

Traitement des épilepsies de l'enfant : anciens traitements ou nouvelles molécules ?



→ **M. MILH**
Service de Neurologie pédiatrique,
Hôpital de la Timone, MARSEILLE.

L'épilepsie est une maladie fréquente qui débute souvent dans l'enfance. En effet, la courbe d'incidence de l'épilepsie est en forme de U, avec deux pics : tôt dans l'enfance (avant 4 ans) et à la fin de la vie. Il s'agit d'une maladie très hétérogène en termes de présentation clinique et de pronostic... Cette hétérogénéité est sous-tendue, en particulier, par une hétérogénéité des causes.

La ligue internationale contre l'épilepsie distingue actuellement quatre grandes causes à cette maladie :

- les causes génétiques, qui sont les plus fréquentes ;
- les causes structurales, qui sont liées à une anomalie acquise ou constitutionnelle du cortex cérébral ;

- les causes métaboliques ;
- les causes inconnues.

Certaines épilepsies ont probablement une cause inflammatoire.

Qui traiter ?

La mise en route d'un traitement pré-suppose que le diagnostic d'épilepsie soit posé. On peut poser le diagnostic d'épilepsie dans trois situations distinctes :

- la survenue de deux crises spontanées, non provoquées ;
- la survenue d'une crise d'épilepsie, dont le bilan va mettre en évidence une cause qui permettra d'évoquer un risque élevé de récurrence. Par exemple une crise d'épilepsie focale survenant chez un enfant porteur d'une polymicrogyrie ;
- la survenue d'une crise pour laquelle le bilan permet de poser un diagnostic de syndrome épileptique. Par exemple une crise généralisée tonico-clonique chez un adolescent, dont l'électroencéphalographie (EEG) retrouve des pointes-ondes généralisées, doit faire porter le diagnostic d'épilepsie généralisée idiopathique.

Comment traiter ?

Le traitement d'une épilepsie débutante dépend essentiellement du syndrome épileptique qu'on évoque ou qu'on confirme, et parfois de la cause de l'épilepsie. La mise en place d'un traitement est rarement urgente ; elle

nécessite toujours une consultation dédiée, d'annonce, une éducation thérapeutique, une explication sur la durée du traitement et son efficacité attendue, ainsi qu'une explication des effets secondaires à redouter et des objectifs du traitement en termes d'efficacité et de tolérance.

La règle générale, lors de la mise en place d'un traitement, est de choisir celui qui a le plus de chance de contrôler l'épilepsie, qui est le mieux toléré ; et, chez l'enfant, celui pour lequel le recul est important. Dans quelques situations, les données scientifiques permettent de faire des recommandations "evidence-based" :

1. Épilepsie absence de l'enfant : préférer l'éthosuximide en première intention

Cette étude (Glauser *et al. NEJM*), parue en 2011, a démontré que cette molécule avait le meilleur rapport efficacité/tolérance. L'épilepsie absence de l'enfant débute vers 4-6 ans, se traduit par des ruptures de contact brèves, pluriquotidiennes, favorisées par l'hyperpnée. En général, ces ruptures sont isolées ou associées à quelques secousses des sourcils et des mouvements automatiques des mains. Si les absences sont le premier type de crise, 20 % au moins des enfants feront également des crises généralisées tonico-cloniques dans leur suivi. En règle, cette épilepsie guérit spontanément vers 8 ans, mais il faut garder à l'esprit que 30 % des patients garderont une épilepsie à vie, sous

MISES AU POINT INTERACTIVES

forme d'épilepsie généralisée idiopathique.

2. Épilepsie à pointes centrotemporales (EPR ou EPCT)

Il s'agit de la forme la plus fréquente d'épilepsie chez l'enfant d'âge scolaire. Elle représente 20 % au moins des épilepsies de l'enfant. Les crises sont nocturnes, en début ou fin de nuit, et intéressent la face au premier chef: bruits de gorge en rapport avec une atteinte du pharynx, clonies des lèvres, clonies palpébrales pouvant également gagner un membre supérieur. En post-critique, on retrouve un bavage important, une impossibilité de parler liée à la paralysie pharyngée post-critique. La rupture de contact est inconstante, surtout après 6 ans. L'examen neurologique est normal au décours de la crise, ainsi que le développement antérieur de l'enfant. L'EEG retrouve – le plus souvent au sommeil – des pointes amples, d'allure triphasique, dans les régions centrales et temporales, uni- ou bilatérales, souvent en bouffées. Les pointes peuvent être nombreuses sans que cela ne grève le pronostic. Dans les formes typiques, aucun examen d'imagerie n'est nécessaire. Il s'agit d'une épilepsie d'origine génétique.

La règle est de ne pas traiter les enfants, car la plupart feront moins de cinq crises dans leur vie, toujours nocturnes, donc jamais à l'école, avec un risque nul de complication. Certains enfants font beaucoup de crises, faisant discuter un traitement. La règle est de favoriser une monothérapie avec une molécule éprouvée, parfaitement tolérée compte tenu du caractère bénin de l'épilepsie. Actuellement, les molécules les plus utilisées sont l'éthosuximide, le valproate de sodium, le clobazam et la carbamazépine. Il s'agit d'une épilepsie bénigne, qui peut être parfois aggravée par les traitements. Il convient donc de ne pas insister avec une molécule en cas d'inefficacité ou de mauvaise tolérance.

Par ailleurs, il est important de ne pas traiter les patients en fonction des anomalies EEG, mais des crises.

3. Épilepsies focales non idiopathiques

Il s'agit d'épilepsies en rapport avec une malformation corticale, une lésion acquise... Les crises débutent à n'importe quel âge et sont stéréotypées. L'EEG montre un foyer d'anomalies qui n'évoquent pas une cause génétique. Sans traitement, les crises seront de plus en plus fréquentes avec un risque de crise prolongée, d'autant plus que le début est précoce dans la vie. Deux molécules ont fait la preuve de leur efficacité chez l'enfant: la carbamazépine et la phénytoïne. La première molécule est bien mieux tolérée que la seconde, et devrait être prescrite en première intention. Là encore, compte tenu de l'impact cognitif des traitements, la monothérapie doit être la règle. En cas de persistance des crises malgré une monothérapie bien conduite, la question d'une chirurgie de l'épilepsie doit être posée, et l'enfant doit être adressé à un centre spécialisé dans cet objectif.

4. Le syndrome de West

Il s'agit d'une épilepsie sévère du nourrisson, qui se traduit par des spasmes épileptiques: contraction brutale de 1-3 secondes de la musculature proximale, responsable d'une abduction/élévation des membres supérieurs et d'une flexion des membres inférieurs, en salves de 10 à 40 épisodes, surtout au réveil. L'EEG retrouve un tracé très anormal, hypersrythmique, même entre les spasmes. Classiquement, le diagnostic est porté devant l'association de spasmes, d'un EEG hypersrythmique et d'une régression psychomotrice. Cette dernière n'est heureusement pas toujours évidente au début de la maladie. Le traitement de première intention est le Sabril, mais le plus efficace est le Synacthène retard, en injections

intramusculaires. Cette épilepsie étant sévère, il est important de ne pas perdre de temps et de prendre en charge ces patients en urgence pour mener le bilan étiologique et le traitement de front.

5. Autres traitements de l'épilepsie

>>> **La chirurgie de l'épilepsie.** C'est le traitement le plus efficace de l'épilepsie focale pharmacorésistante. Le bilan doit être pratiqué dans un centre spécialisé dans la chirurgie de l'épilepsie de l'enfant. Actuellement, 50 % des enfants opérés sont guéris et plus de 75 % sont nettement améliorés.

>>> **La stimulation du nerf vague.** Cette technique chirurgicale vise à implanter un stimulateur de la branche récurrente du vague. Si 30 à 40 % des enfants sont répondeurs (50 % de baisse de la fréquence des crises), moins de 10 % sont libres de crise grâce à cette technique, laquelle est indiquée seulement en cas d'échec ou d'impossibilité de traiter chirurgicalement une épilepsie.

>>> **Le régime cétoène** est, là aussi, indiqué et mis en place par une structure spécialisée dans la prise en charge des épilepsies sévères. 40 % des patients sont améliorés et environ 10 % sont guéris grâce au régime. Cependant, ce régime, qui vise à apporter l'essentiel des calories sous forme de lipides, est contraignant et impacte de manière significative la qualité de vie des patients.

Conclusion

Malgré la mise récente sur le marché de nombreux traitements antiépileptiques, les modalités de prise en charge de la majorité des épilepsies de l'enfant s'appuient essentiellement sur des molécules anciennes et éprouvées en termes d'efficacité et de tolérance: éthosuximide pour l'épilepsie absence de l'enfant, abstention pour les EPCT,

carbamazépine pour les épilepsies focales non idiopathiques.

Le valproate de sodium, qui est un excellent antiépileptique dans les épilepsies généralisées, est toxique sur le cerveau fœtal et ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, ou en âge de procréer. Pour cette raison, l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) recommande de ne plus le prescrire en

première intention chez tout patient féminin, quel que soit son âge. Environ un tiers des épilepsies sont pharmacorésistantes. Dans ce cas, il convient d'adresser les patients dans un centre spécialisé pour discuter de l'acuité du diagnostic posé, l'éventuel rôle aggravant des antiépileptiques et la mise en place d'autres traitements : chirurgie pour les épilepsies focales et certaines épilepsies généralisées, stimulateur du nerf vague, régime cétogène...

L'objectif le plus important dans la prise en charge d'un enfant épileptique est de ne pas l'aggraver et de tout faire pour qu'il reste bien inséré dans la société.

Conflits d'intérêts : le Pr Milh a reçu des émoluments des sociétés Cyberonics, Shire et Novartis, pour participation à des conseils scientifiques ou à des symposiums.