

Traitement anticomitial chez l'enfant

Trileptal®? - Lamictal®? - Embarras du choix? - Sans importance?

Die deutsche Fassung dieses Artikels ist in der Paediatrica erschienen (Vol. 14 Nr. 2 2003, S. 29-34)

Avec une prévalence de 0,5 à 1 %, l'épilepsie fait partie, après l'asthme bronchique, des maladies chroniques les plus fréquentes de l'enfant. Même si un traitement médicamenteux de longue durée n'est pas toujours indiqué, il n'en reste pas moins que la majorité des enfants nouvellement diagnostiqués ont besoin d'un traitement anticomitial sur plusieurs années. Ce traitement est efficace chez environ 80 % des enfants souffrant d'épilepsie idiopathique, mais seulement chez 60 à 70 % des enfants souffrant d'épilepsie symptomatique. Plusieurs syndromes épileptiques de l'enfant ont un bon pronostic; en raison de la fréquence élevée des épilepsies bénignes, qui font partie des épilepsies idiopathiques liées à l'âge, environ 2/3 des enfants seront guéris de leur épilepsie à l'âge de l'adolescence.

Au cours de ces dernières années, plusieurs substances anticonvulsivantes nouvelles ont été introduites. Les pédiatres n'ont pas encore eu le temps de se familiariser avec les indications, l'efficacité, la pharmacocinétique et les possibles effets secondaires. L'enfant épileptique se présentera au cabinet du pédiatre après l'introduction d'un traitement par l'épileptologue spécialisé, qui soulèvera toute une série de questions et de problèmes sur les modalités de la prise, les examens de laboratoire, le contrôle du taux sanguin, les éventuels effets secondaires, ou les interactions. Nous aimerions de ce fait résumer ici les règles générales d'un traitement anticomitial à long terme et évoquer les caractéristiques des médicaments les plus utilisés à l'heure actuelle.

Indications thérapeutiques

En principe, l'indication du traitement médicamenteux est posée lorsque

- l'évolution naturelle de la maladie risque de porter atteinte à la santé du patient (p. ex. en cas de blessure lors d'une crise, en raison des complications neuropsychologiques de crises répétées ou prolongées, ou en cas de détérioration cognitive par une activité épileptique subclinique, observée à l'EEG) et
- si le traitement médicamenteux permet d'améliorer de façon significative l'évolution naturelle de l'épilepsie et
- si le risque du traitement médicamenteux est inférieur à celui de l'évolution naturelle de l'épilepsie.

Plusieurs facteurs doivent être évalués avant de poser l'indication thérapeutique. Certains sont **spécifiques à l'épilepsie** (p. ex. l'étiologie, le risque de récurrence, les facteurs de provocation, les crises essentiellement nocturnes, le risque de blessure, le risque d'état de mal épileptique, la durée du traitement, le pronostic), d'autres sont **spécifiques aux patients** (p. ex. l'âge de l'enfant, l'étiologie d'une épilepsie symptomatique, les maladies associées, le développement, la situation scolaire, la famille, les sports, les loisirs).

Pour certaines épilepsies bénignes idiopathiques il est de ce fait possible, après avoir évalué ces différents facteurs, de renoncer à une médication à long terme (p. ex. pour l'épilepsie bénigne à pointes centro-temporales [épilepsie rolandique], pour l'épilepsie bénigne du jeune enfant à paroxysmes occipitaux [syndrome de Panayiotopoulos] ou lors d'épilepsie ré-

Tableau 1:

Liste des benzodiazépines utilisées pour le traitement aigu de la crise épileptique ou pour un traitement préventif de brève durée

Substance	Préparation	Dosage
Diazépam rectal	Diazepam Desitin®, rectal tubes 5, 10 mg Stesolid microclystères®, 5, 10 mg	< 20 kg : 5 mg > 20 kg : 10 mg
Diazépam oral	Psychopax® gttes (1 ml=30 gttes=10 mg) Valiquid®, gttes (1 ml=30 gttes=10mg)	0.75-1 mg/kg/j en 3 doses
Lorazépam oral	Temesta-Expidet® 1 mg, 2,5 mg	0.1 mg/kg/j
Lorazépam I.V.	Temesta® ampoules 1 ml = 4 mg	0.1 mg/kg/j I.V.
Clonazépam I.V.	Rivotril® ampoules 1 ml = 1 mg	0.02 mg/kg/j I.V.
Clobazam oral	Urbanyl® comprimés 10 mg	0.5-1 mg/kg/j en 3 doses

flexe, si les facteurs provocants peuvent être évités [p. ex. pour certaines crises induites par des stimuli lumineux]).

Si, à la suite d'un premier épisode, la classification du type de convulsion et du syndrome épileptique, et de ce fait le pronostic, n'ont pas pu être déterminés, il est probablement judicieux d'observer l'enfant sans traitement continu, mais avec un médicament d'urgence disponible («never treat a single seizure»). Parents et enfant doivent être, dans cette situation, instruits des précautions à prendre afin d'éviter tout risque d'accident (p. ex. interdiction de la natation sans surveillance, de sports avec risque de chute, éventuellement accompagnement sur le chemin de l'école). Le risque de récurrence à la suite d'un premier épisode de convulsion non provoquée est le plus élevé dans les trois premiers mois; ainsi, les mesures de précaution peuvent, dans la majorité des cas, être allégées par la suite. En cas de récurrence, et dans certains cas pour un traitement préventif de brève durée, les benzodiazépines énumérées dans le *tableau 1* peuvent être utilisées.

Une fois la décision de traitement à long terme prise, en raison de répétition des crises, ce sont des **facteurs médicamenteux** qui doivent être pris en considération. Il s'agit de l'efficacité de la substance (aussi bien en ce qui concerne la suppression des crises que l'amélioration de l'activité paroxystique à l'EEG, possible-ment délétère), des éventuels effets secondaires, du risque de troubles neuropsychologiques, des formes galéniques disponibles, de la fourchette thérapeuti-

que, des possibles effets tératogènes ainsi que du prix.

La prise d'une décision de traitement à long terme nécessite de ce fait des connaissances approfondies sur la situation de l'enfant, la maladie épileptique et son évolution, l'efficacité et les effets secondaires du médicament. Il est nécessaire d'évaluer d'une part les effets bénéfiques, d'autre part les possibles risques, le but thérapeutique étant non seulement le contrôle des convulsions, mais également une qualité de vie optimale pour l'enfant.

Les médicaments

1. Carbamazépine / Oxcarbazépine

Le médicament de choix pour le traitement des crises partielles et des crises partielles secondairement généralisées reste la carbamazépine. Des formes retard existent sur le marché, dont certaines sont sécables ou peuvent être diluées dans l'eau. Il s'agit du Tégrétol CR® et du Timonil retard®. Le dosage moyen est de 15-20 mg/kg/j en deux doses. L'augmentation trop rapide des doses initiales (ou une intolérance à l'époxide) provoque des effets secondaires transitoires tels que vertiges, céphalées, diplopie, troubles gastrointestinaux. Environ 1 % des enfants présentent un exanthème allergique, qui ne nécessite cependant pas obligatoirement l'arrêt de la médication. En raison de l'induction enzymatique hépatique de la carbamazépine, les interactions médicamenteuses sont importantes. Certaines substances seront plus rapidement éliminées (p. ex. les hormones d'un traitement anticonceptionnel!).

Les contrôles de laboratoire montrent parfois une légère neutropénie, une légère hyponatrémie, rarement une thrombopénie. La fourchette thérapeutique se situe entre 16 et 50 µmol/l, tolérance et efficacité variant d'une personne à l'autre. En cas de surdosage, les patients présentent des troubles neuropsychologiques tels que fatigue, céphalées, diplopie, strabisme, ataxie. Le risque tératogène est légèrement augmenté en cas de grossesse sous carbamazépine, tout particulièrement pour les défauts du tube neural.

L'oxcarbazépine est considérée comme la «grande sœur» de la carbamazépine (son prix est nettement plus élevé). Introduite pour le traitement des épilepsies de l'enfant depuis quelques années sous le nom de Trileptal®, son efficacité est identique à celle de la carbamazépine, mais elle paraît légèrement mieux tolérée et l'induction enzymatique est moindre. Il est possible de passer de la carbamazépine à l'oxcarbazépine du jour au lendemain. Les doses usuelles sont 1,5 à 2 fois plus élevées que celles de la carbamazépine, allant jusqu'à 30-40 mg/kg/j, en deux doses. L'effet secondaire le plus important est l'hyponatrémie, qui peut être sévère. Des valeurs de sodium inférieures à 125 mmol/l, retrouvées chez environ 3 % des patients, obligent à changer la médication.

2. Valproate

Le valproate est connu depuis plusieurs décennies comme médicament à large spectre agissant aussi bien sur les crises généralisées que sur les crises partielles. Il est commercialisé sous le nom de Con-

vulex®, Depakine®, ou Orfiril®, sous forme retard, et considéré comme le médicament de premier choix. Le dosage habituel se situe entre 15 et 20 mg/kg/j, mais la dose peut être, si nécessaire, augmentée progressivement jusqu'à 50 mg/kg/j. Le taux sanguin thérapeutique se situe entre 170 et 700 µmol/l.

Le valproate n'a que peu d'effets secondaires. Cependant, il peut provoquer une perte exagérée des cheveux (la biotine est efficace contre cet effet secondaire). Un tremblement fin des mains est observé, tout particulièrement chez les enfants présentant des troubles de la motricité fine; cet effet secondaire est dose-dépendant.

Une coagulopathie, également dose-dépendante, est parfois observée; les tests de laboratoire montrent une prolongation du PTT, une légère thrombopénie, une hypofibrinogénémie, une diminution des antigènes associés au facteur VIII (en analogie au facteur de von Willebrand); il convient d'éviter une comédication avec l'acide acétylosalicylique et/ou d'autres facteurs inhibant l'agrégation plaquettaire. Chirurghiens et anesthésistes doivent être avertis de la diathèse hémorragique; en cas d'intervention élective, il est recommandé de contrôler les paramètres de laboratoire et, en cas d'anomalie, de donner du DDAVP (p. ex. Minirin) afin de diminuer le risque d'hémorragie. Dans certains cas, le port d'un certificat médical est conseillé.

Très rarement, le valproate provoque une hépato-encéphalopathie similaire au syn-

drome de Reye, qui se manifeste au cours des premières semaines de traitement et dont les symptômes sont l'asthénie, le coma, les vomissements, les douleurs abdominales, une augmentation de la fréquence des crises. Sans traitement, cette complication peut être létale. Le risque est plus élevé chez les enfants de moins de 2 ans avec retard du développement psychomoteur, maladie épileptique d'origine indéterminée, et sous polythérapie (tout particulièrement en association avec le phénobarbital). Le traitement de valproate est contre-indiqué lors de maladie hépatique pré-existante ou en cas de trouble de l'oxydation des acides gras. Le contrôle des fonctions hépatiques ne permet pas de prévenir cette complication. Il n'est donc pas justifié de contrôler régulièrement ces valeurs. Il est cependant indiqué d'informer les parents ou les personnes à charge de l'enfant sur la symptomatologie et de leur demander de contacter le médecin traitant en cas de signes suspects le plus rapidement possible.

Le valproate augmente l'appétit, la prise pondérale est particulièrement mal vue par les adolescentes. Il ne diminue pas l'efficacité du traitement anticonceptionnel hormonal, mais il a également un effet tératogène (défaut du tube neural).

3. Lamotrigine

La lamotrigine vient en deuxième ligne, après carbamazépine et valproate. Cette substance (Lamictal®), est efficace aussi bien contre les crises généralisées idiopathiques que les crises partielles. Elle est en général très bien tolérée et n'a que très

peu d'effets secondaires. Le seul effet secondaire significatif est un érythème allergique survenant au cours de l'introduction du Lamictal, tout particulièrement chez les patients sous traitement de valproate. Le risque peut être diminué par une augmentation très lentement progressive, toutes les deux semaines («start low, go slow»).

En monothérapie, le dosage initial recommandé est de 0,3 mg/kg/j en deux doses. Ce dosage sera augmenté toutes les deux semaines jusqu'à 2 mg/kg/j (max. 8 mg/kg/j). Des doses plus élevées n'apporteront probablement aucune amélioration. En cas de traitement combiné avec valproate, la dose initiale doit être de 0,15 mg/kg/j, elle sera augmentée toutes les deux semaines jusqu'à 1 mg/kg/j (max. 5 mg/kg/j). En cas de combinaison avec une substance inductrice enzymatique, la dose initiale peut être portée à 1-2 mg/kg/j et augmentée progressivement jusqu'à 10-15/mg/kg/j. La lente phase de titration de la lamotrigine rend parfois nécessaire la comédication transitoire avec une benzodiazépine (p. ex. clobazam), afin d'éviter des convulsions jusqu'à ce que la dose d'entretien de Lamictal, soit atteinte.

Les rares effets secondaires sont dose-dépendants et consistent en diplopie, céphalées, vertiges, tremblement ou ataxie. Aucun examen de laboratoire ni du taux sanguin n'est nécessaire.

4. Sultiam

Le sultiam (Ospolot®), inhibiteur de la carboanhydrase, est le médicament le plus efficace pour le traitement de l'épilepsie

bénigne à pointes centro-temporales (épilepsie rolandique), syndrome épileptique le plus fréquent chez l'enfant. Le dosage recommandé est de 5-7 mg/kg/j en trois doses. Il n'a pas d'effets secondaires d'importance. La formule sanguine et les électrolytes doivent cependant être contrôlés une fois que le patient est sous dose d'entretien. Le sultiam est également efficace pour d'autres syndromes épileptiques idiopathiques, mais également pour les crises partielles symptomatiques, pour lesquelles cependant les doses doivent être plus élevées. Le sultiam sera ré-introduit en Suisse par Swissmedic ces prochaines semaines.

5. Ethosuximide

Cette substance (Suxinutin® ou Pétinimid®) est utilisée pour le traitement de l'épilepsie-absences, tout particulièrement chez les patients qui n'ont pas répondu au traitement de valproate. Les doses recommandées sont de 20-30 mg/kg/j en trois doses. La fourchette thérapeutique se situe entre 280 et 700 µmol/l. Les troubles neuropsychologiques sont l'effet secondaire le plus fréquemment observé.

6. Topiramate

Un des médicaments introduits récemment est le topiramate (Topamax®). Il est admis aussi bien en tant que médication « add-on » qu'en monothérapie dès l'âge de 2 ans, et indiqué aussi bien pour le traitement des crises généralisées que des crises partielles. Son efficacité est comparable à celle des médicaments de premier choix. Le dosage initial est de

0,5-1 mg/kg/j en deux doses, à augmenter progressivement de semaine en semaine jusqu'à 10 mg/kg/j en fonction du résultat clinique. Des examens de laboratoire ou des contrôles du taux sanguin ne sont pas nécessaires. Des doses élevées peuvent provoquer des troubles neuropsychologiques tels que troubles de la concentration, fatigue et troubles articulaires. Un autre effet secondaire cliniquement significatif est l'inappétence avec perte de poids. Son efficacité a été démontrée dans le traitement du syndrome de West (spasmes infantiles); pour cette indication, des doses plus élevées peuvent être nécessaires. Le topiramate semble avoir un effet neuroprotecteur, ainsi qu'une efficacité spécifique dans le traitement des convulsions du nouveau-né.

7. Lévétiracétam

Le lévétiracétam (Kepra®) est le dernier arrivé sur le marché des médicaments anticonvulsivants. Chez l'adulte, il agit aussi bien sur les crises généralisées que sur les crises partielles, et a démontré une très bonne tolérance. Alors que chez l'adulte, il n'est pas nécessaire d'augmenter progressivement le dosage, ceci est nécessaire chez l'enfant, car des troubles neuropsychologiques ont été observés. Il semble que le lévétiracétam ait le même large spectre d'activité anticomitiale que le topiramate et la lamotrigine. Le dosage recommandé se situe entre 20 et 50 mg/kg/j en deux doses. Il n'y a pas d'indication à pratiquer des examens de laboratoire ou des contrôles du taux sanguin.

8. Vigabatrin

Suite à l'observation de rétrécissements du champ visuel dus à une toxicité au niveau de la rétine, les indications du vigabatrin (Sabril®) sont limitées au traitement du syndrome de West, aux crises partielles de la sclérose tubéreuse de Bourneville et aux crises partielles réfractaires aux traitements traditionnels, par exemple celles qui accompagnent les dysplasies corticales. Le dosage habituel est de 40-70 mg/kg/j en deux doses. Aucun examen de laboratoire ni contrôle du taux sanguin n'est nécessaire.

Evaluation des nouveaux médicaments anticonvulsivants

Les nouveaux médicaments anticonvulsivants tels que oxcarbazépine, lamotrigine, topiramate et lévétiracétam se signalent tous par un large spectre d'efficacité, une bonne tolérance et une toxicité faible. De ce fait, il n'est pas nécessaire de pratiquer de routine des examens de laboratoire ni des taux sanguins. Ces médicaments partagent également un prix bien plus élevé que celui des médicaments plus anciens, augmentant les frais de traitement d'un facteur 10 à 20. Les connaissances quant à leur tératogénicité sont encore pauvres. Etant donné que toute nouvelle substance est d'abord introduite pour le traitement « add-on » d'épilepsies réfractaires, l'expérience avec le traitement des formes plus fréquentes d'épilepsie et des épilepsies dont le pronostic est meilleur, n'est acquise que dans un deuxième temps. Il n'y a pour le moment que peu d'études comparant l'efficacité des nouvelles substances avec celle des traitements tradi-

tionnels. Il semble cependant que les nouvelles substances n'aient pas une efficacité plus élevée, mais qu'elles aient en règle générale des effets secondaires moins importants et une meilleure tolérance. Les troubles neuropsychologiques observés en polythérapie sont plus rares en monothérapie.

Examens de laboratoire et contrôle des taux sanguins («drug monitoring»)

Les contrôles des taux sanguins ne doivent pas être pratiqués de routine sans question clinique précise. Ils sont indiqués pour carbamazépine, valproate ou éthosuximide après introduction du traitement. Le taux le plus bas est mesuré le matin avant la prise du médicament et associé aux examens de laboratoire appropriés. Un contrôle du taux sanguin peut être également indiqué en cas de réapparition des crises, en cas de suspicion de mauvaise compliance, chez les enfants qui grandissent rapidement (p. ex. les nourrissons et les petits enfants), afin de s'assurer qu'il reste dans la fourchette thérapeutique. Il faut cependant se souvenir que le taux sanguin mesuré ne correspond pas à la fraction libre, non liée aux protéines plasmatiques, et que c'est cette dernière qui est responsable de l'efficacité clinique et des effets secondaires. Il faut éviter de réduire les doses si le taux sanguin s'avère au-dessus de la fourchette thérapeutique, mais est efficace et bien toléré et il faut également éviter d'augmenter le dosage si le taux sanguin s'avère inférieur à la fourchette thérapeutique, mais est efficace.

Traitements non médicamenteux

Les chances de voir disparaître les crises ne se sont pas beaucoup améliorées depuis l'introduction des nouveaux médicaments anticomitiaux. Le pronostic des épilepsies symptomatiques reste moins bon que celui des épilepsies idiopathiques. En cas de crises partielles symptomatiques et d'inefficacité du médicament de premier choix, même à la dose maximale tolérée, il est recommandé de passer à une autre monothérapie avec un médicament de deuxième choix. Ce n'est qu'en cas d'inefficacité de deux monothérapies qu'un traitement combiné sera prescrit.

Cependant, les chances de voir disparaître les crises après un échec de deux traitements sont inférieures à 10 %. Les chances de succès d'un **traitement chirurgical** pour ces crises partielles symptomatiques sont nettement plus élevées. En cas de pharmacorésistance (absence de contrôle des crises avec au moins deux médicaments de premier choix en monothérapie ou en polythérapie durant deux ans) il est de ce fait recommandé d'évaluer chez ces enfants les possibilités d'une chirurgie de l'épilepsie dans un des centres spécialisés. L'absence de déficits neurologiques sévères et la plasticité cérébrale font que la chirurgie est particulièrement favorable chez l'enfant.

Un autre traitement proposé en cas de pharmacorésistance est le **régime céto-gène**, qui permet d'obtenir une rémission chez environ 10 % des enfants. La mise en route du régime céto-gène et le suivi de ces

enfants sont offerts dans quelques rares centres.

La **stimulation du nerf vague** est une méthode qui n'a pas encore fait ses preuves chez l'enfant. Elle part du principe que les impulsions émises par le pace-maker avec les électrodes implantées sur le nerf vague préviennent chez certains patients la survenue et la propagation de crises épileptiques. Ce procédé reste pour le moment réservé à quelques enfants souffrant d'épilepsie sévère et réfractaire.

Conclusions

Le traitement des épilepsies de l'enfant n'est pas plus simple depuis l'arrivée des nouveaux médicaments anticonvulsivants. Le pronostic des maladies épileptiques de l'enfant n'a pas été amélioré par ces nouvelles substances. La mise en route d'un traitement de longue durée et le choix du médicament ne doivent être décidés qu'après une évaluation de cas en cas des bénéfices et des risques. La prise en charge de l'enfant épileptique nécessite une collaboration à long terme entre le pédiatre au cabinet et l'épileptologue. Elle doit toujours poursuivre deux buts, d'une part la suppression des crises, d'autre part une qualité de vie optimale pour l'enfant.

Thomas Schmitt-Mechelke, Lucerne

Traduction: Charles-Antoine Haenggeli, Genève

Adresse de l'auteur:
Dr. Th. Schmitt-Mechelke
Leitender Arzt Neuropädiatrie
Kinderspital
6000 Luzern 16

Références
Voir le texte allemand