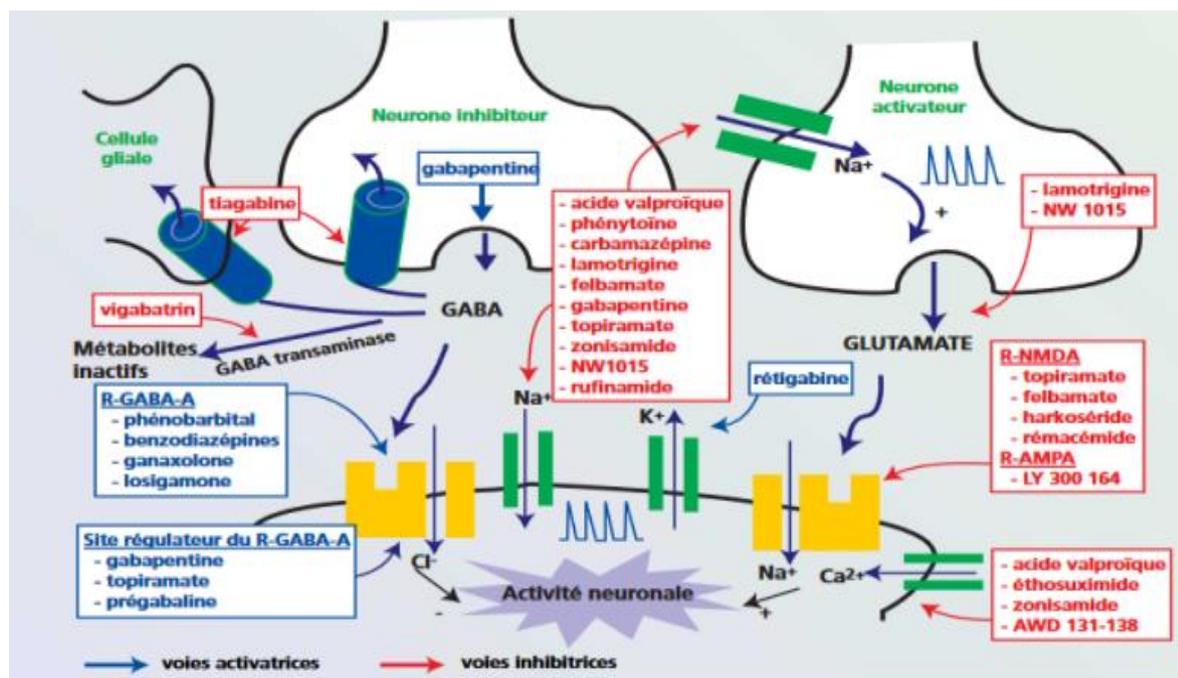


Figure 8 : Cibles d'action moléculaires des différentes générations d'antiépileptiques sur la voie inhibitrice GABA-ergique et la voie activatrice glutamatergique [20]

2. Pharmacocinétique des antiépileptiques

Les profils pharmacocinétiques des molécules antiépileptiques sont variés. Les molécules de première génération (carbamazépine, valproate de sodium, phénytoïne, benzodiazépines, phénobarbital, primidone, éthosuximide) sont fortement fixées aux protéines plasmatiques. (Annexe 1) De plus, ces molécules présentent une autoinduction de leur propre métabolisme hépatique, induisent la formation de métabolites actifs et ont une cinétique variable selon l'âge des patients. Ces particularités expliquent le recours systématique, chez le malade, au suivi thérapeutique avec dosage plasmatique des médicaments afin de définir un intervalle de concentration variable selon les molécules. Pour les autres antiépileptiques, les paramètres cinétiques sont plus constants. [33]

2.1. Absorption

L'absorption est bonne pour tous les antiépileptiques de seconde génération.

En raison d'une forte lipophilie, ils pénètrent facilement dans le système nerveux central (SNC). Seule l'absorption de la gabapentine dépend de la saturation d'un transporteur ; la biodisponibilité de l'oxcarbazépine est augmentée de 17 % par la prise d'aliments.

2.2. Volume de distribution

Seul le topiramate et le zonisamide se concentrent dans les érythrocytes.

2.3. Liaison aux protéines plasmatiques

À l'exception de la Tiagabine (liaison à 96 %), les antiépileptiques de seconde génération sont peu liés aux protéines plasmatiques et n'exposent donc pas au risque d'interactions médicamenteuses.

2.4. Demi-vie d'élimination

Des différences sont à noter d'une molécule à une autre et surtout lors d'associations thérapeutiques. La gabapentine et la tiagabine impliquent de fréquentes administrations quotidiennes. Des formes à libération prolongée (LP) pallient les inconvénients d'une demi-vie brève. De même, des prodrogues (fosphénytoïne) existent sous forme injectable et sont donc indiquées en cas d'urgence ou en postopératoire.

2.5. Métabolisme

Le felbamate subit un métabolisme hépatique, inductible. La lamotrigine est éliminée sous forme de métabolites glucuronides. La tiagabine a un métabolisme important qui passe par le cytochrome. Enfin, le métabolisme du topiramate est accéléré par les inducteurs enzymatiques.

2.6. Élimination

Les antiépileptiques sont majoritairement éliminés par voie urinaire, ce qui implique des adaptations de posologie en cas d'insuffisance rénale. La rétigabine et la tiagabine cumulent une élimination urinaire et fécale via le métabolisme hépatique et la voie biliaire, ce qui implique des précautions d'emploi dans le cadre de pathologies hépatiques et des voies biliaires. La gabapentine et le vigabatrin sont excrétés inchangés dans les urines.

3. Indications

Les antiépileptiques ne sont pas, dans leur ensemble, indiqués de manière équivalente dans toutes les formes d'épilepsies, mais possèdent une indication pour une ou plusieurs des types d'épilepsies. Selon les formes d'épilepsie, les antiépileptiques les plus polyvalents sont l'acide valproïque, les benzodiazépines, la lamotrigine, le topiramate et le lévétiracétam. Les barbituriques, les carbozamides et les hydantoïnes sont indiqués dans les crises focales et généralisées si celles-ci ne comprennent pas d'absences. L'éthosuximide, à l'inverse, ne l'est que dans le traitement des absences.

De manière générale, les antiépileptiques de seconde génération sont plus indiqués dans le traitement des crises partielles, notamment la gabapentine, la vigabatrine, la tiagabine, la prégabaline, le zonisamide. Enfin, le stiripentol et le felbamate ne le sont que dans le cadre de syndromes épileptiques. [34]

Autres indications Certains antiépileptiques possèdent d'autres indications :

- ◆ Traitement curatif ou préventif des accès maniaques chez les patients bipolaires pour l'acide valproïque (Dépakote®) et la carbamazépine (Tégrétol®) ;

- ◆ Prévention des épisodes dépressifs chez les patients bipolaires à prédominance dépressive pour la lamotrigine (Lamictal®) ;
- ◆ Traitement de fond des migraines pour le topiramate (Epitomax®), l'acide valproïque (Dépakine® ; hors autorisation de mise sur le marché [AMM]) et la gabapentine (Neurontin® ; hors AMM) ;
- ◆ Névralgie du trijumeau, douleurs neuropathiques d'origines diverses (diabète, sclérose en plaques, virus de l'immunodéficience humaine, lésion spinomédullaire, compressions tumorales, etc.) pour la carbamazépine (TégrétoL®), la gabapentine (Neurontin®) et la prégabaline (Lyrica®) ;
- ◆ Tremblements essentiels pour la primidone (Mysoline® ; hors AMM, seconde intention) ;
- ◆ Trouble anxieux généralisé de l'adulte pour la préalpine (Lyrica®).

4. Contre-indications

De nombreuses contre-indications existent concernant les antiépileptiques.

- ◆ **Les contre-indications Absolues** : l'insuffisance rénale grave et hépatique sévère contre-indiquent la prise d'antiépileptiques.
- ◆ **Les contre-indications Relatives**
 - Porphyrie aiguë intermittente dont les crises peuvent être déclenchées par les antiépileptiques ;
 - Troubles cardiaques en cas de prise de carbamazépine ou d'hydantoïnes qui ciblent les canaux sodiques cardiaques, entraînant une stabilisation des membranes et une modification de l'excitabilité des cellules cardiaques. La rétigabine et la lacosamide entraînent respectivement une augmentation de l'espace QT.

Les benzodiazépines sont contre-indiquées en cas de myasthénie et de syndrome d'apnée du sommeil à cause de leurs propriétés myorelaxantes et sédatives.

Le zonisamide est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité aux sulfamides, sulfonamides et sulfonylurés, étant donné sa structure et les risques de réactions croisées qu'il présente. [34]

5. Effets indésirables

Les benzodiazépines sont connues pour entraîner une sédation, une amnésie antérograde, une dépression respiratoire, des troubles du comportement et des phénomènes de dépendance et de tolérance.

L'hépatotoxicité observée avec la carbamazépine, les hydantoïnes, le felbamate, l'éthosuximide, l'acide valproïque, la tiagabine ou le lacosamide s'explique par la production hépatique de métabolites toxiques.

Des troubles visuels ou une diplopie sont décrits sous prégabaline, rétigabine, vigabatrin ou rufinamide.

Une neutropénie ou aplasie médullaire peuvent apparaître (acide valproïque, stiripentol, carbamazépine, hydantoïnes, barbituriques, felbamate, zonisamide) secondairement à une carence en folates induite par les antiépileptiques.

Des troubles ostéo-articulaires (barbituriques) peuvent être dus à une carence en vitamine D induite par les barbituriques.

Des troubles cardiaques, en particulier pour les molécules ciblant les canaux sodiques, sont également retrouvés au niveau des membranes cellulaires cardiaques.

Une perte de poids ou une anorexie (lamotrigine, rétigabine, prégabaline, carbamazépine) peut survenir. La carbamazépine serait responsable, pour sa part, d'une augmentation de la sécrétion d'hormones antidiurétiques qui causeraient une

hyponatrémie par dilution et une prise de poids. Pour les autres molécules, des dérégulations au niveau de la synthèse d'hormones comme la leptine ou l'insuline seraient à l'origine d'une modification de l'appétit.

Une hyperplasie gingivale (hydantoïnes) peut être expliquée par une augmentation de la production de facteurs de croissance. Une lithiase urinaire peut être secondaire à une inhibition de l'anhydrase carbonique par le topiramate.

6. Interactions médicamenteuses :

Les interactions médicamenteuses peuvent être divisées en deux groupes :

- Interactions pharmacocinétiques, les plus fréquentes, concernant l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'élimination, qui se traduisent par des modifications des taux plasmatiques avec un risque de toxicité ou de perte d'efficacité ;
- Interactions pharmacodynamiques qui se définissent par la modification de l'effet de la molécule sur son site d'action avec modification de la réponse pharmacologique.

L'épilepsie est une maladie chronique. La probabilité d'associer des médicaments antiépileptiques à des antibiotiques, antiviraux, antifongiques et antiparasitaires est élevée. Une bonne connaissance des voies métaboliques peut aider le clinicien à prédire certaines interactions pharmacocinétiques. Le choix et instauration du traitement pharmacologique des épilepsies de l'enfant. **(Annexe 2)**

[\[35\]](#)

LES PRINCIPAUX MEDICAMENTS

ANTIEPILEPTIQUES

1. Les anciens et nouveaux antiépileptiques

1.1. Phénobarbital (PB)

- ♦ **Mode d'action** : Facilitation de l'activation du récepteur GABA, en augmentant l'activité du neurotransmetteur inhibiteur GABA dans le cerveau, ce qui réduit l'excitabilité neuronale et prévient ainsi les crises d'épilepsie.
- ♦ **Pharmacocinétique** : Le phénobarbital a une demi-vie relativement longue, ce qui signifie qu'il reste actif dans le corps pendant une période prolongée.
- ♦ **Indications** : Indiqué en 2ème intention dans l'épilepsie généralisée ou focales et myoclonique sauf les absences, en 2ème voir 3ème intention dans l'état de mal épileptique, et en prévention des crises convulsives fébriles de l'enfant.
- ♦ **Effets indésirables** : comprennent la somnolence, la fatigue, la confusion, les étourdissements, une dépendance et une tolérance.
- ♦ **Interactions médicamenteuses** : avec les antidépresseurs, les analgésiques et les médicaments pour la pression artérielle.
- ♦ **Posologie** : pour Gardéнал® voie orale : Enfants avec un poids inférieur à 20 kg : 5 mg/kg par jour, Entre 20 et 30 kg : 3 à 4 mg/kg par jour, au-dessus de 30 kg : 2 à 3 mg/kg par jour, en une ou deux prises.
- ♦ **spécialités** : GardenalL®, Mysoline ® primidone, Luminal® (non disponible au Maroc) Kaneuron® Alepsal® Aparoxal (non disponible au Maroc)

1.2. Phénytoïne (PHT)

- ♦ **Mode d'action** : Inhibiteur de la recapture du GABA et bloqueur des canaux sodiques voltage dépendants, ce qui réduit l'excitabilité des neurones et diminue le risque de crises épileptiques.

- ♦ **Pharmacocinétique** : Le phénytoïne a une demi-vie moyenne, ce qui signifie qu'il a une biodisponibilité lente, il est métabolisé par hydroxylation et oxydation.
- ♦ **Indications** : Indiqué dans le traitement des épilepsies partielles et généralisées y compris les crises tonico-cloniques.
- ♦ **Effets indésirables** : hypertrophie gingivale irréversible, rash cutané, vertiges, troubles visuels, troubles digestifs.
- ♦ **Interactions médicamenteuses** : la phénytoïne peut interagir avec d'autres médicaments, y compris les anticoagulants et certains antibiotiques, et peut affecter leur efficacité ou leur toxicité.
- ♦ **Posologie** : Dilantin chez l'enfant : 3 à 8 mg par kg et par jour, soit à titre indicatif.
- ♦ **Molécules** : Dilantin[®] Dihydan[®] Prodilantin[®] Fosphénytoïne (indisponibles au Maroc) [36]

1.3. Carbamazépine (CBZ)

- ♦ **Mode d'action** : la carbamazépine agit en bloquant les canaux sodiques voltage dépendants, d'où l'inhibition de la transmission glutamatergique ce qui réduit l'excitabilité neuronale.
- ♦ **Indications** : la carbamazépine est principalement utilisée en 1ère intention dans les épilepsies partielles et 2de intention dans les épilepsies généralisées sauf les absences, elle est utilisée également dans les troubles bipolaires et comme antalgique des douleurs neuropathiques et névralgies faciales.
- ♦ **Effets indésirables** : hémato toxicité, hépatite cholestatique, troubles digestifs, somnolence, vertiges, réactions cutanées, cardiotoxicité, fatigue.

- ♦ **Interactions médicamenteuses** : la carbamazépine peut interagir avec d'autres médicaments, y compris les anticoagulants, les anticonvulsivants, les antidépresseurs, les antifongiques et les antibiotiques.
- ♦ **posologie** : Tegretol® DE 10–20 mg/kg/j PO, forme LI en 2 à 3 prises : forme LP en 2 prises
- ♦ **Spécialités** : Tegretol ® Tegretol LP® Zeptol ®, Crizépine ® (disponibles au Maroc)

– TRILEPTAL® Oxcarbazépine

- ♦ **Mode d'action** : Inhibition de la transmission glutamatergique par blocage des canaux sodiques voltage dépendants.
- ♦ **Pharmacocinétique** : l'oxcarbazépine est rapidement bien absorbé après une administration orale, avec un pic de concentration plasmatique atteint en 2 à 4 heures. Il subit un métabolisme hépatique important pour former son principal métabolite actif, la 10-hydroxycarbazépine.
- ♦ **Indications** : Indiqué en 1ère ou 2nde intention dans l'épilepsie partielle, si non réponse ou échec avec la carbamazépine.
- ♦ **Effets indésirables** : hyponatrémie, agitation, instabilité émotionnelle, somnolence, céphalées, vertiges, diplopie, troubles digestifs, éruptions cutanées, fatigue, alopecie.
- ♦ **Interactions médicamenteuses** : L'oxcarbazépine peut interagir avec d'autres médicaments, notamment les inhibiteurs du CYP2C19 (comme l'oméprazole), les inducteurs du CYP3A4 (comme la rifampicine), les médicaments qui abaissent le seuil épileptogène (comme la clozapine et la phénothiazine), et les contraceptifs oraux (qui peuvent réduire l'efficacité des contraceptifs). [36]

- ♦ **posologie** : Trileptal® 10–40 mg/kg/j 2 prises avec une titration lente : paliers de 1 à 2 semaine
- ♦ **Spécialités** : Oxacarbazépine SANDOZ, Oxacarbazépine MYLAN (disponibles au Maroc).

1.4. Acide valproïque (VPA)

- ♦ **Mode d'action** : Gabaergique et inhibition des canaux sodiques voltage dépendants.
- ♦ **Pharmacocinétique** : il est rapidement et presque complètement absorbé dans le tube digestif, avec une biodisponibilité de 80 à 90%. Le métabolisme du valproate de sodium a lieu principalement dans le foie, par une combinaison de glucuronidation et d'oxydation, conduisant à la formation de plusieurs métabolites. Il est principalement éliminé par les reins sous forme de métabolites inactifs.
- ♦ **Indications** : Indiqué dans le traitement des épilepsies partielles et généralisées, le Valpromide réservé aux épilepsies avec manifestations psychiatriques.
- ♦ **Effets indésirables** : hépatotoxicité, troubles digestifs, tremblements, alopecie irréversible, tératogène, confusion, agitation, réactions cutanées, hématotoxicité.
- ♦ **Interactions médicamenteuses** : Médicaments qui augmentent le risque de saignement tels que les anticoagulants ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens (par exemple l'ibuprofène). Le valproate de sodium peut aggraver les effets de certains médicaments qui affectent le système nerveux central, tels que les sédatifs, les hypnotiques, les analgésiques opioïdes, les antihistaminiques et les benzodiazépines. [35]

- ◆ **Posologie** : Dépakine® 20 a 30mg/kg/jour en 2 prises (3prises pour solution buvable) titration lente en 1 à 2 semaines.
- ◆ **Spécialités**: Dépakine ® Micropakine ® – Acide valproïque Depamide ® – Valpromide ® (disponibles au Maroc)

1.5. Benzodiazépines

- ◆ **Mode d'action** : Agissent en se fixant sur le site oméga du récepteur GABA augmentant ainsi la fréquence d'ouverture du canal chlore.
- ◆ **Indications** : sont indiqués dans le traitement des épilepsies généralisées ou partielles, dans le traitement d'urgence de l'état de mal épileptique et le valium® en gouttes est indiqué en prévention des crises convulsives fébriles de l'enfant.
- ◆ **Effets indésirables** : sédation, somnolence, dépression respiratoire, nervosité, agitation, dépendance, augmentation du risque de chutes.
- ◆ **Interactions médicamenteuses** : Médicaments qui augmentent le métabolisme des benzodiazépines (carbamazépine, phénytoïne, rifampicine): ils peuvent diminuer l'efficacité des benzodiazépines en accélérant leur élimination, et les Médicaments qui inhibent le métabolisme des benzodiazépines (fluoxétine, fluvoxamine, cimétidine) : ils peuvent augmenter la concentration plasmatique des benzodiazépines, ce qui peut accroître leurs effets sédatifs et leurs risques d'effets indésirables.
- ◆ **Posologie** : valium IV ou IR : 0,5 mg/kg/prise (max : 10 mg/prise), rivotril 0.05–0,1 mg/kg/j 2 ou 3 prises, Urbanyl 0.3–1 mg/kg/j 2 prises
- ◆ **spécialités** :Valium® diazépam®,Rivotril® clonazépam ,Urbanyl® clobazam

– **MIDAZOLAM :**

- ◆ **Mécanisme d'action :** Le midazolam est un hypnotique sédatif dérivé du groupe des imidazobenzodiazépines. La base libre est une substance lipophile peu soluble dans l'eau.
- ◆ **Indications :** Il exerce également des activités anxiolytique, anticonvulsivante et myorelaxante. En cas de crises convulsives et état de mal épileptique.
- ◆ **pharmacologie :** Le midazolam se distingue, des autres benzodiazépines par sa rapidité et sa courte durée d'action, répondant par la même aux deux critères recherchés pour une bonne prémédication sédatrice. C'est en effet, la benzodiazépine actuellement disponible qui a la demi-vie la plus courte, ainsi que des métabolites actifs présentant peu de conséquences
- ◆ **Interactions médicamenteuses :** Il existe une interaction pharmacodynamique avec tous les médicaments susceptibles d'augmenter l'effet sédatif du midazolam tels que les médicaments dépresseurs du système nerveux central : Les barbituriques, Les dérivés morphiniques. Les antihistaminiques de type H1, Les neuroleptiques, Les antidépresseurs sédatifs. [35]
- ◆ **Spécialités :** Hypnovel® (disponible au Maroc) Buccolam® (indisponible au Maroc)

Tableau 4 : les différentes posologies de Midazolam

Voie d'administration	Dose	Dose Max	Délai d'action	Durée d'action	Demie-vie pédiatrique
Orale	0,5mg/kg	10 mg	30 min	60 à 90 minutes	1,5 à 2 H
Rectale	0,35mg/kg	10 mg	15 à 30 min	60 à 90 minutes	1,5 à 2 H
	g				
IV	0,25-1,5 ug/kg		1 à 2 min	45 à 60 minutes	1,5 à 2 H

1.6. Lamotrigine (LTG)

Mode d'action : Inhibition de la transmission glutamatergique par blocage des canaux sodiques voltage dépendants.

- ♦ ***Pharmacocinétique** : la lamotrigine est caractérisée par une absorption rapide et une biodisponibilité élevée par voie orale, avec une tmax de 1,4 à 4,8 heures. La lamotrigine est métabolisée dans le foie par glucuroconjugaison et est excrétée par les reins. Elle est métabolisée par le cytochrome P450 (CYP) 3A4 et 2C9, mais contrairement à d'autres médicaments antiépileptiques, elle ne semble pas induire ou inhiber ces enzymes.
- ♦ **Indications** : Indiquée en 1ère intention dans l'épilepsie généralisée et en 2nde intention dans l'épilepsie partielle.
- ♦ **Effets indésirables** : agressivité, irritabilité, somnolence, vertiges, troubles digestifs, troubles cutanés sévères +++, fatigue.
- ♦ **Interactions médicamenteuses** : lamotrigine peut interagir avec d'autres médicaments, tels que les médicaments pour le traitement de l'humeur, de l'anxiété ou de l'insomnie.
- ♦ **Posologie** : Lamictal® 5 à 15 mg par kg et par jour (sans dépasser 400 mg par jour) atteints progressivement, par paliers, et répartis en 2 prises [35]

- ♦ **MOLECULES** : Lamictal® lamotrigine, Lamotrigine MYLAN®, Lamotrigine SANDOZ® (disponibles au Maroc)

1.7. Topiramate (TPM)

- ♦ **Mode d'action** : Inhibiteur des récepteurs kainate au glutamate et augmente la sensibilité des récepteurs GABA.
- ♦ **Pharmacocinétique** : le topiramate est rapidement et presque complètement absorbé après une administration par voie orale. Il est principalement métabolisé par les enzymes hépatiques et est excrété par les reins, avec une demi-vie d'élimination d'environ 13 heures chez les enfants.
- ♦ **Indications** : il est indiqué dans le traitement des épilepsies partielles ou les crises tonico-cloniques ainsi que dans le traitement des crises associées au Syndrome de Lennox-Gastaut.
- ♦ **Effets indésirables** : rhinopharyngite, dépression, somnolence, perte de poids, troubles digestifs, lithiases urinaires, paresthésie, vertiges.
- ♦ **Interactions médicamenteuses** : Le topiramate peut interagir avec plusieurs médicaments, notamment Les médicaments qui induisent les enzymes hépatiques, tels que la phénytoïne et le phénobarbital, peuvent diminuer les concentrations de topiramate dans le sang.
- ♦ **Posologie** : Epiotomax® 1-9 mg/kg/j 2 prises avec titration lente sur paliers de 2 semaines.
- ♦ ***Spécialités** : Epiotomax® Topiramate (disponible au Maroc), Topiramate CCORD® Topiramate SANDOZ® Topiramate MYLAN®. [35]

1.8. Lévétiracétam (LEV)

- ♦ **Mode d'action** : Antagoniste des canaux calciques probablement.
- ♦ **Pharmacocinétique** : il est peu métabolisé dans le foie, principalement par hydrolyse enzymatique, il est éliminé par les reins sa demi de vie est plus longue chez les sujets atteints des troubles rénaux.
- ♦ **Indications** : Indiqué dans le traitement des épilepsies partielles et les crises généralisées myocloniques et tonico-cloniques de l'enfant > 12 ans.
- ♦ **Effets indésirables** : troubles digestifs, somnolence, vertiges, rhinopharyngite, céphalées, fatigue.
- ♦ **Interactions médicamenteuses** : il n'est pas métabolisé par le cytochrome P450 et il n'affecte pas significativement le métabolisme d'autres médicaments. Cependant, le Probenécide peut augmenter la demi-vie d'élimination du lévétiracétam en inhibant son excrétion rénale.
- ♦ **Posologie** : keppra[®] 15–60 mg/kg/j 2 prises avec Titration lente sur paliers de 2 semaines.
- ♦ **Spécialités**: KEPPRA[®] Lévétiracétam (disponible au Maroc) LEPTAX[®](indisponible au Maroc) LÉVÉTIRACÉTAM ARROW[®] LEVIDCEN[®].[\[36\]](#)

1.9. Prégabaline (PGB)

- ♦ **Mode d'action** : analogue structural du GABA, diminue la libération de glutamate et de noradrénaline.
- ♦ **Indications** : indiquée dans l'épilepsie partielle de l'adulte en association avec un autre antiépileptique, dans les troubles anxieux généralisés, dans les douleurs neuropathiques.
- ♦ **Effets indésirables** : prise de poids, diplopie, humeur euphorique, diminution de la libido, sédation, troubles de la mémoire, confusion, céphalées.

- ♦ **Interactions médicamenteuses** : L'utilisation concomitante des médicaments tels que les opioïdes, les benzodiazépines, les antihistaminiques, les antipsychotiques et les hypnotiques avec la prégabaline peut augmenter les effets indésirables tels que la somnolence, l'étourdissement et la confusion.
- ♦ **Posologie** : Lyrica[®] 150 mg à 600 mg par jour, répartis en 2 ou 3 prises
- ♦ **Molécules** : Lyrica[®] (disponible au Maroc) et génériques ; Prégabaline ACCORD Prégabaline SANDOZ[®] Prégabaline MYLAN[®]. (Disponibles au Maroc)[36]

1.10. Lacosamide (LCS)

- ♦ **Mode d'action** : Nouveau mode d'action par modulation des canaux sodiques.
- ♦ **Pharmacocinétique** : LCS est rapidement et presque complètement absorbée après administration orale, avec une biodisponibilité d'environ 100%. La lacosamide se lie aux protéines plasmatiques à environ 15%, principalement à l'albumine. Ses métabolites sont principalement excrétés par les reins, avec environ 95% de la dose administrée excrétée sous forme inchangée ou de métabolites dans l'urine.
- ♦ **Indications** : Lacosamide est approuvée pour une utilisation chez les enfants âgés de 4 ans et plus pour le traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire en combinaison avec d'autres médicaments antiépileptiques.
- ♦ **Effets indésirables** : sensations vertigineuses, céphalées, diplopie, nausées
- ♦ **Interactions médicamenteuses** : Les inducteurs enzymatiques tels que la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et la primidone peuvent diminuer les concentrations plasmatiques de lacosamide en augmentant son métabolisme, Les inhibiteurs enzymatiques tels que le kétoconazole, le

fluconazole et le valproate peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de lacosamide en diminuant son métabolisme.

- ◆ **Posologie** : Vimpat® 50–400 mg/j En 2 prises avec une titration lente : paliers d'1 semaine
- ◆ **Spécialités** : Vimpat® lacosamide (non disponible au Maroc) [36]

1.11. Felbamate (FBM)

- ◆ **Mode d'action** : qui agit en bloquant les récepteurs NMDA et en augmentant la transmission GABAergique.
- ◆ **Indications** : Il est utilisé dans le traitement des épilepsies partielles chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans. Il est Indiqué dans le syndrome de Lennox–Gastaut en complément du traitement antérieur chez les patients à partir de 4 ans non contrôlé par les autres AE.
- ◆ **Effets indésirables** : troubles digestifs, insomnie, somnolence, vertiges, céphalées, diplopie, aplasie médullaire++, hépatite aigue.
- ◆ **Interactions médicamenteuses** : il est bien absorbé après une administration orale, avec une biodisponibilité d'environ 90%. Il est métabolisé par le foie en plusieurs métabolites. Le felbamate a une demi-vie d'élimination d'environ 15 heures chez les enfants. Il est principalement excrété par les reins sous forme inchangée (environ 20 à 30% de la dose) et sous forme de métabolites. [35]
- ◆ **Posologie** : Taloxa® 15–45 mg/kg/j (max : 3 600 mg) 2 ou 3 prises avec une titration lente : paliers d'1 semaine
- ◆ **Spécialités** : TALOXAXA® (indisponible au Maroc)

1.12. Stiripentol

- ♦ **Mode d'action** : agit en augmentant les niveaux de GABA (acide gamma-aminobutyrique) dans le cerveau, ce qui réduit l'excitabilité neuronale et diminue ainsi le risque de crises convulsives.
- ♦ **Pharmacocinétique** : est administré par voie orale et est généralement pris deux fois par jour avec de la nourriture pour améliorer son absorption. Sa demi-vie est d'environ 7 heures et il est principalement métabolisé par le foie avant d'être excréter.
- ♦ **Indications** : est utilisé en association au valproate de sodium et au clobazam dans l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson et pour traiter les crises convulsives associées au syndrome de Dravet chez les enfants âgés de 2 ans et plus.
- ♦ **Effets indésirables** : anorexie, insomnie, somnolence, troubles digestifs, neutropénie. [53]
- ♦ **Posologie** : 75-100 mg/kg/j 2 ou 3 prises avec une titration lente par paliers d'1 semaine.
- ♦ **Spécialité** : DIACOMIT® (indisponible au Maroc)

1.13. Gabapentine

- ♦ **Mode d'action** : Analogue structural du GABA et bloqueur des canaux sodiques voltage dépendants.
- ♦ **Pharmacocinétique** : biodisponibilité diminue à mesure que la dose augmente. La gabapentine n'est pas métabolisée par le foie, elle est éliminée du corps par les reins sous forme inchangée.
- ♦ **Indications** : Indiquée en 1ère intention dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire, chez les patients âgés de 6 ans et plus et les douleurs neuropathiques.

- ◆ **Effets indésirables** : infections virales, leucopénie, anxiété, somnolence, vertiges, troubles digestifs.
- ◆ **interactions médicamenteuses** : La gabapentine peut augmenter les effets de la phénytoïne et de la carbamazépine, augmentant ainsi le risque d'effets secondaires de ces médicaments. [35]
- ◆ **Posologie** : Neurontin[®] 10 à 50 mg/kg/jours en 2 à 3 prises avec une titration rapide en 1 semaine et par paliers quotidiens.
- ◆ ***Spécialité** : NEURONTIN[®] (disponible au Maroc) Gabapentine MYLAN[®]

1.14. Tiagabine (TGB)

- ◆ **Mode d'action** : Analogue structural du GABA par inhibition de sa recapture.
- ◆ **Pharmacocinétique** : le tiagabine est rapidement absorbé après administration orale et atteint des concentrations plasmatiques maximales environ 2 heures après l'administration. Il est largement métabolisé dans le foie par des enzymes du cytochrome P450 (principalement CYP3A4), et les métabolites sont excrétés dans les urines.
- ◆ **Indications** : Il est utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments pour traiter l'épilepsie partielle chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans.
- ◆ **Effets indésirables** : hépatotoxicité, humeur dépressive, vertiges, somnolence, fatigue, troubles digestifs.
- ◆ **Interactions médicamenteuses** : le tiagabine peut augmenter les concentrations plasmatiques de médicaments métabolisés par le CYP3A4, tels que la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, la clarithromycine et l'érythromycine. Il peut également interagir avec les médicaments qui abaissent le seuil épileptique, tels que les antidépresseurs tricycliques et les antipsychotiques.

- ◆ **Posologie** : Gabitril® 5 à 10 mg par jour suivie d'augmentations hebdomadaires par paliers de 5 à 10 mg par jour.
- ◆ **Spécialité** : GABITRIL® [36]

1.15. Vigabatrin (VGB)

- ◆ **Mode d'action** : Analogue structural du GABA par inhibition spécifique et irréversible de la GABA transaminase.
- ◆ **Pharmacocinétique** : le vigabatrin atteint des concentrations plasmatiques maximales en 2 à 4 heures. Il est principalement métabolisé par dégradation enzymatique dans le foie, principalement par l'enzyme GABA transaminase, et ses métabolites sont excrétés dans l'urine. La demi-vie d'élimination du vigabatrin varie de 6 à 8 heures chez les enfants.
- ◆ **Indications** : Il est en association en dernière intention dans les épilepsies partielles résistantes et dans les spasmes infantiles.
- ◆ **Effets indésirables** : anomalies du champ visuel souvent irréversibles, arthralgie, fatigue, somnolence, troubles de l'équilibre.
- ◆ **interactions médicamenteuses** : le vigabatrin peut augmenter l'effet de certains médicaments dépresseurs du système nerveux central, tels que les benzodiazépines, les opioïdes et les barbituriques. [36]
- ◆ **posologie** : Sabril® si épilepsie partielle 50 à 80 mg/kg/jour en 2 prises, si spasmes 100 à 150mg/kg/jour en deux prises
- ◆ **spécialité** : SABRIL® (non disponible au Maroc)

1.16. Ethosuximide (ETX)

- ◆ **Mode d'action** : son mécanisme est inconnu mais il est supposé agir en bloquant les canaux ioniques calciques T de basse tension dans les neurones du thalamus.

- ♦ **Pharmacocinétique** : est bien absorbé par voie orale après administration, il se lie aux protéines plasmatiques à un degré modéré, il est principalement métabolisé dans le foie par des enzymes hépatiques, principalement par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Il est excrété dans les urines.
- ♦ **Indications** : utilisé soit en monothérapie ou association à un autre traitement antiépileptique: traitement des épilepsies généralisées ; absences, crises myocloniques et atoniques.
- ♦ **Effets indésirables** : Somnolence, irritabilité, troubles digestifs, allergie cutanée, leucopénie
- ♦ **interactions médicamenteuses** : L'utilisation concomitante de Zarontin avec d'autres médicaments antiépileptiques peut augmenter les effets indésirables ou modifier l'efficacité de ces médicaments.il peut potentialiser les effets sédatifs des médicaments tels que les benzodiazépines, les barbituriques, les opioïdes, les antihistaminiques sédatifs, les hypnotiques, etc [36]
- ♦ **Posologie** :Zarontin® 20 à30 mg/kg/jour en deux prises, avec une titration rapide par pallier d'une semaine.
- ♦ **Spécialité** : Zarontin® (non disponible au Maroc)

1.17. Zonisamide : (ZON)

- ♦ **Mode d'action** : la zonisamide réduit l'excitabilité des cellules nerveuses, en inhibant les canaux sodiques voltage-dépendants, elle peut réduire la libération excessive de glutamate, un neurotransmetteur excitateur, ce qui contribue à prévenir l'hyperexcitabilité neuronale associée aux crises épileptiques.
- ♦ **Pharmacocinétique** : Le zonisamide se lie aux protéines plasmatiques à environ 40 %, Le zonisamide subit un métabolisme hépatique principalement

par le cytochrome P450, en particulier l'isoenzyme CYP3A4, il est principalement éliminé par le rein.

- ◆ **Indications** : il est indiqué en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire, en association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez adolescents et enfants à partir de 6 ans.
- ◆ **Effets indésirables** : Lithiase rénale, acidose (suivi de la fonction rénale notamment en cas d'association avec le topiramate)
- ◆ **interactions médicamenteuses** : la zonisamide peut interagir avec d'autres médicaments. Certains médicaments tels que les inducteurs enzymatiques, comme la carbamazépine et le phénobarbital, peuvent augmenter son métabolisme, réduisant ainsi sa concentration dans le sang. D'autres médicaments, tels que le valproate de sodium, peuvent inhiber le métabolisme du zonisamide, en augmentant ainsi sa concentration sanguine. Ces interactions médicamenteuses peuvent nécessiter un ajustement de la posologie du zonisamide. [35]
- ◆ **Posologie**: Zonegran® 25–500 mg/j En1à2 prises avec une titration lente par paliers de 2 semaine.
- ◆ **Spécialités**: ZONEGRAN®(indisponible au Maroc)

1.18. Rufinamide : (RUF)

- ♦ **Mode d'action** : Le rufinamide bloque sélectivement les canaux sodiques voltage-dépendants de type Nav1.3 et Nav16, qui sont présents dans les neurones du système nerveux central. En inhibant ces canaux, il diminue l'entrée des ions sodium dans les cellules nerveuses et modifie la propagation des signaux électriques.
- ♦ **Pharmacocinétique** : Le rufinamide se lie aux protéines plasmatiques à environ 30 %. Il traverse la barrière hémato-encéphalique, lui permettant d'atteindre le système nerveux central où il exerce son effet anticonvulsivant. Le rufinamide subit un métabolisme hépatique par plusieurs enzymes, notamment le CYP3A4, le CYP2E1 et le CYP2C19. Il est principalement éliminé par le rein.
- ♦ **Indications** : indiqué dans syndrome de Lennox-Gastaut.
- ♦ **Effets indésirables** : Céphalées, vertiges, asthénie modérée
- ♦ **interactions médicamenteuses** : Le rufinamide peut interagir avec certains médicaments. Par exemple, l'utilisation concomitante de valproate de sodium peut augmenter les concentrations plasmatiques de rufinamide, tandis que l'utilisation concomitante de phénytoïne peut réduire les concentrations plasmatiques de rufinamide.
- ♦ **Posologie**: Inovelon® en fonction du poids < 30 kg : sans VPA : 200-3 600 mg/j ,avec VPA : 200-600 mg/j 30-70 kg : 400-4 000 mg/j, en 2prises avec une titration par paliers de 2 jours
- ♦ **Molécules** : Inovelon ® (non disponible au Maroc)

1.19. Sultiame (SLT)

- ♦ **Mode d'action** : il agit en modulant les niveaux de certains neurotransmetteurs, en particulier le glutamate et le GABA, qui sont impliqués dans l'excitabilité neuronale.
 - ♦ **Pharmacocinétique** : il subit un métabolisme hépatique, principalement par des enzymes du cytochrome P450 et il est principalement éliminé par voie urinaire sous forme de métabolites inactifs.
 - ♦ **Indications** : indiqué pour le traitement du syndrome de West chez les enfants.
 - ♦ **Effets indésirables** : des troubles de l'appétit, des nausées, des vomissements ou des douleurs abdominales. D'autres effets secondaires possibles incluent la somnolence, la fatigue, les troubles du sommeil, les changements de comportement, les éruptions cutanées et les réactions allergiques
 - ♦ **interactions médicamenteuses** : certains médicaments, tels que le phénobarbital et la primidone, peuvent augmenter le métabolisme du sultiame, réduisant ainsi sa concentration plasmatique. D'autres médicaments, tels que le valproate de sodium, peuvent inhiber le métabolisme du sultiame, augmentant ainsi sa concentration plasmatique.
- [35]
- ♦ **posologie** : Ospolot® 5-10 mg/kg/j en 3 prises titration lente : palier d'1 semaine.
 - ♦ **Molécules** : Ospolot® (ATU).

2. Les nouvelles thérapies

Malgré le développement de nouveaux médicaments au cours de ces dernières décennies, le nombre de patients avec une épilepsie pharmaco-résistante n'a guère changé. La compréhension croissante de l'étiologie des épilepsies, y compris les causes génétiques et structurelles, permet d'identifier chez certains patients des cibles moléculaires spécifiques et de proposer des traitements qui dépassent la suppression des crises en traitant la cause de l'épilepsie. Le grand défi reste toujours et encore l'identification précoce des causes afin de garantir au patient le meilleur choix thérapeutique. [37]

2.1. Le Cannabidiol : Epidiolex®

2.1.1. L'issu du cannabidiol(CBD)

Le CBD (Cannabidiol) est un des nombreux cannabinoïdes (parmi plus d'une centaine) présent dans la plante scientifiquement nommée Cannabis Sativa L ou plus couramment appelé cannabis et/ou chanvre. Le cannabidiol (CBD), n'est pas une substance psychoactive ni interdite en Europe. Un autre élément essentiel et pourtant souvent oublié réside dans le fait que le CBD ne présente pas de toxicité, et donc ne met pas en danger la personne qui en ingère. [38]

2.1.2. Le système endocannabinoïde et l'épilepsie

Le système endocannabinoïde est un ensemble de neurotransmetteurs et neurorécepteurs présents dans le système nerveux, il joue un rôle essentiel mais encore mal compris de régulateur dans des processus physiologiques tels que le sommeil, l'appétit, le système de la douleur, l'humeur. Les deux principaux récepteurs qui vont traiter les messages chimiques des cannabinoïdes sont appelés CB1 et CB2. La prise de CBD active les récepteurs CB1 et CB2 eux-mêmes connectés au système nerveux central. Dans le cas de l'épilepsie, c'est le cannabidiol (CBD) qui

est le cannabinoïde principal retenu par les scientifiques pour son efficacité dans le traitement des crises.

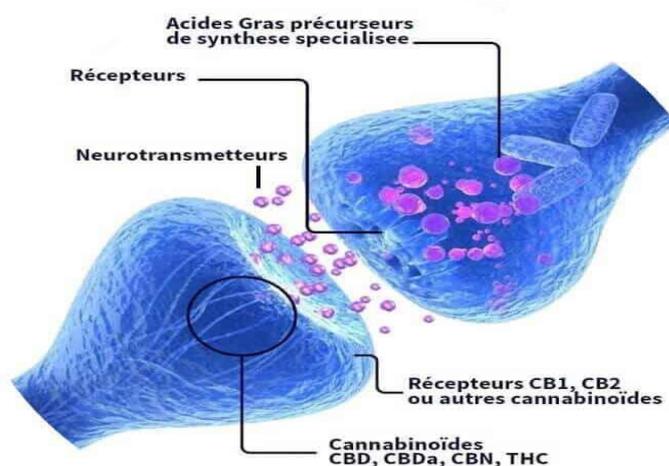


Figure 11 : Le système endocannabinoïde [38]

2.1.3. Le mécanisme d'action du CBD

Le mécanisme par lequel le cannabidiol exerce son effet antiépileptique est inconnu. Contrairement au tétra hydrocannabinol (THC), un autre cannabinoïde, il ne provoque ni intoxication ni euphorie. Le cannabidiol possède une faible affinité de liaison pour les récepteurs CB1 et CB2, ce qui pourrait expliquer l'absence d'euphorie.

2.1.4. La pharmacologie :

Tableau 5 : les caractéristiques pharmacologiques du cannabidiol

Classe	Antiépileptique cannabidoïde
Voie d'administration	Orale
Formulation	Solution à 100mg/ml
T max	2.5 à 5 heures
Métabolisme	Principalement par les CYP3A4 et 2C19 et par les UGT1A7, 1A9 et 2B7 en un métabolite inactif
Élimination	Principalement dans les fèces
Demi de vie (terminale)	56-61 heures

2.1.5. Les effets secondaires et interactions médicamenteuses

Les effets secondaires du CBD sont minimes en comparaison de ceux des traitements classiques de l'épilepsie mais sont présents dans 20 à 30% des cas. Ces effets secondaires sont légers et modérés, ceux qui sont le plus fréquemment rencontrés sont la diarrhée, la somnolence ou la perte d'appétit.

Le CBD, lorsqu'il est associé à certains médicaments contre les crises d'épilepsie comme le clobazam (Frisium) entraîne l'augmentation de la concentration active du médicament. En combinaison avec l'acide valproïque (Dépakine), les enzymes hépatiques sont altérées. C'est pourquoi il est primordial d'avoir un avis médical avant toute décision.

2.1.6. Quel mode d'administration ?

Le mode d'administration de CBD le plus courant est la prise d'huile de CBD par voie sublinguale car son action est très rapide. Les composés actifs du Cannabidiol (CBD) sont absorbés par les muqueuses sublinguales, atteignent le système sanguin et interagissent avec le système endocannabinoïde dans un délai de 5 à 20 min.

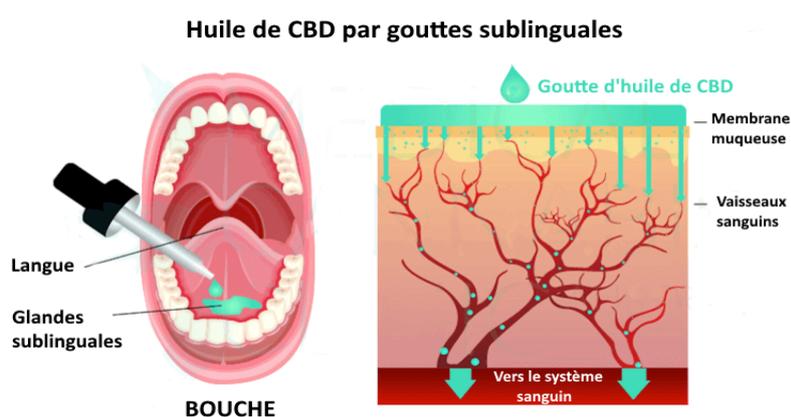


Figure12 : le mode d'administration du CBD

2.1.7. Quel dosage de CBD pour l'épilepsie ?

Le dosage utilisé varie en fonction de l'indication, mais pratiquement il est de 10 à 20 mg/kg par jour d'Epidiolex® (CBD) ou un placebo pendant 14 semaines. Il existe de possibles interactions médicamenteuses entre le CBD et certains médicaments classiques utilisés contre les crises d'épilepsie. Contrairement à d'autres pathologies où la molécule issue du chanvre la plus efficace est le THC (Tétrahydrocannabinol). En général, les personnes atteintes d'épilepsie ont besoin d'une dose supérieure à la moyenne et les huiles à forte concentration en CBD sont donc les plus indiquées. Il est recommandé de commencer avec des doses faibles et d'augmenter progressivement après quelques jours jusqu'à obtenir l'effet désiré.

2.1.8. Les preuves scientifiques de l'efficacité du CBD

Depuis peu, l'efficacité du CBD a été formellement prouvée uniquement sur deux formes rares d'épilepsies, les syndromes de Dravet et Lennox-Gastaut avec une réduction des crises d'au moins 50% chez 40 à 50% des patients (dans la dernière étude sur le cannabidiol (CBD) chez les enfants épileptiques a été publiée en 2021 dans le Journal of Child Neurology. Ce taux d'efficacité correspond à celui des antiépileptiques classiques mais sur des formes d'épilepsies rares, réfractaires aux traitements médicamenteux et avec très peu d'effets secondaires. [39]

Le CBD constitue alors une option de traitement sérieuse avec des résultats très prometteurs bien que d'autres études soient nécessaires pour démontrer son efficacité sur les autres formes d'épilepsies.

Tableau 6 : Résultats de quelques études cliniques avec le cannabidiol

Etude	Traitement	Réduction de la fréquence des convulsions	Amélioration sur l'échelle CGIC
Syndrome de Dravet			
Devinsky O, et al. ⁵ (n = 120)	Cannabidiol 20 mg/kg/jour	38,9 %	62 %
	Placebo	13,3 %	34 %
Syndrome de Lennox-Gastaut			
Devinsky O, et al. ⁶ (n = 225)	Cannabidiol 10 mg/kg/jour	37,2 %	66 %
	Cannabidiol 20 mg/kg/jour	41,9 %	57 %
	Placebo	17,2 %	44 %
GWPCARE4 ⁷ (n = 171)	Cannabidiol 20 mg/kg/jour	43,9 %	–
	Placebo	21,8 %	–

CGIC = Caregiver Global Impression of Change 1. En plus du traitement antiépileptique standard. 2. Le critère de jugement primaire était la variation, par rapport à l'inclusion, de la fréquence médiane des crises convulsives (syndrome de Dravet) ou des crises atoniques (drop seizures) (syndrome de Lennox-Gastaut) pour chaque intervalle de 28 jours du traitement de 14 semaines. 3. Les réductions étaient statistiquement significatives avec le cannabidiol en comparaison du placebo. 4. La CGIC mesure trois catégories d'amélioration et d'aggravation, ainsi que la durée et la fréquence des convulsions et des crises convulsives totales, les interruptions du sommeil, la somnolence diurne, les adaptations du comportement et les hospitalisations. 5. Devinsky O, et al. N Engl J Med 2017;376:2011. 6. Devinsky O, et al. N Engl J Med 2018;378:1888. 7. Thiele EA, et al. Lancet 2018; 391:1085

2.2. Fenfluramine : Fintepla®

Il s'agit d'un amphétaminique retiré du marché mondial dans les années 1990 suite à ses effets indésirables cardiovasculaires mortels lors son utilisation comme anorexigène, la fenfluramine a été autorisée récemment dans l'Union Européenne chez les patients âgés de 2 ans ou plus atteints d'un syndrome de Dravet (épilepsie myoclonique sévère du nourrisson). [40]

2.2.1. Mode d'action

La fenfluramine est un agent induisant la libération de sérotonine stimulant ainsi de multiples sous types de récepteurs 5-HT. Elle agit comme un agoniste de

certaines récepteurs sérotoninergiques spécifiques dans le cerveau, dont les récepteurs 5-HT1D, 5-HT2A, et 5-HT2C, et également sur le récepteur sigma-1. Le mode d'action précis de la fenfluramine dans le syndrome de Dravet n'est pas connu.

2.2.2. Pharmacocinétique et effets indésirables :

La fenfluramine est un mélange racémique de la dexfenfluramine et de la lévofenfluramine. Plus de 75 % de la fenfluramine est métabolisée en norfenfluramine avant d'être éliminée, principalement par les cytochromes CYP1A2, CYP2B6 et CYP2D6. La fenfluramine (Fintepla®) a été évaluée dans deux essais versus placebo, chez environ 200 patients chacun, pendant 14 et 15 semaines, en ajout à un traitement antiépileptique jugé insuffisant. L'ajout de fenfluramine a réduit la fréquence des crises convulsives toutes gravités confondues. Mais les crises les plus graves (état de mal convulsif) ont été plus fréquentes (10 % à 15 % de patients en plus). Par ailleurs, l'évaluation à trop court terme de l'ajout de fenfluramine ne permet pas de mesurer les conséquences des crises convulsives graves sur le développement psychomoteur des enfants. [33-40]

Les risques neuropsychiques, cardiaques graves et de dépendance liée à la fenfluramine, un excès de morts inexplicables dans le groupe des enfants exposés à la fenfluramine, des risques de surdose, en particulier liés au conditionnement mal adapté, et les risques importants d'interactions médicamenteuses font qu'en pratique, la fenfluramine n'est pas une option acceptable. Le traitement alors par Fintepla® doit être instauré et supervisé par des médecins expérimentés dans le traitement de l'épilepsie.

2.2.3. Quel dosage de Fenfluramine pour l'épilepsie ?

La posologie population pédiatrique (enfants de 2 ans et plus) qui ne prennent pas de stiripentol, La dose initiale de Fintepla® est de 0,1 mg/kg deux fois par jour (0,2 mg/kg/jour). Au bout de 7 jours, chez les patients qui tolèrent la fenfluramine et

qui ont besoin d'une réduction supplémentaire des crises d'épilepsie, la dose peut être augmentée à 0,2 mg/kg deux fois par jour (0,4 mg/kg/jour).

Au bout de 7 jours supplémentaires, chez les patients qui tolèrent la fenfluramine et qui ont besoin d'une réduction supplémentaire des crises d'épilepsie, la dose peut être augmentée à un maximum de 0,35 mg/kg deux fois par jour (0,7 mg/kg/jour), qui est la dose d'entretien recommandée.

Pour des raisons de sécurité, des contrôles réguliers par échocardiographie sont effectués avant et pendant le traitement. Le dosage antiépileptique est nettement moindre par rapport à l'utilisation comme coupe-faim.[41]

2.3. Évérolimus : Afinitor®

2.3.1. Mode d'action

L'évérolimus est un inhibiteur du système mTOR (mammalian target of rapamycin), il agit en inhibant la croissance et la prolifération des cellules neuronales anormales, ce qui réduit le nombre de crises épileptiques. Il peut être administré en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments antiépileptiques. Un exemple pour les thérapies bloquant les voies de signalisation. [42]

2.3.2. Mode d'emploi et effets indésirables

L'évérolimus peut être administré par voie orale sous forme de comprimés ou de solution buvable. Il est important de noter que l'utilisation de l'évérolimus peut être associée à des effets indésirables, notamment des infections, des troubles gastro-intestinaux, des anomalies hématologiques et des troubles métaboliques, qui doivent être surveillés de près.

2.3.3. Indications

Le système mTOR joue entre autres un rôle clé dans le développement cérébral. Son hyperpression engendre des troubles du développement du cortex cérébral dans

la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), mais aussi dans les dysplasies corticales focales ou la hémimégalencéphalie.

Entre temps ont été identifiées de nombreuses mutations de gènes impliqués dans cette voie de signalisation (gènes MTOR, PIK3CA, TSC1, TSC2 et PTEN ainsi que les gènes DEPDC5, NPRL2 et NPRL3 du complexe GATOR1). Un traitement étiologique est possible pour les convulsions réfractaires au traitement dues à une STB. L'étude multicentrique EXIST montre que pour les crises réfractaires au traitement chez des patients pédiatriques avec une STB, la thérapie adjuvante par l'inhibiteur mTOR évérolimus a réduit durablement la fréquence des crises après une année et était bien tolérée.

2.3.4. La posologie

La dose recommandée d'évérolimus est de 10 mg 1 fois par jour, un ajustement posologique est nécessaire chez certaines populations de patients, notamment en cas d'insuffisance hépatique.

LES AUTRES POSSIBILITES
THERAPEUTIQUES DE L'EPILEPSIE CHEZ
L'ENFANT

1. La place de la corticothérapie

La corticothérapie peut être utilisée dans le traitement de l'épilepsie chez l'enfant dans certains cas spécifiques. Elle est généralement utilisée en combinaison avec d'autres médicaments antiépileptiques pour contrôler les crises d'épilepsie. Les corticostéroïdes, tels que la prednisone et la dexaméthasone, sont des exemples de corticothérapie utilisés pour l'épilepsie.

Elle peut être particulièrement utile dans le traitement de l'épilepsie due à des lésions cérébrales, telles que des tumeurs cérébrales, une encéphalite ou une sclérose en plaques. Dans ces cas, les corticostéroïdes peuvent réduire l'inflammation autour de la lésion cérébrale et réduire le risque de crises d'épilepsie. Cependant, la corticothérapie doit être utilisée avec prudence en raison de ses effets secondaires potentiellement graves, tels que l'ostéoporose, l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle, la prise de poids, les troubles de l'humeur et l'immunosuppression. Elle est généralement utilisée sur une courte période de temps et à des doses faibles pour minimiser ces effets secondaires.

Le traitement par corticoïdes peut être envisagé dans certaines situations pour les enfants atteints d'épilepsie ; pour le traitement de syndrome de West ou de syndrome de Lennox–Gastaut. Dans ces cas, le traitement par corticoïdes vise à réduire la fréquence et la gravité des crises épileptiques.

La posologie des corticostéroïdes dépendra de plusieurs facteurs tels que l'âge et le poids du patient, la sévérité de l'épilepsie, la durée du traitement et la réponse au traitement. En général, les corticostéroïdes sont prescrits à des doses élevées au début du traitement, puis la dose est progressivement réduite pour éviter les effets secondaires et maintenir une réponse efficace et la posologie doit être ajustée en fonction de la réponse clinique et de l'évolution de la maladie.

Posologie : l'hydrocortisone étant le plus souvent prescrite hors AMM (10 mg/kg/jour avant 4 ans et 5 mg/kg/jour après 4 ans), ou la prednisolone hors AMM (posologie initiale de 2 mg/kg/jour) en association à une supplémentation vitamino-D calcique et potassique, avec une décroissance progressive sur 12 à 18 mois. [36]

2. La place de la chirurgie

La place de la chirurgie demeure extrêmement limitée ; elle s'adresse à environ la moitié des patients qui ont une épilepsie partielle pharmaco-résistante et présente un foyer épileptogène localisé qui peut être enlevé sans créer de déficit fonctionnel (troubles du langage ou troubles de la mémoire). La recherche de ce foyer, dite zone épileptogène, peut mettre en évidence une lésion cérébrale à l'origine des crises. Cependant, dans certains cas, les examens d'imagerie morphologique ne montreront pas de lésion. L'éventualité d'un geste chirurgical va reposer sur un certain nombre de données. L'analyse des crises en utilisant les moyens modernes qui associent examen vidéo des crises à un enregistrement électroencéphalographique de surface, l'image morphologique essentiellement l'IRM (imagerie par résonance magnétique) qui peut mettre en évidence une éventuelle lésion microscopique, mais aussi imagerie fonctionnelle qui permet d'apprécier le débit sanguin cérébral au niveau de la zone épileptogène et la consommation de glucose de cette zone (Pet Scan et SPECT).

Le bilan sera toujours complété par un examen neuropsychologique complet permettant d'apprécier un éventuel déficit fonctionnel lié aux crises et surtout d'augurer un déficit entraîné par l'intervention. Lorsqu'il s'agit d'une épilepsie sans lésion apparente ou évidente, la deuxième phase de l'exploration chirurgicale revient à procéder à la recherche précise du foyer épileptogène par la mise en place d'électrodes profondes soit sous la forme de plaques portant des électrodes que l'on

dispose sur la surface du cerveau, soit par des électrodes implantés au sein de la structure responsable des crises. Ce bilan est particulièrement long, lourd et coûteux, mais il est indispensable si l'on veut enlever la zone – et uniquement celle-ci – responsable des crises.

La chirurgie de l'épilepsie s'applique surtout dans les épilepsies dites du lobe temporal où un excellent résultat peut être attendu dans 80 à 90 % des cas. Les résultats sont beaucoup moins favorables dans les autres localisations comme les épilepsies frontales ou les épilepsies pariétales.

Trois types d'intervention sont actuellement pratiquées suivant une neurochirurgie classique :

- La cortectomie consiste en la résection très limitée de la zone du cerveau où a été individualisé le foyer épileptogène (lobe temporal et lobe frontal),
- La callosotomie revient à une résection totale d'une structure cérébrale se situant entre les deux hémisphères cérébraux (intervention relativement exceptionnelle indiquée dans certaines épilepsies généralisées graves et handicapantes caractérisées par des crises avec chute brutale).
- L'hémisphérectomie (section fonctionnelle de l'un des deux hémisphères) utilisée exceptionnellement et réservée aux épilepsies sévères de l'enfant associée à une hémiplégie infantile ou à des lésions anatomiques importantes. [36]

3. La stimulation du nerf vague

En cas d'échec, ou de contre-indication à une chirurgie d'exérèse, la modulation de l'excitabilité du cortex cérébral peut être proposée aux patients. La stimulation du nerf vague est autorisée en pédiatrie, la stimulation thalamique ou corticale n'est autorisée que chez l'adulte.

Principes : Une électrode (ancre, anode et cathode) est enroulée autour du nerf vague gauche, tunellisée et reliée à un générateur de courant placé dans l'espace sous cutané pré-pectoral. Une stimulation électrique bipolaire, intermittente (30 secondes ON, 5 minutes OFF) chronique est ainsi délivrée au nerf vague, jusqu'au complexe dorsal du nerf vague dans le tronc cérébral. Des connections multi-synaptiques, impliquant notamment la formation réticulée du tronc cérébral qui modifie le métabolisme thalamique, la synchronisation corticale et la sécrétion de neuromédiateurs (monoamines). [36]

4. Le régime cétogène

C'est un régime alimentaire qui consiste en une consommation très élevée de matières grasses, une quantité modérée de protéines et une faible quantité de glucides. Le but de ce régime est de provoquer un état métabolique appelé cétose, dans lequel le corps utilise les graisses comme source d'énergie au lieu des glucides. Le régime cétogène a été initialement développé pour le traitement de l'épilepsie chez l'enfant, en particulier pour les cas de crises épileptiques résistantes aux médicaments.

Il peut être prescrit pour des enfants souffrant d'épilepsie réfractaire, c'est-à-dire des crises épileptiques qui ne répondent pas aux médicaments anticonvulsivants. Les mécanismes exacts de l'efficacité du régime cétogène dans le traitement de l'épilepsie ne sont pas entièrement compris, mais il est suggéré que la cétose et la réduction des niveaux de glucose dans le sang pourraient réduire l'excitabilité neuronale et prévenir les crises épileptiques.

Il est important de noter que le régime cétogène est un traitement très restrictif et peut être difficile à suivre, en particulier pour les enfants. Des effets secondaires tels que la constipation, la diarrhée, la fatigue, les nausées et les vomissements

peuvent également survenir. Avant de prescrire un régime cétogène, il est essentiel de procéder à une évaluation approfondie de l'enfant, y compris de sa santé métabolique et hépatique, pour déterminer si le régime est approprié et peut être suivi en toute sécurité. [43]

LES PRINCIPALES INDICATIONS

THERAPEUTIQUES DES SYNDROMES

1. Épilepsie à pointes centro-temporales (EPCT) et apparentées, épilepsie occipitale bénigne précoce (syndrome de Panayiotopoulos)

Les indications de traitement sont la répétition des crises, ou la présence de crises particulièrement prolongées (notamment en cas de syndrome de Panayiotopoulos), ou la constatation d'un impact neuropsychologique. Il n'y a pas de consensus formel sur le choix des médicaments, mais sont proposés : l'acide valproïque, le clobazam, le lévétiracétam, l'éthosuximide, le sultiame.

La carbamazépine prescrite par certaines équipes peut parfois aggraver les crises. Toute évolution défavorable doit faire reconsidérer le diagnostic syndromique.

[36]

2. Les épilepsies absences de l'enfant

Le Traitement de ces épilepsies implique généralement l'utilisation de médicaments antiépileptiques tels que l'éthosuximide, le valproate. En absence d'efficacité, d'autres molécules telles que la lamotrigine, les benzodiazépines, le lévétiracétam, le zonisamide et le topiramate peuvent être proposées. Toute évolution défavorable doit faire reconsidérer le diagnostic syndromique.

3. Épilepsies généralisées idiopathiques de l'adolescent

La molécule la plus efficace dans l'ensemble de ces syndromes est le valproate de sodium, et est prescrite en 1^{re} intention chez le garçon, mais chez la jeune fille, l'anticipation de la transition à l'âge adulte et d'une future grossesse doit être prise en compte et conduit à préférer la lamotrigine en 1^{re} intention. Le lévétiracétam, les benzodiazépines, le zonisamide ou le topiramate peuvent également être proposés. Toute évolution défavorable doit faire reconsidérer le diagnostic syndromique.

4. L'épilepsie myoclonono-astatique ou syndrome de Doose

Le traitement repose sur le valproate de sodium, souvent rapidement associé à la lamotrigine, ou l'éthosuximide qui a une bonne efficacité sur les chutes myoclonono-astatiques. Des benzodiazépines sont souvent nécessaires en cas de crises très fréquentes. En cas de pharmacorésistance, le régime cétogène est une alternative. D'autres molécules efficaces dans les épilepsies généralisées (lévétiracétam, topiramate, zonisamide) peuvent être proposées.

5. Syndrome de Lennox-Gastaut

Le traitement du syndrome de Lennox-Gastaut repose sur une combinaison de médicaments anticonvulsivants ; Le valproate de sodium (associé ou non aux benzodiazépines) est recommandé en traitement de 1^{re} intention, auquel est ajoutée la lamotrigine lorsque l'acide valproïque n'est pas assez efficace, ou mal toléré.

Le cannabidiol en association au clobazam est une option thérapeutique chez les patients de 2 ans et plus pharmacorésistants. Lorsque des crises toniques-atoniques persistent, d'autres molécules ayant l'AMM dans le syndrome de Lennox-Gastaut peuvent être associées : le topiramate (à partir de l'âge de 2 ans), le clonazépam, le felbamate (à partir de 4 ans) et le clobazam, avec des profils de tolérance différents. [42]

Plusieurs antiépileptiques sont contre-indiqués dans le syndrome de Lennox-Gastaut car pouvant provoquer une aggravation des crises : carbamazépine, gabapentine, oxcarbazépine, prégabaline, tiagabine, vigabatrine.

Le régime cétogène et la stimulation du nerf vague sont des traitements de recours, en cas d'échec des traitements médicamenteux, chez les patients atteints de syndrome de Lennox-Gastaut. La chirurgie palliative de type callosotomie est indiquée en dernier recours après échec médicamenteux.

6. Épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (syndrome de Dravet)

Le traitement repose sur Le valproate de sodium associé au clobazam est recommandé en traitement de 1^{re} intention. En cas de répétition de crises prolongées, il convient d'associer rapidement du stiripentol en hospitalier par semestre, en diminuant de moitié les doses de valproate de sodium et de clobazam. En cas de persistance de crises courtes et fréquentes, il peut être utile d'associer du topiramate à partir de l'âge de 2 ans.

Le cannabidiol en association au clobazam est une option thérapeutique chez les patients de 2 ans et plus pharmaco résistants. [37]

Plusieurs antiépileptiques sont contre-indiqués dans le syndrome de Dravet car pouvant provoquer une aggravation des crises : phénobarbital, carbamazépine, lamotrigine, vigabatrine, gabapentine, oxcarbazépine, phénytoïne, prégabaline, tiagabine.

Le régime cétogène et la stimulation du nerf vague sont des traitements de recours, en cas d'échec des traitements médicamenteux, chez les patients atteints de syndrome de Dravet.[39]

7. Pointes-ondes continues du sommeil (POCS)

Le valproate de sodium, le clobazam, l'éthosuximide et le lévétiracétam sont les médicaments de 1^{re} intention, mais leur efficacité est rarement suffisante.

La corticothérapie est souvent nécessaire, l'hydrocortisone étant le plus souvent prescrite (10 mg/kg/jour avant 4 ans et 5 mg/kg/jour après 4 ans), ou la prednisolone (posologie initiale de 2 mg/kg/jour) en association à une supplémentation vitamino-D calcique et potassique, avec une décroissance progressive sur 12 à 18 mois.

En cas d'échec, le zonisamide, le topiramate, ou encore le sultiame sont proposés. Il faut éviter les médicaments aggravants : phénobarbital, carbamazépine, lamotrigine, vigabatrin. [37]

8. Spasmes infantiles ou syndrome de West

Les deux molécules de première ligne sont le vigabatrin et les corticoïdes. Le vigabatrin dispose d'une AMM en monothérapie dans cette indication (dose initiale 50 mg/kg par jour, puis jusqu'à une dose maximale de 150 mg/kg par jour).

La corticothérapie est utilisée de façon usuelle en 1^{re} ou 2^e intention, sans consensus sur le choix de la molécule, la posologie et la durée du traitement. Ce médicament ne dispose pas d'AMM dans cette indication. La prednisolone à 40 mg par jour, augmentée si besoin à 60 mg par jour (hors AMM), peut aussi être proposée. En revanche, le tétracosactide, hormone corticotrope, a une AMM dans les spasmes infantiles.

D'autres molécules sont proposées avec une efficacité moindre (valproate de sodium, benzodiazépine, topiramate, etc.). Des résultats encourageants ont été observés avec le régime cétogène. Il convient d'éviter les médicaments aggravants : phénobarbital, carbamazépine, oxcarbamazépine. [36]

9. Sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)

La prise en charge de la STB est multidisciplinaire (conseil génétique, traitement de l'épilepsie et de chacune des atteintes). La vigabatrine a une efficacité dans 90 % des cas de spasmes infantiles.

En cas des crises pharmacorésistantes, l'évérolimus et le cannabidiol sont utilisables à partir de 2 ans.

La chirurgie est réservée aux patients insuffisamment contrôlés après traitement par 2 antiépileptiques et présentant un foyer épileptogène identifiable ;

tout enfant porteur de STB présentant une épilepsie potentiellement monofocale pharmacorésistante doit être adressé à un centre expert dans l'exploration des épilepsies chirurgicales.

Chez les patients non éligibles à la chirurgie, sont proposés la stimulation du nerf vague et le régime cétogène. [37]

Tableau 7: les principales médications en fonction du type d'épilepsie (1^{ère} et 2^{ème} intention)

Type épilepsie		1 ^{re} intention	2 ^e intention	Médicaments contre-indiqués
Epilepsie focale	Avec ou sans alteration de conscience	Valproate de sodium, Phénytoïne, carbamazépine, gabapentine	lamotrigine, éthosuximide (absences), Lévétricétame, clobazam, zonisamide, Topiramate	
Epilepsie généralisée	Epilepsie-absence	Ethosuximide	Valproate 3 ^e intention : Lamotrigine	Carbamazépine, Oxcarbazépine, Vigabatrin, Phénobarbital, Gabapentine
	Epilepsie généralisée idiopathique de l'adolescent	Valproate Lamotrigine		Phénytoïne, Benzodiazépine, Ethosuximide, Carbamazépine, Oxcarbazépine
	Epilepsie myoclonique	Dépend du type : bénigne, sévère, précoce, progressive...		Phénytoïne, Carbamazépine, Vigabatrin, Phénobarbital, Lamotrigine
POCS		Benzodiazépine	Benzodiazépine + Ethosuximide	Phénobarbital, Phénytoïne, Carbamazépine
Epilepsie myoclonostatique		Valproate	Valproate + lamotrigine	Phénytoïne, Carbamazépine, Vigabatrin
Syndrome de Dravet		Valproate	Valproate + Stiripentol + Clobazam	Phénobarbital, Carbamazépine, Oxcarbazépine, Lamotrigine, Vigabatrin
Syndrome de Lennox Gastaut		Valproate	Valproate + Lamotrigine	Benzodiazépine
État de mal épileptique		le diazépam ou le clonazepam	les benzodiazépines ou une association entre le clonazépam, la phénytoïne, la fosphénytoïne, le phénobarbital ou l'acide valproïque	

LES THERAPIES GENOSPECIFIQUES

Elles sont des approches thérapeutiques qui visent à adapter le traitement d'un patient en fonction de ses caractéristiques génétiques et moléculaires spécifiques. Ces thérapies reposent sur la reconnaissance que chaque patient présente des variations uniques dans son génome, son profil d'expression génique et son profil protéique, qui peuvent influencer sa susceptibilité à une maladie et sa réponse à un traitement. [44]

Dans ce cas de l'épilepsie, ces thérapies visent à identifier les mutations génétiques ou les altérations moléculaires spécifiques qui sont responsables de l'épilepsie chez un patient donné, afin de sélectionner un traitement qui cible ces altérations. Par exemple, si une mutation génétique est identifiée comme responsable de l'épilepsie d'un patient, il peut être possible de cibler cette mutation avec un traitement spécifique, comme une thérapie génique ou une thérapie ciblée par ARN.

Cependant, son utilisation dans l'épilepsie reste à un stade précoce, et il est encore difficile de prédire comment ces approches peuvent être efficaces pour chaque patient. De plus, la mise en place de ces thérapies nécessite souvent des analyses moléculaires et génétiques approfondies, qui peuvent ne pas être disponibles dans tous les établissements de santé.

Parmi ces thérapies ciblées pour le traitement des épilepsies: on a les traitements normalisant la conduction de canaux ioniques.

Ce sont des thérapies visant à normaliser la conduction des canaux ioniques, elles peuvent donc être utiles dans le traitement de l'épilepsie, car il peut y avoir des anomalies dans les canaux ioniques, telles qu'une augmentation de la conductance du sodium ou une diminution de la conductance du potassium, qui favorisent la survenue de crises épileptiques. Parmi ces pathologies on trouve des canalopathies à l'évolution spontanément favorable mais aussi des encéphalopathies épileptiques à l'évolution catastrophique. Plusieurs médicaments utilisés dans le traitement de

l'épilepsie, tels que la lamotrigine, la phénytoïne et la carbamazépine, agissent en bloquant les canaux ioniques dans le cerveau pour réduire l'excitabilité neuronale. D'autres médicaments, tels que le valproate de sodium, ont un effet modulateur sur les canaux ioniques. [45]

En outre, des recherches sont en cours pour développer des thérapies géniques et moléculaires qui ciblent spécifiquement les canaux ioniques dysfonctionnels dans l'épilepsie. Ces approches pourraient offrir des traitements plus efficaces et mieux ciblés pour l'épilepsie de l'enfant.

Les canaux sodiques voltage-dépendants génèrent ou transmettent la formation et la propagation de potentiels d'action. De nombreux médicaments antiépileptiques sont des antagonistes de cette fonction. Les mutations occasionnant une épilepsie concernent en fréquence décroissante les gènes des canaux sodiques *SCN1A*, *SCN2A* et *SCN8A*. L'activation des canaux potassiques réduit l'excitabilité neuronale, les épilepsies associées aux canaux potassiques étant de ce fait la plupart des fois dues à des mutations avec perte de fonction (*tableau 8*.)

Alors dans le syndrome de Dravet classique, on trouve une mutation avec perte de fonction hétérozygote du gène *SCN1A*, il se produit un déséquilibre entre inhibition et excitation entraînant une prédisposition aux convulsions.

Le gène *SCN2A* code également un canal sodique voltage-dépendant. On peut diviser les maladies associées au gène *SCN2A* en trois groupes :

1) Encéphalopathies épileptiques infantiles, les convulsions se manifestant déjà pendant les 3 premiers mois de vie, suivies de troubles sévères du développement.

2) Crises néonatales ou infantiles bénignes/auto-limitantes (familiales), caractérisées par l'apparition de convulsions pendant la période néonatale ou avant l'âge de 12 mois, l'évolution de l'épilepsie étant spontanément favorable jusqu'à l'âge de 2 ans, sans conséquences décelables à long terme.

3) Troubles du spectre autistique/handicap mental avec/sans épilepsie. Le groupe avec début précoce peut profiter des inhibiteurs du canal sodique. Certains indices laissent présumer qu'il s'agit d'une mutation gain de fonction. Les épilepsies se manifestant plus tard (groupe 3) sont plutôt dues à des mutations perte de fonction. On privilégiera alors les antiépileptiques tels le lévétiracétam, les benzodiazépines et le valproate, qui n'inhibent pas le canal sodique.

Tableau 8. Traitement génospécifique des épilepsies [46]

Syndrome épileptique	Gène	Traitement
Syndrome de Dravet, GEFS+ BFNE, BFNIE BFNE, BFNIE	Troubles des canaux sodiques SCN1A SCN2A SCN8A	Éviter les inhibiteurs des canaux sodiques: CBZ, OXC, PHT, LTG CBZ, OXC, PHT, (LTG) CBZ, OXC, PHT, (LTG)
BFNE BFNE	Troubles des canaux potassiques KCNQ2 KCNQ3	CBZ, OXC, PHT, (LTG) CBZ, OXC, PHT, (LTG)
BFNE	PRTT2	CBZ, OXC, PHT, (LTG)
DEE, Epilepsy in infancy with migrating focal s. DEE, Epilepsy in infancy with migrating focal s.	Troubles des canaux sodiques SCN2A SCN8A	CBZ, OXC, PHT, LTG CBZ, OXC, PHT, LTG
DEE DEE, Epilepsy in infancy with migrating focal s. DEE, Epilepsy in infancy with migrating focal s.	Troubles des canaux potassiques KCNQ2, KCNQ3 KCNT1 KCNT2	CBZ, OXC, PHT, LTG; rétigabine (LoF) Quinidine (GoF), brome Quinidine (GoF), brome
Épilepsie idiopathique généralisée, DEE, Syndrome de West GEFS+, DEE GEFS+, DEE	Troubles des canaux calciques CACNA1A HCN1 LoF HCN1 GoF	ETX, LTG (GoF) LTG, GBP Kétamine, Propofol
Insuffisance hépatique associée à VPA Carbamazépine et syndrome de Steven Johnson	POLG1 HLAB*1502	Pas de valproate Pas de carbamazépine/ Oxcarbazépine
Déficit en transporteur de glucose de type 1 Épilepsie pyridoxine-dépendante Convulsions sensibles au phosphate de pyridoxal Convulsions sensibles à l'acide folinique Syndrome de déficience en créatine 1 Syndrome de déficience en créatine 2 Syndrome de déficience en créatine 3 Déficience en CDA, déficience de la synthèse de pyrimidine Déficit en cofacteurs du molybdène (MOCOD)	SLC2A1 ALDH7A1, ALDH7A PNPO FOLR1 SLC6A8 GAMT AGAT CAD	régime cétoïque (KD) Pyridoxine Pyridoxale-5 phosphate Acide folinique Créatine + L-Arginine et L-Glycine Créatine Créatine Monophosphate d'uridine
Déficit en cofacteurs du molybdène (MOCOD)	MOCS1	Pyranoptérine monophosphate cyclique
Céroïde-lipofuscinose infantile tardive CLN2	TPP1	Cerliponase alfa
Épilepsie focale familiale à foyer variable, épilepsie familiale méso-temporale, syndrome de West	DEPDC5, sous-unité du complexe GATOR1	Rapamycine et dérivés de la rapamycine (p.ex. évérolimus, sirolimus, temsirolimus, ridaforolimus)
Épilepsie focale familiale à foyer variable	NPRL2 et 3, sous-unité du complexe GATOR1	Rapamycine et dérivés de la rapamycine
Sclérose tubéreuse de Bourneville, dysplasie corticale focale	TSC1, TSC2	Rapamycine et dérivés de la rapamycine, VGB, KD

GEFS+: Generalized epilepsy with febrile seizures +

BFNE: self-limiting (benign) neonatal epilepsy

BFNIE: self-limiting (benign) neonatal infantile epilepsy

DEE: Developmental and epileptic encephalopathy

LoF: Loss of function Mutation

GoF: Gain of function Mutation

CBZ = Carbamazépine, ETX = Ethosuximid, GBP = Gabapentin, LTG = Lamotrigine, OXC = Oxcarbazépine, PHT = Phénytoïne,

VPA = Valproate, VGB = Vigabatrine

Perspectives

Les thérapies géniques et moléculaires pour l'épilepsie chez l'enfant sont un domaine de recherche en évolution rapide et sont encore en phase précoce de développement. Cependant, les perspectives sont prometteuses car elles offrent la possibilité de traiter les causes sous-jacentes de l'épilepsie, plutôt que simplement de contrôler les symptômes. Les avancées récentes dans la compréhension des mécanismes génétiques et moléculaires sous-jacents à l'épilepsie ont conduit à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques, ainsi qu'à des approches thérapeutiques innovantes telles que la thérapie génique, la thérapie antisens, et la thérapie génique par édition de gènes. [47]

Les essais cliniques en cours visent à évaluer l'efficacité et la sécurité de ces nouvelles thérapies, y compris la thérapie génique pour des maladies rares comme le syndrome de Dravet et le syndrome de Lennox-Gastaut, ainsi que la thérapie génique pour les épilepsies génétiques monogéniques. Des études ont également montré que les approches moléculaires peuvent être efficaces pour améliorer le contrôle des crises chez les patients atteints d'épilepsie réfractaire aux traitements standards.

Cependant, il est important de noter que la mise en œuvre de ces thérapies nécessite une approche prudente, car il y a des risques potentiels tels que des effets secondaires indésirables et des réponses immunitaires. De plus, ces traitements ne sont pas disponibles pour la majorité des patients atteints d'épilepsie, et leur coût peut être prohibitif. Néanmoins, les perspectives sont prometteuses et la recherche continue dans ce domaine pourrait ouvrir de nouvelles possibilités pour le traitement de l'épilepsie chez l'enfant.

Par des mécanismes d'action étendus, de nouvelles substances comme l'eslicarbazépine et le cénobamate amélioreront la tolérance et élargiront les options

thérapeutiques à l'avenir aussi pour les enfants. Pour les épilepsies monogéniques il se teste actuellement, sur le modèle animal, les thérapies par oligonucléotides antisense (ASO).

Ces nouveaux traitements visent à rétablir la fonction des canaux ioniques, afin de ne pas seulement mieux contrôler les crises mais d'agir aussi sur les comorbidités, comme p.ex. les troubles du développement cognitif. Des progrès encourageants sont également faits avec la thérapie génique par des vecteurs sur des souris avec le syndrome de Dravet, le syndrome d'Angelman et d'autres épilepsies génétiques. [48]

Alors l'identification de la cause et donc du trouble fonctionnel sous-jacent des épilepsies n'est pas seulement décisive pour le diagnostic et le pronostic mais aussi la prémisse à une approche thérapeutique aussi individualisée que possible.

CONCLUSION

L'épilepsie est une maladie neurologique stigmatisée induite par un dérèglement de l'activité électrique du cerveau. Le diagnostic de la maladie est essentiellement clinique et requiert la pratique d'un interrogatoire du patient et de sa famille. Dans l'épilepsie, les traitements médicamenteux sont nombreux sur le marché et permettent de contrôler les crises dans 70 à 80% des cas.

La grande diversité des médicaments antiépileptiques permet de faire face à la variété des syndromes épileptiques, ainsi qu'à la singularité de chaque patient. Chacune des molécules a sa place dans l'arsenal thérapeutique du neurologue, même si les plus anciennes, comme les barbituriques et la phénytoïne, doivent être réservées à des situations plus rares, souvent d'urgence. Malgré cette richesse en termes de médicaments antiépileptiques certains patients continuent à avoir des crises, en dépit de traitements bien conduits, à doses efficaces. Ces patients « pharmacorésistants » pourront bénéficier d'explorations complémentaires en vue d'une éventuelle chirurgie de leur épilepsie ou recours à des nouvelles thérapies.

La prise en charge d'un enfant épileptique, lors d'une consultation, ne doit pas se limiter à la rédaction d'une ordonnance. D'autres mesures doivent systématiquement être évoquées : éventuelle prise en charge de symptômes psychiatriques, sociale, et informative.

Des progrès doivent encore être faits afin d'améliorer la prise en charge d'un quart des patients ayant une épilepsie résistante à un traitement adapté et bien.

ANNEXES

Tableau 1-2: Paramètres pharmacocinétiques des médicaments antiépileptiques

Molécules	Absorption (biodisponibilité)	Liaison protéique	Demi-vie (heures)	Équilibre	Métabolisme	Élimination inchangée rénale	Induction enzymatique	Inhibition enzymatique
Carbamazépine	Lente (75-80 %)	70-80	25-65 (initialement 12-17 (chronique))	Initiation : 3 à 5 s	Époxydation hépatique puis Conjugaison Majeure : CYP 3A4 ; Mineure : CYP 1A2-2C8	< 1 %	CYP1A2/2C/3A4 GT, époxide Hydrolase	Non
Éthosuximide	Rapide (90-95 %)	0	20-60	6 à 12 j	Oxydation hépatique puis Conjugaison Majeure : CYP 3A4 ; Mineure : CYP 2B/2C/2E1	20-25 %	Non	Non
Acétate d'eslicarbazépine	Rapide (90 %)	< 40 %	13-20	4-5 j	Glucuronidation hépatique (35 %)	65 %	CYP3A4, UGT (effet léger)	CYP2C19
Felbamate	Lente (95-100 %)	22-36	13-23	3 à 6 j	Hydroxylation puis conjugaison CYP3A4/2E1	45-55 %	CYP3A4	CYP2C19 Bêta-oxydation
Gabapentine	Lente	0	5-7	1 à 2 j	Non	> 95 %	Non	Non
Lamotrigine	Rapide (95-100 %)	55	7-15 avec inducteurs enzymatiques 20-30 en Monothérapie 45-70 avec VPA	3 à 15 j	Glucuronidation hépatique	10 %	GT (faible)	Non
Lacosamide	Rapide (100 %)	< 15 %	13	3 j	30 % métabolite O-desméthyl Mineure : CYP2C19	30-60 %	Faible pour CYP3A4 (<i>in vitro</i>)	Faible pour CYP3A4 (<i>in vitro</i>)
Lévétiracétam	Rapide (95-100 %)	< 10	7-8	2 j	24 % hydrolyse non liée au CYP ou UGT	66 %	Non	Non
Oxcarbazépine	Rapide (95-100 %)	40*	8-10*	2 j	Cytosol arylkétone réductase (voie métabolique de l'OXC) Conjugaison, CYP à moindres degrés	27 %*	CYP3A4	CYP2C19
Phénobarbital	Lente (95-100 %)	48-54	72-144	8-24 j	Hydroxylation (CYP2C9/19), N-glucosidation, conjugaison	20-25 %	CYP1A2/2C/3A4, GT	Non
Prégabaline	Rapide (> 90 %)	0	6,3	1-2 j	Non	> 95 %	Non	Non
Primidone	Rapide (90-100 %)	20-30	4-12	PRM : 8-22 h	Métabolisé en PB et phényléthylmalondamide	Oui	Oui	Non

Molécules	Absorption (biodisponibilité)	Liaison protéique	Demi-vie (heures)	Équilibre	Métabolisme	Élimination rénale inchangée	Induction enzymatique	Inhibition enzymatique
Phénytoïne	Lente (85-90 %)	90-93	7-42 (Moyenne 22) dépend de la concentration plasmatique	5-21 j	Oxydation et hydroxylation puis conjugaison Majeure : CYP2C9 Mineure : CYP2C19	< 5 %	CYP1A2/2C/3A4 GT Époxyde- Hydrolase	?CYP2C9
Rufinamide	60-85 % Augmentation de 40 % par Alimentation	34	6-10	2 j	Hydrolyse (carboxylestérase)	2 %	CYP3A4 (effet léger à modéré)	Non
Rétigabine	60 %	< 80 %	5-9	3 j	N-glucuronidation et N-acétylation	Fraction Non	Non	Non
Stiripentol	Rapide	99	13	Pharmacocinétique non linéaire	Fortement métabolisé (CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4)	Fraction basse	Non	Oui, CYP2C19/3A4 CYP2C9/2D6/1A2
Tiagabine	Rapide (95-100 %)	96	5-9	1-2 j	Oxydation puis conjugaison ; majeure : CYP3A4	< 2 %	Non	Non
Topiramate	Lente (80 %)	9-17	20-24	4-5 j	Hydroxylation, hydrolyse, Glucuronidation	60-70 %	CYP3A4	CYP2C19
Vigabatrin	Lente (60-80 %)	0	5-7 (durée d'action de 2 à 3 j)	1-3 j	Non	100 %	Non	Non
Valproate	Rapide (100 %)	88-92	9-20 (monothérapie) 5-13 (polythérapie, enfants)	2-5 j	Bêta-oxydation (40 %), CYP (< 20 %), glucuronidation (30-50 %)	< 5 %	Non	CYP2C9, GT, Époxyde Hydrolase
Zonisamide	Rapide (100 %)	40-60	50-70 (monothérapie) 25-40 (+ inducteur enzymatique)	7-14 j	CYP3A4 (clivage réducteur), N-acétylation (15 %), Glucuronidation	35 %	Non	Non

Tableau 3: Médicaments anti-épileptiques d'ancienne génération

Médicaments anti-épileptiques d'ancienne génération	AMM (année de commercialisation en France)	Posologie (instauration du traitement)	Nombre de prises par jour	Principaux effets Secondaires	Interactions Médicamenteuses	Particularités
Phénobarbital (Gardenal ^W ; Alepsal ^W)	Épilepsies partielles, ou généralisées en monothérapie de 1 ^{re} intention (1943)	2 à 3 mg/kg/j : 100 à 200 mg/j (pleine dose d'emblée)	1	Somnolence, troubles cognitifs, hyperactivité, algodystrophie, allergie cutanée	+++ (inducteur enzymatique)	Très longue demie vie Très bon marché Titration rapide
Phénytoïne (Dihydan ^W)	Épilepsies partielles, ou généralisées en monothérapie de 1 ^{re} intention (1952)	2 à 6 mg/kg/j : 200 à 400 mg/j (pleine dose d'emblée)	1 à 2	Allergie cutanée, hyperplasie gingivale, hirsutisme, trouble de l'équilibre, leucopénie	+++ (inducteur enzymatique)	N'est pas sédatif Titration rapide
Ethosuximide (Zarontin)	Épilepsies généralisées absence en 1 ^{re} intention (1960)	20 mg/kg/j : 1000 à 2000 mg/j (250 mg/7 jours)	1 à 2	Somnolence, irritabilité, troubles digestifs, allergie cutanée, leucopénie	-	Uniquement Disponible en sirop
Carbamazépine (Tegretol LP)	Épilepsies partielles, ou généralisées en monothérapie de 1 ^{re} intention (1974)	10 à 15 mg/kg/j 600 à 1200 mg/j (200 mg/5 jours)	2	Somnolence, prise de poids, allergie cutanée, hypoNa+, neutropénie, trouble de l'équilibre	+++ (inducteur enzymatique)	Propriété Thymorégulatrice et antalgique associée (AMM)
Valproate de sodium (Dépakine chrono)	Épilepsies partielles, ou généralisées (dont absence, myoclonies, Lennox-Gastaut) en monothérapie de 1 ^{re} intention (1967)	20 à 30 mg/kg/j : 1000 à 2000 mg/j (500 mg/3-7 jours)	2	Somnolence, prise de poids, chute de cheveux, tremblements, hépatite, pancréatite	+++ (inhibiteur enzymatique)	Propriété Thymorégulatrice Associée

Tableau 4: Médicaments anti-épileptiques de nouvelle générations

Médicaments anti-épileptiques de nouvelle Génération	AMM (année de commercialisation en France)	Posologiea (instauration du traitement)	Nombre de prises par jour	Principaux effets secondaires	Interactions médicamenteuses	Particularités
Gabapentine (Neurontin)	Épilepsies partielles, en monothérapie de 1re intention (1995)	1200 à 3600 mg/j (300 mg/4 jours)	2 à 3	Somnolence, prise de poids, trouble de l'équilibre	S	Propriété antalgique Associée
Lamotrigine (LamictalW)	En monothérapie de 1re intention (1996)	100 à 500 mg/j (25 mg/15 jours jusqu'à 100 mg/j puis paliers de 50 mg)b	1 à 2	Allergie cutanée, insomnie, céphalées	S/+b,c	N'est pas sédatif. Un des anti-épileptiques le moins foetotoxique. Propriété thymorégulatrice associée
Topiramate (EpileptomaxW)	En monothérapie après échec d'un traitement antérieur, ou en association (1998)	100 à 300 mg/j (50 mg/15 jours)	2	Somnolence, perte de poids, lithiase rénale, trouble du langage	S/+	Propriété antimigraleuse Associée
Oxcarbazépine (TrileptalW)	Épilepsies partielles, en monothérapie de 1re intention (2001)	600 à 2400 mg/j (300 mg/7 jours)	2	Vertige, somnolence, diplopie	S/+d	Propriété thymorégulatrice Associée
Lévétiracétam (Keppra)	Épilepsies partielles, en monothérapie de 1re intention, + épilepsie myoclonique juvénile et épilepsie généralisée tonico-clonique, en association avec un autre anti-épileptique (2002)	1000 à 3000 mg/j (500 mg/2-7 jours)	2	Somnolence, irritabilité, labilité émotionnelle	S	Mise à disposition d'une forme intraveineuse. Titration rapide
Prégabaline (Lyrica)	Épilepsies partielles, en association avec un autre anti-épileptique (2006)	150 à 600 mg/j (150 mg/7 jours)	2 à 3	Somnolence, prise de poids, trouble de l'équilibre	S	Propriétés antalgiques et anxiolytiques associées (AMM)
Zonisamide (ZonegranW)	Épilepsies partielles, en association avec un autre anti-épileptique (2007)	100 à 500 mg/j (50 mg/15 jours)	1 à 2	Somnolence, perte de poids, allergie cutanée	S	Longue demi-vie permettant une prise unique par jour
Lacosamide (Vimpat)	Épilepsies partielles, en association avec un autre anti-épileptique (2008)	200 à 400 mg/j (50 mg/7 jours)	2	Somnolence, vertige, nauséese	S	Mise à disposition d'une forme intraveineuse, d'un sirop

Tableau 5 : les interactions médicamenteuses des Antiépileptiques

Médicament	Effets de médicament AE sur les anti-infectieux	Effets des anti-infectieux sur le médicament AE
Carbamazépine	Les antibiotiques :	
	-Augmentation du métabolisme de l'érythromycine via une action sur le CYP3A4. -Accélération du métabolisme de la doxycycline dont la demi-vie d'élimination peut diminuer de près de 50 %.	-Les macrolides peuvent être classés en trois groupes selon leur degré d'inhibition du CYP3A4. Le premier groupe comprend la troléandomycine, l'érythromycine, la clarithromycine et sont associées à une augmentation significative de la concentration plasmatique en CBZ. -la flurithromycine, la josamycine, la midécamycine, la miocamycine et la roxithromycine. Ces antibiotiques sont moins inhibiteurs et sont habituellement associés à une légère augmentation de la concentration en CBZ. -La spiramycine, la rokitamycine, la dirithromycine et l'azithromycine : ce groupe n'active pas le CYP3A4 et ainsi n'interagit pas avec la CBZ
	Les antifongiques	
	Augmentation du métabolisme de l'itraconazole et du kétoconazole par une action via le CYP3A4 -Diminution de la concentration plasmatique d'itraconazole de plus de 10 fois et du kétoconazole jusqu'à 5 fois. Des échecs de traitement de mycoses systémiques sous-itraconazole ont été ainsi rapportés.	-L'amphotéricine B et la flucytosine n'interagissent pas sur la pharmacocinétique de la CBZ. -Les antifongiques imidazolés inhibent le métabolisme de la CBZ principalement via une action sur le CYP3A4. -Le fluconazole donne une augmentation de 120 % de la concentration en CBZ a été rapportée (Nair et Morris, 1999). -Le kétoconazole peut entraîner une augmentation de près de 30 %. -L'itraconazole et le miconazole ont aussi un effet inhibiteur enzymatique.
	Les antituberculeux	
	-Augmentation du métabolisme de l'acétylhydrazine qui est un métabolite majeur de l'isoniazide. - Potentialisation de l'hépatotoxicité de l'isoniazide.	-L'isoniazide inhibe le métabolisme de la CBZ via une action sur le CYP3A4. Cela peut se traduire par une augmentation de sa concentration plasmatique jusqu'à 85 %.-La rifampicine, elle augmente le métabolisme de la CBZ.
Les antiviraux		
- Augmentation du métabolisme de la délavirdine, de l'éfavirenz, de l'indinavir	-La délavirdine, l'indinavir, le ritonavir ont un effet inhibiteur sur le métabolisme de la CBZ via le CYP3A4.	

	<p>(diminution possible de ses taux plasmatiques d'environ 25 %), du nelfinavir, de la névirapine, du ritonavir, du saquinavir et de la zidovudine.</p> <p>-Compte tenu de ses propriétés inductrices enzymatiques par action sur le CYP3A4</p>	<p>-Le ritonavir peut multiplier les taux de CBZ de deux à trois fois.</p> <p>-La névirapine et l'éfavirenz accélèrent le métabolisme de la CBZ par action sur les CYP3A4.</p>
	<p>Les antiparasitaires</p>	
	<p>-Augmentation du métabolisme de l'albendazole via une action sur les CYP3A4, pouvant diminuer ses taux plasmatiques de 50 %.</p> <p>-Augmentation du métabolisme du mébendazole et du praziquantel dont la concentration plasmatique peut diminuer de 90 %.</p>	<p>-Le métronidazole inhibe le métabolisme de la CBZ avec une augmentation de la concentration plasmatique qui peut atteindre 60 %. Le mécanisme de cette interaction n'est pas connu.</p>
Valproate de sodium	<p>Les antibiotiques</p> <p>-Les carbapénems (méro pénem, imipénem, paripénem), antibiotiques de la famille des bêta lactamines, interagissent avec le valproate de façon complexe avec, en outre, diminution de la résorption intestinale du VPA mais aussi interaction au niveau de la distribution et augmentation de la glucuronidation (Mancl et Gidal, 2009).</p> <p>-L'amikacine peut diminuer la concentration plasmatique du VPA, probablement par augmentation de son métabolisme</p>	
	<p>Les antituberculeux</p>	
	<p>-L'isoniazide peut inhiber le métabolisme du VPA et augmenter sa concentration plasmatique.</p> <p>-La rifampicine accélère le métabolisme du VPA et augmente sa clairance de 40 %.</p>	
	<p>Les antifongiques</p>	
	<p>- Kétoconazole pouvait déplacer le VPA de ses sites de fixations protéiques et augmenter sa concentration libre (Dasgupta et Luke, 1997). La signification clinique de cette interaction n'est pas connue</p>	
	<p>Les antiviraux</p>	
	<p>- VPA peut inhiber le métabolisme de la zidovudine par inhibition de la glucuronidation et augmenter sa concentration plasmatique de deux à trois fois.</p> <p>-VPA pourrait diminuer le métabolisme de la délavirdine, du lopinavir, du saquinavir.</p>	<p>L'acyclovir peut diminuer la concentration plasmatique du VPA de 80 % par diminution de l'absorption digestive.</p> <p>-Le ritonavir diminue la concentration plasmatique du VPA en augmentant son métabolisme par induction de la glucuronyltransférase..</p>
Phénytoïne	<p>Les antibiotiques</p>	

	<p>-La PHT peut réduire la concentration plasmatique du chloramphénicol, d'érythromycine via une action sur le CYP3A4, et de la doxycycline dont la demi-vie d'élimination peut diminuer de 50 %.</p>	<p>-Le chloramphénicol inhibe le métabolisme de la PHT mais de façon variable d'un sujet à l'autre. La concentration plasmatique peut augmenter d'un à trois fois.</p> <p>-La cinafloxacine peut augmenter les taux plasmatiques de PHT de 15 %.</p> <p>-Pour la ciprofloxacine, différentes interactions peuvent survenir avec soit une diminution, soit une augmentation ou une absence d'effet.</p> <p>-L'érythromycine (pas de modification, diminution ou augmentation).</p> <p>c-La clarithromycine peut augmenter de deux fois la concentration plasmatique de PHT.</p> <p>-Les sulfonamides inhibent le métabolisme de la PHT (cotrimoxazole, sulfaphénazole et à moindre degré sulfadiazine, sulfaméthizole, sulfaméthoxazole).</p>
Les antifongiques		
	<p>La PHT augmente le métabolisme de l'itraconazole (diminution de la concentration jusqu'à dix fois), du kétoconazole (diminution de la concentration jusqu'à cinq fois), du fluconazole et du voriconazole.</p>	<p>-L'amphotéricine B et la flucytosine n'interagissent pas sur la pharmacocinétique de la PHT.</p> <p>- Les dérivés imidazolés inhibent le métabolisme de la PHT.</p> <p>-Le fluconazole (inhibiteur des CYP2C9 et CYP2C19) et le miconazole (inhibiteur du CYP2C9) peuvent augmenter les taux de PHT de deux à quatre fois.</p> <p>-Le voriconazole via une action sur le CYP2C9 peut augmenter la concentration de PHT de 70 %, l'itraconazole de 10 %.</p>
Les antiviraux		
	<p>-Les antiviraux La PHT augmente le métabolisme des antiviraux par une action sur le CYP3A4 pour la plupart d'entre eux. Il peut ainsi en résulter une diminution des concentrations plasmatiques de la délavirdine, de l'éfavirenz, de l'indinavir, du nelfinavir, de la névirapine, de la zidovudine, du ritonavir et du saquinavir</p>	<p>-L'aciclovir peut diminuer les taux plasmatiques de la PHT jusqu'à 70 %. Cette diminution passerait par une diminution de l'absorption.</p> <p>-l'indinavir, le nelfinavir, le ritonavir et le saquinavir inhibent le métabolisme de la PHT et peuvent augmenter ses taux sanguins.</p>
Les antiparasitaires		

	<p>-La PHT accélère le métabolisme de l'albendazole via probablement une action sur le CYP3A4. La concentration plasmatique peut diminuer de 65 %. Elle augmente le métabolisme du mébendazole et du praziquantel avec pour ce dernier une diminution de la concentration plasmatique qui peut atteindre 75 %</p>	
Le phénobarbital	Les antibiotiques	
	<p>-La coadministration de PB et de bêtalactamines chez l'enfant peut donner lieu à un rash cutané exanthématique. Cette complication a été surtout observée lors de la coadministration de dose élevée de PB et de céfotaxine (Harder et al., 1990). Elle correspond à une interaction pharmacodynamique. Le PB augmente le métabolisme de la doxycycline, du chloramphénicol et peut diminuer pour ce dernier sa concentration plasmatique de 70 à 95 %.</p>	<p>-Le chloramphénicol inhibe le métabolisme du PB et peut augmenter sa concentration.</p>
	Les antituberculeux	
	<p>-L'isoniazide inhibe la conversion de la PRM en PB. Cette interaction est considérée comme la conséquence d'une inhibition du CYP. La concentration plasmatique de la PRM peut augmenter de 80 % et la concentration plasmatique de PB peut diminuer de 10 %</p>	
	Les antifongiques	
	<p>-Une diminution de la concentration plasmatique de griséofulvine chez des patients traités par PB a été rapportée. Cette interaction ne semble pas en relation avec une augmentation du métabolisme mais semble liée à une diminution de l'absorption intestinale de griséofulvine. Le PB augmente le métabolisme de l'itraconazole, du métronidazole et probablement du kétoconazole</p>	
	Les antiviraux	
	<p>-Tout comme la PHT, le PB augmente le métabolisme des antiviraux par une action sur le CYP3A4 pour la plupart d'entre eux. Il peut ainsi en résulter une diminution des concentrations plasmatiques de la délavirdine, de l'éfavirenz, de l'indinavir, du nelfinavir, de la névirapine, du ritonavir, du saquinavir et de la zidovudine.</p>	
	Les antiparasitaires	
	<p>-Le PB augmente le métabolisme de l'albendazole en agissant sur le CYP3A4 et peut diminuer sa concentration plasmatique de 65 %. Tout comme la PHT et la CBZ, il est probable que le PB interagisse avec le praziquantel en augmentant son métabolisme.</p>	
Lamotrigine	Les antibiotiques	

	<p>. L'érythromycine n'influence pas la pharmacocinétique de la TGB. Bien qu'il n'y ait pas d'étude spécifique sur une influence de la clarythromycine et de la troléandomycine, compte tenu que ces molécules sont des inhibiteurs du CYP3A4, une influence sur la concentration plasmatique en TGB est possible</p>
	<p>Les antiviraux</p>
	<p>Le ritonavir peut augmenter la glucoronidation de la LTG</p>
L'éthosuximide	<p>L'isoniazide inhibe le métabolisme de l'ESM et peut augmenter de quatre fois sa concentration plasmatique.</p>
	<p>La rifampicine quant à elle, augmente le métabolisme de l'ESM. Le ritonavir inhibe le métabolisme de l'ESM via une action sur le CYP3A4.</p>
Clonazepam	<p>Le ritonavir inhibe le métabolisme du clonazepam via une action sur le CYP3A4 et peut multiplier par trois sa concentration plasmatique</p>

ملخص

مضادات الصرع عند الأطفال: الفائدة والاستخدام؟

وحدة طب أعصاب الأطفال - طب الأطفال

مستشفى جامعة فاس

مقدمة :

يُعرّف الصرع بأنه تكرار نوبتي صرع على الأقل. وهو مرض مزمن يصيب 0.8% من السكان ويبدأ قبل سن العاشرة.

بعد التشخيص المتلازمي للصرع ضروريًا لتحديد دلالة علاج محدد باستخدام الأدوية المضادة للصرع.

الهدف: تطوير دليل عملي للمهنيين الصحيين من خلال هذه المساهمة لتحسين اختيار الأدوية المضادة للصرع ، مع توضيح

المؤشرات والآثار السلبية للأدوية الأكثر استخدامًا ، مع إيلاء اهتمام خاص للمستجدات.

المواد والطرق :

هذا هو النهج النظري للعلاج المضاد للصرع في طب الأطفال ، والذي سيعتمد على محاور مختلفة: السياق المحدد للمريض

، والخصائص الدوائية للأدوية ، وتجربة مقدم الرعاية ، بناءً على أخبار المجلات و المقالات العلمية.

قبل كل شيء ، من الضروري أن نتذكر تصنيف الصرع ومتلازمات الصرع المختلفة ، لاستحضار الجوانب المختلفة

لتكوين الصرع في الدماغ الناضج وغير الناضج. وأخيرا تحديد آليات عمل مضادات الصرع.

سيتم التعبير عن ذلك من خلال جداول تفسيرية والمقارنة ، خاصة بين الأدوية القديمة والجديدة للصرع ، دون إغفال

العلاجات المحددة لبعض متلازمات الصرع والعلاج النوعي.

خاتمة :

تتوفر العديد من العلاجات المضادة للصرع عند الأطفال ، ولكن لا توجد قاعدة محددة تحدد أيها تختار لنوع معين من

الصرع. في الواقع ، يجب دائمًا اتباع هذا العلاج والنظر فيه في حالات الصرع المشتبه بها أو المثبتة بشدة.

BIBLIOGRAPHIES

- [1] Badly–Moulinier, M., *Epilepsies en questions. Pathologie–Science/Formation*, ed. J.L. Eurotext. 1997. 250.
- [2] Fisher, R.S., W. van Emde Boas, W. Blume, C. Elger, P. Genton, P. Lee, and J. Engel, Jr., *Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)*. *Epilepsia*, 2005. 46(4): p. 470–
- [3] Ahmed, S.N., *Epileptic seizures and epilepsy*. *Epilepsia*, 2005. 46(10): p. 1700–1; author reply
- [4] Beghi, E., A. Berg, A. Carpio, L. Forsgren, D.C. Hesdorffer, W.A. Hauser, K. Malmgren, S. Shinnar, N. Temkin, D. Thurman, and T. Tomson, *Comment on epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)*. *Epilepsia*, 2005. 46(10): p. 1698–9; author reply 1701–2.
- [5] Gomez–Alonso, J., C. Andrade, and A. Koukoulis, *On the definition of epileptic seizures and epilepsy*. *Epilepsia*, 2005. 46(10): p. 1699–700; author reply 1701–2.
- [6] Fisher, R.S., C. Acevedo, A. Arzimanoglou, A. Bogacz, J.H. Cross, C.E. Elger, J. Engel, Jr., L. Forsgren, J.A. French, M. Glynn, D.C. Hesdorffer, B.I. Lee, G.W. Mathern, S.L. Moshe, E. Perucca, I.E. Scheffer, T. Tomson, M. Watanabe, and S. Wiebe, *ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy*. *Epilepsia*, 2014. 55(4): p. 475–82.
- [7] Fisher, R.S., *Redefining epilepsy*. *Curr Opin Neurol*, 2015. 28(2): p. 130
- [8] Dravet, C., *Comprendre l'épilepsie: Notions élémentaires sur l'épilepsie et les épilepsies*. *Dialogue Médecin–Malade*, ed. J.L. Eurotext. 2006, France.
- [9] Stol, M., *Epilepsy in Babylonia*, ed. C. Monographs. Vol. 2. 1993.

- [10] Dudley RW, Penney SJ, Buckley DJ. First drug treatment failures in children newly diagnosed with epilepsy. *Pediatr Neurol*, 2009;40:71–77.
- [11] Rossetti AO, Villemure JG, Seeck M, et al. Le traitement actuel des épilepsies chez l'adulte. *Rev Med Suisse* 2005;1:1220–6.
- [12] WHO., *Epilepsies: etiology, epidemiology and prognosis*. 2001.
- [13] Behr, C., M.A. Goltzene, G. Kosmalski, E. Hirsch, and P. Ryvlin, Epidemiology of epilepsy. *Rev Neurol (Paris)*, 2016. 172(1): p. 27–36. 17. WHO., *Atlas: epilepsy care in the world*. WHO press, 2005: p. 11–3.
- [14] Benavente, I., E. Rubio, C. Morales, N. Tajada, and P. Tamargo, Prevalence of epilepsy amongst adolescents in Huesca, Spain: a community-based study. *Eur J Neurol*, 2009. 16(10): p. 1138–43.
- [15] Christensen, J., M. Vestergaard, M.G. Pedersen, C.B. Pedersen, J. Olsen, and P. Sidenius, Incidence and prevalence of epilepsy in Denmark. *Epilepsy Res*, 2007. 76(1): p. 60–5.
- [16] Bielen, I., L. Cvitanovic-Sojat, B. Bergman-Markovic, M. Kosicek, M. Planjar-Prvan, L. Vuksic, G. Miketek, and P. Matek, Prevalence of epilepsy in Croatia: a populationbased survey. *Acta Neurol Scand*, 2007. 116(6): p. 361–7.
- [17] Tellez-Zenteno, J.F., L.H. Ronquillo, and S. Wiebe, Sudden unexpected death in epilepsy: evidence-based analysis of incidence and risk factors. *Epilepsy Res*, 2005. 65(1–2): p. 101
- [18] Bernard, C., *Physiopathologie des épilepsies: avancées récentes*. *Presse Med*, 2011(40): p. 256–264. . Abbott, N.J., A.A. Patabendige, D.E. Dolman, S.R. Yusof, and D.J. Begley, Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis*, 2010. 37(1): p. 13
- [19] Jump up to: a b c d e McNamara JO, Huang YZ, Leonard AS (October 2006). "Molecular signaling mechanisms underlying epileptogenesis". *Sci.*

STKE. 2006 (356):

re12. doi:10.1126/stke.3562006re12. PMID 17033045. S2CID 42882078.

- [20] Jump up to: a b c d e Armijo JA, Valdizán EM, De Las Cuevas I, Cuadrado A (2002). "Advances in the physiopathology of epileptogenesis: Molecular aspects". *Rev Neurol (in Spanish)*. 34 (5): 409–29. PMID 12040510.
- [21] Jump up to: a b c d Pitkänen, A; Engel J, Jr (April 2014). "Past and present definitions of epileptogenesis and its biomarkers". *Neurotherapeutics*. 11 (2): 231–doi:10.1007/s13311-014-0257-2. PMC 3996117. PMID 24492975.
- [22] Jump up to: a b c Goldberg, EM; Coulter, DA (May 2013). "Mechanisms of epileptogenesis: a convergence on neural circuit dysfunction". *Nature Reviews. Neuroscience*. 14 (5): 337–49. doi:10.1038/nrn3482. PMC 3982383. PMID 23595016.
- [23] Jump up to: a b c d e f g h i j Aroniadou–Anderjaska V, Fritsch B, Qashu F, Braga MF (February 2008). "Pathology and pathophysiology of the amygdala in epileptogenesis and epilepsy".
- [24] Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE Classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia*. 2017;58:512–21.
- [25] Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981;22:489–501.
- [26] Aboutkidshealth. Types de crises d'épilepsie. Disponible sur : <http://www.aboutkidshealth.ca/Fr/ResourceCentres/Epilepsy/UnderstandingEpilepsyDiagnosiss/TypesofSeizures/Pages/default.aspx>
- [27] Guerrini R, Pellacani S. Benign childhood focal epilepsies. *Epilepsia* 2012;53(Suppl. 4)

- [28] Wong M. Epilepsy is both a symptom and a disease: a proposal for a two-tiered classification system. *Epilepsia* 2011;52:1201–1203; discussion 1205–1209.
- [29] Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology* 2016;86:1834–1842.
- [30] Lennox WG. The genetics of epilepsy. *Am J Psychiatry* 1947;103:457–462. 42.
Lennox WG. The heredity of epilepsy as told by relatives and twins. *J Am Med Assoc* 1951;146:529–536.
- [31] Brunklaus A, Dorris L, Ellis R, et al. The clinical utility of an SCN1A genetic diagnosis in infantile onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:154–161.
- [32] Auvin S. Antiépileptiques. *EMC Pédiatrie*, 2013;8:1–12.
- [33] Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: An unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1000–15.
- [34] Perucca P, Jacoby A, Marson AG et al. Adverse antiepileptic drug effects in new-onset seizures: a case-control study. *Neurology*, 2011;76:273–279.
- [35] Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord*, 2014;16:409–431.
- [36] Vidal Reconnaissances. Stratégie thérapeutique chez l'enfant. Arbre décisionnel mis à jour le 24 janvier 2017
- [37] Cannabis and cannabinoïdes. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2016;38:111.
- [38] McPartland JM, et al. Are cannabidiol and $\Delta(9)$ -tetrahydro-cannabivarin negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *Br J Pharmacol* 2015;172:737.

- [39] Thiele EA, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double–blind placebo–controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;391:1085.
- [40] Cooper MS, et al. Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy Res* 2016;128:43.
- [41] Wirrell EC. Treatment of Dravet syndrome. *Can J Neurol Sci* 2016; 43(Suppl 3):S13.
- [42] Chu–Shore CJ, Thiele EA. New drugs for pediatric epilepsy. *Semin Pediatr Neurol*, 010;17:214–223. 10. Rosati A, De Masi S, Guerrini R. Antiepileptic Drug Treatment in Children with Epilepsy. *CNS Drugs*, 2015;29:847–863
- [43] N. PORTA, L. VALLEE, E. BOUTRY, S. AUVIN : Le régime cétogène et ses variants : certitudes et doutes. *Revue neurologique*,2009,165,430–439
- [44] French JA, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nabbout R et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment–resistant focal–onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST–3): a phase 3 randomised, double–blind, placebo–controlled study. *Lancet*. 2016;388:2153–6
- [45] Sperling MR, Klein P, Aboumatar S, Gelfand M, Halford JJ, Krauss GL, et al. Cenobamate (YKP3089) as adjunctive treatment for uncontrolled focal seizures in a large, phase 3, multicenter, open–label safety study. *Epilepsia*. 2020;61(6):1099–1108
- [46] Datta AN, Kroell J, Rational antiepileptic treatment in childhood, *NeuroPsychopharmacotherapy*, edited by Peter Riederer, Gerd Laux, Benoit Mulsant, Weidong Le and Toshiharu Nagatsu, 2020

[47] Adhikari A, Copping NA, Beegle J, Cameron DL, Deng P, O'Geen H et al. Functional rescue in an Angelman syndrome model following treatment with lentivector transduced hematopoietic stem cells. *Hum Mol Genet.* 2021 Apr 15:ddab104. doi: 10.1093/hmg/ddab104. Epub ahead of print

Perucca P, Perucca E. Identifying mutations in epilepsy genes: Impact on treatment selection. *Epilepsy Res.* 2019 152:1