

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université Abou Bekr Belkaid  
Tlemcen Algérie



جامعة أبي بكر بلقايد

FACULTE DE MEDECINE  
DR. B. BENZERGEB – TLEMCCEN

DEPARTEMENT DE MEDECINE

Service De Pédiatrie De L'EHS Mère Et Enfant  
TLEMCCEN

Mémoire de fin d'étude pour  
L'obtention du diplôme de docteur en médecine

**ASPECTS CLINIQUES ET  
THERAPEUTIQUE DES SYNDROMES  
EPILEPTIQUES CHEZ L'ENFANT.**

Présenté Par :

- KHATIR KAWTHER AICHA

- MEDJAHDI BOUCHRA

Encadré par : DR. KADDOUR  
Maître assistant à L'EHS Mère Et Enfant  
TLEMCCEN

Année universitaire : 2021-2022

# **Dédicaces**



***Au nom de dieu le clément le miséricordieux***

***Chers parents,***

***Cher frère,***

***Chère sœur,ette,***

***Chers grands parents,***

***Je vous remercie pour vos dons ; vos encouragements ; vos dévouements.***

***Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,  
Merci beaucoup pour tous.***



***Khatir Kawther***

# Dédicaces



*Je dédie mon travail :*

*A ma mère GEURMOUDJ LATJFA ZHOR, la source de ma force,  
mon optimisme et mon bonheur.*

*A mon chère papa MEDJAHDJ ABDELKRJM, tu t'es sacrifiée  
pour ma réussite et mon bonheur. Que dieu vous procure santé  
prospérité et bonheur.*

*A mes frères AMJNE, OUSSAMA, EBDELRAHMEN, merci pour  
l'aide.*

*A ma petite famille mon marie CHJKH BERRACHED ZOHEJR et  
ma petite princesse SERJNE.*

*Ton existence est si précieuse !*

*J'adresse mes remerciements aux personnes qui de près ou de loin  
m'ont aidé dans la réalisation de ma thèse.*

*Medjahdi Bouckra*

# Remerciements



*A monsieur le docteur A. KADDOUR. Merci d'avoir dirigé ce travail, votre compétence, votre modestie ainsi que vos conseils précieux ont contribué à la promotion de notre travail. C'était un grand plaisir de travailler avec vous. Veuillez agréer monsieur l'expression de notre profond respect.*

*Nous tenons à remercier le personnel au niveau de la polyclinique ABOUTACHFINE, merci pour votre accueil et bienveillance.*

*A tous les enseignants qui ont marqué notre parcours universitaire merci beaucoup pour tous.*

*A nos familles, pour leurs soutiens de tous les instants. Merci*

## **Résumé :**

L'épilepsie est une affection neurologique chronique avec une incidence très importante chez les enfants plus que les adultes. La survenue de cette maladie sur un cerveau en voie de développement donne une sémiologie particulière et une variété des syndromes épileptiques propres à la population pédiatrique ; ainsi que les nombreuses transformations physiologiques au cours de la croissance donne une spécificité à l'égard des aspects thérapeutiques.

Nous avons réalisé une étude prospective sur les enfants épileptiques âgés moins de 15 ans suivis à la polyclinique ABOUTACHFINE, sur une période de 04 mois allant de mars à juillet 2022 afin de décrire le profil clinique et thérapeutique des syndromes épileptiques.

Parmi les 71 enfants consultés avec une moyenne d'âge de 5,91 ans ; on a noté une légère prédominance masculine à 52%.

Les crises généralisées étaient les plus fréquentes soit 62% ; la majeure partie de la population 66% n'avait pas d'antécédents familiaux de la maladie épileptique ; tandis que l'histoire d'une asphyxie néonatale était présente chez 10% ; suivis par la méningite et les convulsions fébriles 06% pour chacune.

L'ensemble de la population 83% a bénéficié d'une monothérapie à base de valproate de sodium en premier à 72%.

Et enfin la diversité des syndromes épileptiques nécessite une compétence et une bonne démarche diagnostique afin de suivre la stratégie thérapeutique adéquate.

**Mots clés : épilepsie ; enfants ; syndrome ; antiépileptique.**

## **Summary :**

Epilepsy is a chronic neurological condition with a very high incidence in children more than adults. The occurrence of this disease on a developing brain gives a particular semiology and a variety of epileptic syndromes specific to the pediatric population; and the numerous physiological transformations during growth gives a specificity with regard to therapeutic aspects.

A prospective study of epileptic children under the age of 15 followed at the ABOUTACHFINE polyclinic was conducted over a period of 04 months from March to July 2022 to describe the clinical and therapeutic profile of epileptic syndromes.

Among the 71 children consulted with an average age of 5.91 years, 52% were slightly male. Generalized seizures were most common at 62% ; the majority of the population 66% had no familiar history of epileptic disease; while the history of neonatal asphyxia was present in 10% followed by meningitis and febrile seizures 06% each.

The entire population 83% benefited from sodium valproate monotherapy first at 72%.

Finally, the diversity of epileptic syndromes requires competence and a good diagnostic approach in order to follow the appropriate therapeutic strategy.

**Keywords : epilepsy; children; syndrome; antiepileptic.**

## Table des matières :

<b>PARTIE THEORIQUE.....</b>	
<b>INTRODUCTION :</b> .....	<b>1</b>
<b>I. DEFINITIONS :</b> .....	<b>2</b>
a) QU-EST-CE QUE L'EPILEPSIE ? (1).....	2
b) QU-EST-CQU'UNE CRISE EPILEPTIQUE ? (2) .....	2
<b>II. EPIDEMIOLOGIE :</b> .....	<b>2</b>
<b>III. CLASSIFICATIONS DES CRISES EPILEPTIQUES :(3) .....</b>	<b>3</b>
<b>IV. CLASSIFICATION ET DIAGNOSTIC SYNDROMIQUE : (4) (5) (6) (7).....</b>	<b>4</b>
<b>A. LES DIFFÉRENTES FORMES D'ÉPILEPSIES DE L'ENFANCE :</b> .....	<b>7</b>
1. Les épilepsies et les crises du nouveau-né (0-1 mois) : (8).....	7
<b>L'épilepsie partielle migrante et le syndrome d'Ohtahara :</b> .....	7
2. Les épilepsies du nourrisson (1 mois-2 ans) :.....	10
3. Les autres épilepsies de l'enfant (2-12 ans) : .....	13
4. Les autres épilepsies de l'adolescent (12-18 ans) : (14) (15).....	19
<b>B. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE : (33).....</b>	<b>20</b>
1. Éléments cliniques à rechercher et diagnostics différentiels :.....	20
a) Éléments cliniques : .....	20
b) Diagnostics différentiels :.....	20
<b>V. NEUROBIOLOGIE DE LA CRISE EPILEPTIQUE : (35) (36) (37) (38) ....</b>	<b>22</b>
<b>A. EXCITABILITE NEURONALE : (38) .....</b>	<b>24</b>
<b>B. LES MUTATIONS GENETIQUES : (35) .....</b>	<b>24</b>
<b>C. LA REPOSE INFLAMMATOIRE ET LES CONVULSIONS :</b> .....	<b>26</b>
<b>VI. PHARMACOLOGIE ET MEDICAMENTS ANTEPILEPTIQUES .....</b>	<b>27</b>
<b>A. DEFINITION : (40) .....</b>	<b>27</b>
<b>B. CLASSIFICATION :</b> .....	<b>27</b>
1. Classification chronologique : (41) .....	27
2. Classification selon la structure chimique : .....	28
3. Modes d'action : (41).....	29
a) <b>AE bloquant les canaux ioniques voltage-dépendants :</b> .....	<b>30</b>
b) <b>AE interfèrent avec la neurotransmission :</b> .....	<b>30</b>
<b>C. PARTICULARITES PHARMACOLOGIQUES DE L'ENFANT :</b> .....	<b>31</b>
1. Pharmacocinétique : (47).....	31
a) <b>L'absorption : (47) (51) .....</b>	<b>32</b>
b) <b>La distribution : (47) (51) (53) (50) .....</b>	<b>34</b>
c) <b>Le métabolisme : (47) (51) (53) (56) .....</b>	<b>35</b>
d) <b>L'élimination : (47) (50) (51).....</b>	<b>37</b>
2. Particularités pharmacodynamiques : (57).....	37
3. Pharmacovigilance : (58) (41).....	37
4. Pharmacogénétique Et Pharmacogénomique : (53) (59).....	39
<b>D. LES ANTEPILEPTIQUES DE PREMIERE GENERATION : (49) (60).....</b>	<b>40</b>
<b>E. LES ANTEPILEPTIQUES DE DEUXIEME GENERATION : (49) (60).....</b>	<b>42</b>
<b>F. LES ANTEPILEPTIQUES DE TROISIEME GENERATION : (42) (49) (60).....</b>	<b>45</b>
<b>G. EFFETS INDESIRABLES DES ANTEPILEPTIQUES : (61) .....</b>	<b>47</b>
<b>VII. THERAPIES MOLECULAIRES ET GENOSPECIFIQUES</b>	
<b>INDIVIDUALISEES : (46) .....</b>	<b>52</b>
<b>VIII. STRATEGIE THERAPEUTIQUE : .....</b>	<b>54</b>
<b>A. QUI TRAITER ?.....</b>	<b>54</b>
<b>B. CRITERES DE CHOIX D'UN ANTEPILEPTIQUE CHEZ L'ENFANT : (41) .....</b>	<b>54</b>
<b>C. OBJECTIFS DU TRAITEMENT ANTEPILEPTIQUE : .....</b>	<b>55</b>
<b>D. ARRÊT DU TRAITEMENT : (65).....</b>	<b>55</b>
<b>E. COMMENT TRAITER ? (63) .....</b>	<b>55</b>
1. Principes généraux : .....	57

2. Traitements selon le type de crises et/ou de syndrome identifié : .....	57
<b>IX. SUIVI THERAPEUTIQUE : (62).....</b>	<b>58</b>
A. INTERET DES DOSAGES PLASMATIQUES : .....	58
B. RESISTANCE AU TRAITEMENT : .....	58
<b>PARTIE PRATIQUE .....</b>	<b>59</b>
<b>MATERIELS ET METHODES :.....</b>	<b>60</b>
1. Lieu et période d'étude :.....	60
2. Type d'étude : .....	60
3. Objectifs :.....	60
4. Population d'étude : .....	60
5. Difficultés d'étude : .....	60
6. Recueilles des données : .....	60
7. Analyses des données :.....	60
<b>RESULTATS :.....</b>	<b>61</b>
1. Profil épidémiologique :.....	61
Répartition des enfants selon le sexe :.....	61
Répartition des enfants selon l'âge :.....	61
Répartition des enfants selon la scolarité : .....	62
Répartition des enfants selon la Résidence :.....	63
2. Profil clinique :.....	64
Age de la 1 <sup>ère</sup> crise :.....	64
Type de crise : .....	65
Type de syndrome : .....	66
ATCD familiale d'épilepsie : .....	67
ATCD personnels : .....	68
Les Comorbidités : .....	69
3. Profil paraclinique : .....	70
EEG : .....	70
Scanner : .....	71
IRM : .....	72
4. Profile thérapeutique : .....	73
Les médicaments indiqués : .....	73
Le type de médicament indiqué :.....	73
<b>DISCUSSION :.....</b>	<b>75</b>
<b>CONCLUSION : .....</b>	<b>82</b>
<b>X. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>83</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>89</b>

## **Liste des abréviations :**

**AE** : antiépileptique.

**ATCD** : antécédents.

**EEG** : Electroencéphalogramme.

**EE** : encéphalopathie épileptique.

**ILAE** : l'International League Against Epilepsy.

**IRM** : Imagerie par résonance magnétique.

**LICE** : Ligue Internationale Contre l'Epilepsie.

**Sd** : syndrome.

**SD** : syndrome de DRAVET.

**SP** : syndrome de PANAYIOTOPOULOS.

**TRT** : traitement.



## **Liste des figures :**

FIGURE 1 : NIVEAUX DE LA CLASSIFICATION DES CRISES EPILEPTIQUE ET DES EPILEPSIES .....	3
FIGURE 2:SCHEMA DE CLASSIFICATION DES CRISES ET DES EPILEPSIES SELON LA LICE 2017 .....	3
FIGURE 4:CATEGORIE D'AGE .....	7
FIGURE 5:EEG SD OHTHARA.....	8
FIGURE 6:EEG MONTRANT UN TRACE HYPARYTHMIQUE.....	11
FIGURE 7:EEG MONTRANT DES POINTES MULTIFOCALES .....	11
FIGURE 8:IRM DE DIFFERENTES LESIONS DONNANT DES SPASMES INFANTILES (20).....	12
FIGURE 9:EEG SD DE DRAVET .....	12
FIGURE 10:EEG EPILEPSIE ROLANDIQUE .....	14
FIGURE 11: ENREGISTREMENT ICTAL CHEZ UN GARÇON DE 5 ANS ATTEINT DE SP. ....	15
FIGURE 12:PRINCIPALES DIFFERENCES ENTRE LES CRISES OCCIPITALES ET LA MIGRAINE. ....	16
FIGURE 13:EEG EPILEPSIE ABSENCE DE L'ENFANT. ....	17
FIGURE 14: EXEMPLE VISUEL DU CONNECTOME DANS LE CERVEAU SAIN (A) PAR RAPPORT AU CERVEAU EPILEPTIQUE (B) (36) .....	22
FIGURE 15:LES PHASES DU POTENTIEL D'ACTION (39) .....	23
FIGURE 16:REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES CHANGEMENTS DE MATURATION DANS LA FONCTION DES RECEPTEURS DU GLUTAMATE ET DU GABA DANS (37). ....	24
FIGURE 17:EXEMPLES SELECTIONNES DE MECANISMES EPILEPTIQUES DANS LESQUELS LE CONCEPT D'EQUILIBRE E/I PEUT NE PAS ETRE IMMEDIATEMENT APPLICABLE. ....	25
FIGURE 18:STRUCTURES CHIMIQUES DES ANTIEPILEPTIQUE (44). ....	28
FIGURE 19:MEDICAMENTS ANTIEPILEPTIQUES NEUROTRANSMETTEURS EXCITATEURS/INHIBITEURS (46). ....	30
FIGURE 20:ETAPES DANS LA PHARMACOCINETIQUE D'UN MEDICAMENT (48). ....	31
FIGURE 21:PROFILS PHARMACOCINETIQUES A LIBERATION IMMEDIATE VERSUS A LIBERATION PROLONGEE (53). ....	33
FIGURE 22:MODIFICATIONS DE LA COMPOSITION DU CORPS AU COURS DE LA CROISSANCE (54).....	34
FIGURE 23: PHARMACOCINETIQUE (53).....	35
FIGURE 24:TYPES DE VARIATIONS GENETIQUES HEREDITAIRES ET AUTRES POUVANT AFFECTER LA REPONSE AU TRAITEMENT (59).....	39
FIGURE 25:UN EXEMPLE DE L'EFFET DU DESEQUILIBRE DE LIAISON SUR LES TESTS GENETIQUES (59). ....	39
FIGURE 26:CRITERES DE CHOIX D'UN ANTIEPILEPTIQUE CHEZ L'ENFANT (41).....	54
FIGURE 27:PRISE EN CHARGE INITIAL DE L'EPILEPSIE DE L'ENFANT (66). ....	56
FIGURE 28:INDICATION DES MEDICAMENTS AE EN FONCTION DU DIAGNOSTIC ELECTRO-CLINIQUE DES CRISES D'EPILEPSIE, DU SYNDROME EPILEPTIQUE, DE L'AGE ET DU SEXE DU PATIENT (65). .....	57
FIGURE 29:REPARTITION DES ENFANTS SELON LE SEXE.....	61

<b>FIGURE 30:REPRESENTATION DES ENFANTS SELON LES TRANCHES D'AGE.....</b>	<b>62</b>
<b>FIGURE 31:REPARTITION DES ENFANTS SELON LA SCOLARITE.....</b>	<b>62</b>
<b>FIGURE 32:REPARTITION D'ENFANT D'AGE SCOLAIRE.....</b>	<b>63</b>
<b>FIGURE 33:REPRESENTATION DE LA DISTRIBUTION DES HABITANTS DE TLEMCCEN.....</b>	<b>64</b>
<b>FIGURE 34: REPRESENTATION DE L'AGE DE LA 1ERE CRISE. ....</b>	<b>65</b>
<b>FIGURE 35:REPARTITION DES ENFANTS SELON LE TYPE DE CRISE. ....</b>	<b>65</b>
<b>FIGURE 36:REPARTITION DES ENFANTS SELON LE TYPE D'EPILEPSIE.....</b>	<b>66</b>
<b>FIGURE 37:REPARTITION DES ENFANTS SELON LE TYPE DE SYNDROME. ....</b>	<b>66</b>
<b>FIGURE 38:REPARTITION DES ENFANTS SELON L'EXISTENCE D'ATCD FAMILIALE D'EPILEPSIE. ....</b>	<b>67</b>
<b>FIGURE 39:REPRESENTATION DU DEGRE DE LA PARENTE. ....</b>	<b>67</b>
<b>FIGURE 40:REPARTITION DES ENFANTS SELON L'EXISTENCE D'ATCD PERSONNELS. ....</b>	<b>68</b>
<b>FIGURE 41:REPARTITION DES ENFANTS SELON LE TYPE D'ATCD PERSONNEL.....</b>	<b>69</b>
<b>FIGURE 42:REPARTITION DES ENFANTS SELON LES COMORBIDITES. ....</b>	<b>70</b>
<b>FIGURE 43:REPRESENTATION SELON LA PRATIQUE DE L'EXAMEN EEG. ....</b>	<b>70</b>
<b>FIGURE 44: REPRESENTATION DU RESULTAT DE L'EEG.....</b>	<b>71</b>
<b>FIGURE 45:REPARTITION DES ENFANTS SELON LE RESULTAT DU SCANNER.....</b>	<b>71</b>
<b>FIGURE 46:REPRESENTATION SELON LA DEMANDE DE L'EXAMEN IRM.....</b>	<b>72</b>
<b>FIGURE 47:REPARTITION DES ENFANTS SELON LE RESULTAT DE L'IRM. ....</b>	<b>72</b>
<b>FIGURE 48:REPARTITION DES ENFANTS SELON LE TRAITEMENT INDIQUE.....</b>	<b>73</b>
<b>FIGURE 49:REPARTITION SELON LE TYPE DE MEDICAMENT INDIQUE EN MONOTHERAPIE.....</b>	<b>74</b>
<b>FIGURE 50:REPRESENTATION SELON L'ASSOCIATION MEDICAMENTEUSE. ....</b>	<b>74</b>

## **Liste des tableaux :**

<b>TABLEAU 1:EXEMPLES D'ÉPILEPSIES/SYNDROMES ÉPILEPTIQUES PÉDIATRIQUES ET APPORT DES TESTS GÉNÉTIQUE (4).</b> .....	5
<b>TABLEAU 2:ORGANISATION ET CLASSIFICATION DES SYNDROMES ÉPILEPTIQUES SELON ILAE 2010 (76).</b> .....	6
<b>TABLEAU 3: DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS CLASSES EN FONCTION DE L'ÂGE. (34) ...</b>	21
<b>TABLEAU 4: EXEMPLES DE GÈNES DANS LES TROUBLES NEURODÉVELOPPEMENTAUX AVEC ÉPILEPSIE QUI N'ONT PAS DE DÉSÉQUILIBRE E/I SIMPLE OU DIRECT COMME MÉCANISME D'ACTION (35) .....</b>	26
<b>TABLEAU 5: LES DIFFÉRENTES GÉNÉRATIONS D'ANTIÉPILEPTIQUES UTILISÉS EN PÉDIATRIE (42) .</b>	27
<b>TABLEAU 6: CLASSIFICATION CHIMIQUE DES ANTIÉPILEPTIQUES (45).</b> .....	28
<b>TABLEAU 7: PARTICULARITÉ DE L'ABSORPTION PER ORALE CHEZ L'ENFANT (52).</b> .....	33
<b>TABLEAU 8: VOLUME DE DISTRIBUTION DES ANTIÉPILEPTIQUES (55).</b> .....	35
<b>TABLEAU 9: MÉTABOLISME ET ÉLIMINATION DES ANTIÉPILEPTIQUES (55).</b> .....	36
<b>TABLEAU 10: LES NOUVEAUX ANTIÉPILEPTIQUES AUTORISÉS CHEZ L'ENFANT (41).</b> .....	38
<b>TABLEAU 11:SYNTHÈSE DES ANTIÉPILEPTIQUES (60) (62).</b> .....	48
<b>TABLEAU 12:TRAITEMENT GÉNOSPECIFIQUES DES ÉPILEPSIES (46).</b> .....	53
<b>TABLEAU 13:SEXE DES ENFANTS.....</b>	61
<b>TABLEAU 14:ÂGE DES ENFANTS.....</b>	61
<b>TABLEAU 15: SCOLARITÉ .....</b>	62
<b>TABLEAU 16: RÉPARTITION DES ENFANTS SELON L'HABITAT.</b> .....	63
<b>TABLEAU 17:RÉPARTITION DES HABITANTS DE TLEMCEM. ....</b>	63
<b>TABLEAU 18:ÂGE DE LA 1 ÈRE CRISE.....</b>	64
<b>TABLEAU 19: TYPE D'ÉPILEPSIE. ....</b>	66
<b>TABLEAU 20:ATCD FAMILIALE D'ÉPILEPSIE. ....</b>	67
<b>TABLEAU 21:ATCD PERSONNELS. ....</b>	68
<b>TABLEAU 22:LES ATCD PERSONNEL.....</b>	68
<b>TABLEAU 23: LES COMORBIDITÉS. ....</b>	69
<b>TABLEAU 24:RÉPARTITION DES ENFANTS SELON LA PRATIQUE DE L'EEG. ....</b>	70
<b>TABLEAU 25:RÉPARTITION DES ENFANTS SELON LE RÉSULTAT DU SCANNER. ....</b>	71
<b>TABLEAU 26:RÉPARTITION DES ENFANTS SELON LE RÉSULTAT DE L'IRM. ....</b>	72
<b>TABLEAU 27:RÉPARTITION DES ENFANTS SELON LE TRAITEMENT INDICÉ.....</b>	73

## **Liste des annexes :**

<b>ANNEXES 1:DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DE L'EPILEPSIE CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT. ....</b>	<b>90</b>
<b>ANNEXES 2: ANTIEPILEPTIQUE INDIQUEE POUR SD EPILEPTIQUES.....</b>	<b>91</b>
<b>ANNEXES 3:FICHE DE RENSEIGNEMENT .....</b>	<b>92</b>

# **PARTIE THEORIQUE**

---

## **INTRODUCTION :**

---

L'épilepsie est une maladie neurologique fréquente qui se traduit par une activité électrique anormale du cerveau.

L'expression d'épilepsie chez l'enfant présente des similitudes avec celle d'adulte mais aussi de notables différences : son pic de fréquence chez le nourrisson ; la maturation cérébrale, avec une vulnérabilité particulièrement importante ; certains types d'épilepsie sont spécifiques d'enfance et une évolution de l'expression de l'épilepsie en fonction de l'âge conduisant à une remise en question du traitement en cours.

Les crises épileptiques et les épilepsies sont naturellement une source d'inquiétude pour l'entourage de l'enfant. Mais elles ne sont pas toujours bien connues par les soignants et encore trop souvent un sujet tabou.

Devant une première crise d'épilepsie chez l'enfant, un interrogatoire précis de l'entourage et de l'enfant si possible, l'examen clinique et les examens complémentaires orientés doivent avant tout rechercher une cause occasionnelle urgente. Mais il faut bien comprendre que des causes différentes peuvent donner un même syndrome, et qu'à l'inverse, un syndrome ne peut pas toujours s'expliquer par une cause donnée.

Le diagnostic d'épilepsie est classiquement porté devant répétition de crises non provoquée, un diagnostic précis est nécessaire afin de définir le traitement le plus adapté

Environ 70 % des épilepsies sont bien stabilisées avec ou sans traitement, cependant 20% à 30 % d'épilepsies sont pharmacorésistantes.

La confrontation entre la diversité des syndromes épileptiques de l'enfant et l'accroissement du nombre de molécules actuellement disponibles nécessite une compétence de plus en plus spécifique de la part des praticiens. Par ailleurs, le manque d'études disponibles réduit considérablement le choix des molécules de dernière génération bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché chez l'enfant, particulièrement chez le nourrisson de moins de 2 ans.

Chacune de ces caractéristiques doit être systématiquement prise en compte pour proposer une prise en charge de qualité.

A travers notre étude, nous allons décrire l'aspect épidémiologique, clinique et thérapeutique de l'épilepsie chez la population pédiatrique à Tlemcen.

## I. Définitions :

---

### a) QU-EST-CE QUE L'EPILEPSIE ? (1)

L'épilepsie est une pathologie cérébrale définie par l'un des critères énumérés ci-contre:

- Au minimum deux crises épileptiques non provoquées en l'espace de >24 heures
- Une crise non provoquée ou réflexe et probabilité d'au moins 60% d'être victime de nouvelles crises au cours des 10 prochaines années, comme c'est le cas après deux crises non provoquées.
- Diagnostic d'un syndrome épileptique

Epilepsie guérie:

- Syndrome épileptique âge-dépendant
- Absence de crises durant au minimum 10 ans, dont au moins 5 ans sans traitement médicamenteux

### b) QU-EST-CQU'UNE CRISE EPILEPTIQUE ? (2)

#### Définition clinique :

- Selon une proposition conjointe de *ILAE* et de l'International Bureau for Epilepsy, la crise épileptique se définit comme « la survenue transitoire de signes et/ou de symptômes dus à une activité neuronale cérébrale excessive ou anormalement synchronisée ».

#### Définition électrique :

- Les crises épileptiques se traduisent à (EEG) par des activités paroxystiques (pointes, poly-pointes, pointes ondes) ou des décharges paroxystiques d'activités rythmiques.

## II. Epidémiologie :

---

Elle touche 1% de la population ; avec des taux plus élevés de 1,5 à 5% dans les pays en voie de développement et concerne particulièrement les enfants et les adolescents.

L'épilepsie représente, dans les pays en voie de développement une pathologie beaucoup plus fréquente, en raison de l'accumulation de facteurs de risques moins présentes dans les pays développés :

- Pathologie néonatale liées au faible niveau sanitaire obstétricale.
- Pathologie infectieuse, comme le neuropaludisme...
- Traumatisme cérébraux (accidents de la circulation, accidents de guerre...)

L'épilepsie touche environ 4 enfants sur 1 000. L'incidence de l'épilepsie chez les enfants a été rapportée à 82,2 pour 100 000 enfants. Le nombre global d'enfants atteints d'épilepsie, ou la prévalence de la maladie, est plus élevé que l'incidence en raison de la nature chronique de l'épilepsie.

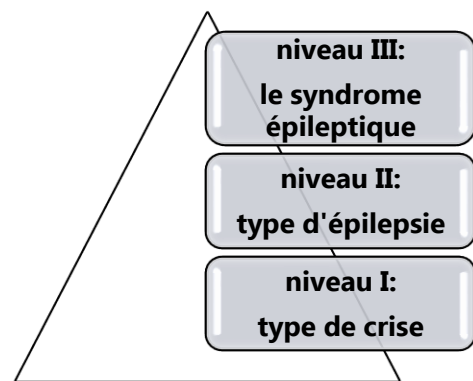
Dans 20 % des cas, elle est considérée comme étant grave, avec des crises qui continuent à se manifester malgré les médicaments corrects. Environ un tiers des enfants atteints d'épilepsie, souffre de problèmes neurologiques tels que des retards du développement, des difficultés d'apprentissage ou des troubles moteurs.

### III. Classifications des crises Epileptiques : (3)

La (LICE) a publié, en 2017, une nouvelle classification des crises épileptiques et des épilepsies comportant toujours ces 03 niveaux d'approche.

Elle apporte les dimensions **étiologiques** et de **comorbidités** en s'appuyant sur les avancées scientifiques majeures de ces dernières années, notamment en imagerie et en génétique, en restant basée sur la clinique et l'électrophysiologie.

La cause est envisagée selon **six catégories** :  
Structurale ; inflammatoire ; infectieuse ; génétique ;  
Métabolique ; cause inconnue.



**Figure 1 :** niveaux de la classification des crises épileptiques et des épilepsies

On distingue deux types de crises :

- les crises épileptiques à début **généralisé**, qui impliquent rapidement les deux hémisphères avec des signes moteurs et/ou des troubles de la conscience ; (les principaux types sont : les crises tonicocloniques ; les absences ; les myoclonies)
- les crises épileptiques à début **focal**, qui débutent initialement dans une seule partie du cerveau ; ces crises peuvent avoir une diffusion dans les deux hémisphères. On parle alors d'évolution tonico-clonique bilatérale



**Figure 2:** Schéma de classification des crises et des épilepsies selon la LICE 2017

Changements de la classification 2017 importants pour la pédiatrie :

- Partiel devient focal.
- La présence ou non d'une altération de l'état de conscience dans une crise focale remplace respectivement les termes complexe et simple.
- Le terme « absence » est réservé à un type de crise où le patient est « déconnecté » de son entourage, mais dans le cadre d'une crise généralisée, engageant les deux hémisphères.
- Le terme secondairement généralisé a été remplacé par propagation bilatérale (souvent tonico-clonique).
- La notion d'épilepsie à la fois focale et généralisée a été introduite pour certaines situations particulières de même que celle de crises à point de départ inconnu (faute de moyens ou de témoin) et d'épilepsie non classifiable.



## **IV. Classification et diagnostic syndromique : (4) (5) (6) (7)**

---

Un syndrome épileptique est défini par l'association constante et non fortuite de caractéristiques cliniques et paracliniques telles que le type de crises, l'EEG et l'imagerie.

L'identification du syndrome épileptique permet en effet :

- D'orienter la recherche étiologique,
- Le choix du traitement antiépileptique,
- De formuler un pronostic évolutif de l'épilepsie et d'un éventuel handicap psychiatrique ou cognitif associé.

Toutefois, il est important de noter qu'un syndrome épileptique n'a pas de corrélation parfaite avec un diagnostic étiologique et son but est plutôt de guider la conduite à tenir. Il existe de nombreux syndromes bien définis, Mais il n'y a jamais eu à ce jour de classification formelle des syndromes épileptiques par *la LICE*.

Les Epilepsies Généralisées Idiopathiques englobent quatre syndromes épileptiques bien établis :

1. L'épilepsie absence de l'enfant,
2. L'épilepsie absence de l'adolescent (juvénile),
3. L'épilepsie myoclonique juvénile,
4. L'épilepsie avec crises toniques-cloniques généralisées isolées.

Cependant, compte tenu de nos connaissances croissantes et de la découverte de nombreux gènes impliqués dans l'épilepsie, à transmission monogénique, idiopathique peut être considéré comme un terme imprécis. Par conséquent, il est plus approprié de désigner ce groupe de syndromes comme épilepsie héréditaire généralisée lorsque les cliniciens estiment qu'il existe suffisamment de preuves pour justifier la désignation.

De telles preuves sont basées sur les résultats de la recherche clinique étudiant la transmission de ces syndromes chez des paires de jumeaux et des familles mais ne signifie pas que des mutations génétiques spécifiques ont été identifiées, prenant l'exemple d'une observation réalisée par **MARCELLIN BUGEME** mettant en jeu deux jumeaux dizygotes âgés de 19 ans ayant présenté un phénotype épileptique différent pendant l'enfance (épilepsie avec absences myocloniques et épilepsie-absence de l'enfant) mais une concordance phénotypique (épilepsie à crises généralisées tonico-cloniques prédominantes) au cours de l'adolescence.

La génétique demeure un challenge dans les pays à ressources limitées où la réalisation d'une analyse du caryotype est inaccessible. Les syndromes électro cliniques ont une prédisposition génétique très variable et leur évolution de l'enfance à l'adolescence ou à l'âge adulte n'est pas bien définie.

Dans cette observation, il y a eu, non pas une persistance des épilepsies de l'enfance mais une évolution vers une épilepsie de l'adolescence. Cette observation plaide en faveur d'une implication génétique dans l'évolution de ces syndromes électro cliniques.

Il y a eu, cependant, une demande importante de conserver le terme IGE. Le groupe de travail a donc décidé que le terme IGE sera acceptable spécifiquement pour ce groupe de quatre syndromes épileptiques.

La génétique de l'épilepsie donne l'espoir de mieux comprendre les mécanismes moléculaires à la base des crises épileptiques et ainsi de développer des thérapies ciblées plus efficaces et mieux tolérées

Dans la forme la plus courante d'épilepsie idiopathique chez les enfants (p. ex., épilepsie-absence infantile), le diagnostic génétique n'est actuellement pas recommandé car il n'a aucun impact sur le traitement ou le conseil génétique. En effet, ces épilepsies ne sont pas associées à des lésions cérébrales, ont peu ou pas d'impact sur le développement, et évoluent souvent naturellement vers la guérison.

Dans les cas graves d'épilepsie sans espoir de guérison, un diagnostic prénatal peut être effectué. Le bénéfice thérapeutique reste rare. Quelques situations illustrent l'apport de la génétique à la prise en charge. (**Tableau 1**)

**Tableau 1: Exemples d'épilepsies/syndromes épileptiques pédiatriques et apport des tests génétique (4).**

Epilepsies/syndromes	Age de survenue	Signes cliniques	Gènes ou variants rapportés	Tests génétiques à proposer	Implications dans la prise en charge de l'épilepsie
<b>Sans dysmorphisme ou signes extraneurologiques</b>					
Encéphalopathie avec épilepsie néonatale précoce	Dès jour 1	Crises toniques, partielles, spasmes, myoclonies + examen neurologique anormal + burst suppression à l'EEG	STXBPI, ARX, GRIN2B, KCNQ2, SCN1A	Séquençage, NGS (panel de gènes ciblés, séquençage d'exome)	Non
Syndrome de West (spasmes infantiles)	Entre 3 et 6 mois	Spasmes, régression/stagnation, hypsarythmie	Caryotype, puce ADN, ARX, CDKL5, STXBPI, MEF2C	Caryotype, puce ADN, séquençage, NGS (panel de gènes ciblés, séquençage d'exome)	Non
Syndrome de Dravet (épilepsie myoclonique sévère du nourrisson)	Entre 5 et 12 mois	Etats de mal fébriles, myoclonies, absences, retard de développement	SCN1A (>75% des cas)	Séquençage direct du gène	Choix des antiépileptiques
Déficit en transporteur du glucose de type I	Variable, 1 <sup>re</sup> année > âge adulte	Absences, myoclonies, crises tonico-cloniques ± DPE, ataxie, mouvement anormaux, retard intellectuel, sensibilité	SLC2A1	Séquençage direct du gène	Diète cétogène
Epilepsie pyridoxinodépendante	Souvent période néonatale	Myoclonies, irritabilité	ALDH7A1	Séquençage direct du gène	Vitamine B6
<b>Avec dysmorphisme ou signes extraneurologiques</b>					
Inversion duplication du chromosome 15	Dès les premiers mois de vie	Crises partielles réfractaires, spasmes, hypotonie, signes autistiques, retard de développement	Inversion duplication ch15	Caryotype, puce ADN	Non
Syndrome de Wolf-Hirschhorn	Possible dès la naissance	Crises partielles, généralisées, hypotonie, anomalies craniofaciales, RCIU	Délétion 4p16.3	Caryotype, puce ADN	Non

Principe de la classification syndromique : L'âge de début de la crise ; Le type (s) de crise (s) prédominant (s) ; EEG intercritique et critique ; L'examen neurologique et neuropsychologique intercritique (normal, ou signes de focalisation dans les formes focales, ou troubles du développement dans les encéphalopathies épileptiques) ; Le pronostic.

**Tableau 2:** Organisation et classification des syndromes épileptiques selon ILAE 2010 (77).

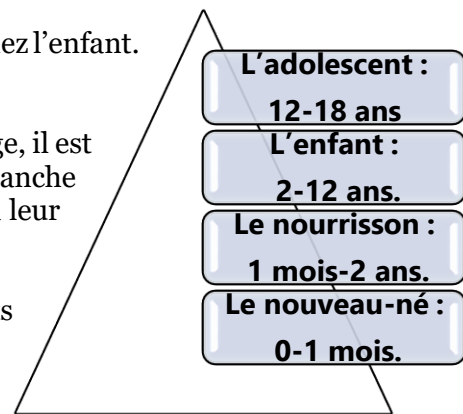
<b>Syndromes électro-cliniques classés par âge de survenue</b>
<p><b>Période néonatale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Épilepsie néonatale familiale bénigne</li> <li>▪ Encéphalopathie myoclonique précoce</li> <li>▪ Syndrome d'Ohtahara</li> </ul>
<p><b>Nourrisson</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Épilepsie de la petite enfance avec crises focales migrantes</li> <li>▪ Syndrome de West</li> <li>▪ Épilepsie myoclonique du nourrisson</li> <li>▪ Épilepsie infantile bénigne</li> <li>▪ Épilepsie infantile familiale bénigne</li> <li>▪ Syndrome de Dravet</li> <li>▪ Encéphalopathie myoclonique dans les troubles non évolutifs</li> </ul>
<p><b>Enfance</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Convulsions fébriles plus (FS+) (peut commencer dès la petite enfance)</li> <li>▪ Syndrome de Panayiotopoulos</li> <li>▪ Épilepsie avec crises myocloniques atoniques (auparavant astatiques)</li> <li>▪ Épilepsie bénigne à pointes centrotemporales</li> <li>▪ Épilepsie frontale nocturne autosomique dominante</li> <li>▪ Épilepsie occipitale tardive de l'enfant (type Gastaut)</li> <li>▪ Épilepsie avec absences myocloniques</li> <li>▪ Syndrome de Lennox-Gastaut</li> <li>▪ Encéphalopathie épileptique avec pointes et ondes continues pendant le sommeil</li> <li>▪ Syndrome de Landau-Kleffner</li> <li>▪ Épilepsie-absence de l'enfant</li> </ul>
<p><b>Adolescence–adulte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Épilepsie-absence juvénile</li> <li>▪ Épilepsie myoclonique juvénile</li> <li>▪ Épilepsie avec crises tonico-cloniques généralisées seules</li> <li>▪ Épilepsies myocloniques progressives</li> <li>▪ Épilepsie autosomique dominante avec caractéristiques auditives</li> <li>▪ Autres épilepsies temporales familiales</li> </ul>
<p><b>Relation d'âge moins spécifique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Épilepsie focale familiale à foyers variables (de l'enfance à l'adulte)</li> <li>▪ Épilepsies réflexes</li> </ul>

## A. LES DIFFÉRENTES FORMES D'ÉPILEPSIES DE L'ENFANCE :

Les formes d'épilepsies sont très variées, en particulier chez l'enfant. De façon générale, on distingue :( **Figure**)

Les épilepsies de l'enfance sont le plus souvent liées à l'âge, il est donc logique de présenter les différentes formes par tranche d'âge, même si cela ne correspond pas nécessairement à leur fréquence pendant l'enfance.

Il existe autant de formes qu'il y a d'enfants atteints d'épilepsie. Les épilepsies les plus fréquentes tendent à être les moins sévères.



**Figure 3:** catégorie d'âge

### 1. Les épilepsies et les crises du nouveau-né (0-1 mois) : (8)

Elles sont relativement fréquentes de par l'immatunité corticale physiologique :

- Membrane neuronale immature, développement glial retardé, immaturité des systèmes enzymatiques
- Cerveau du nouveau-né globalement excitateur (grande densité des neurones glutamatergiques et synapses excitatrices)

<u><b>Les crises occasionnelles</b></u>	<u><b>Les épilepsies liées à une maladie neurologique</b></u>	<u><b>Les convulsions néonatales bénignes</b></u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il s'agit du type de crise le plus fréquent chez les nouveau-nés, mais elles ne correspondent pas à une épilepsie, car elles ne se reproduiront plus ultérieurement.</li> <li>• Ces crises sont en effet liées à une souffrance cérébrale transitoire, survenue avant, pendant ou juste après la naissance.</li> <li>• Les causes peuvent être :(un défaut d'oxygénation du cerveau, une infection, des troubles métaboliques.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dans ce cas, les crises vont persister au-delà de la période néonatale et seront souvent résistantes aux médicaments. Les manifestations et le pronostic seront différents si l'enfant est né à terme ou prématurément.</li> <li>• Les causes les plus fréquentes sont : (les malformations, les lésions d'origine circulatoire.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ce sont des convulsions (Diverses Crises toniques) souvent nombreuses à quelques jours de vie mais qui vont cesser rapidement et n'avoient aucune répercussion sur le développement ultérieur.</li> <li>• Un gène a été identifié (Gène KCNQ2 dans certaines familles).</li> </ul>

### L'épilepsie partielle migrante et le syndrome d'Ohtahara :

Très rares mais très graves, ces épilepsies sont en règle générale d'origine **génétique**. Les crises sont extrêmement résistantes aux traitements et le pronostic cognitif est sombre.

## **Sd d'Ohtahara : (9) (10) (11)**

Le syndrome d'Ohtahara est une forme assez rare d'épilepsie. Il est également connu sous le nom **d'encéphalopathie épileptique infantile précoce** avec suppression des sursauts ; est la première EE dépendante de l'âge diagnostiquée chez les enfants.

Les symptômes de ce trouble, qui provoque des crises d'épilepsie et une dégénérescence neurale, commencent souvent avant l'âge de 10 jours, et certains bébés ont même déjà présenté des symptômes de crise pendant qu'ils étaient encore dans l'utérus (9).

-Clinique : De nombreux types de crises peuvent survenir (les crises focales, atoniques, myocloniques ou tonico-clonique généralisées) mais **les crises toniques** sont les plus fréquentes (10). Le syndrome d'Ohtahara provoque des crises d'épilepsie, qui peuvent survenir indépendamment ou en grappes (9).

Des symptômes supplémentaires peuvent inclure un manque de réflexe de succion fort chez le nouveau-né, ainsi qu'un manque général de force musculaire chez le nouveau-né. Les enfants peuvent développer des problèmes de réflexe d'hirondelle et de réflexe respiratoire, conduisant à des problèmes respiratoires. Ces enfants sont également considérés comme vulnérables au reflux acide (9).

-L'étiologie Sous-Jacente des patients atteints de syndrome d'Ohtahara est très hétérogène :

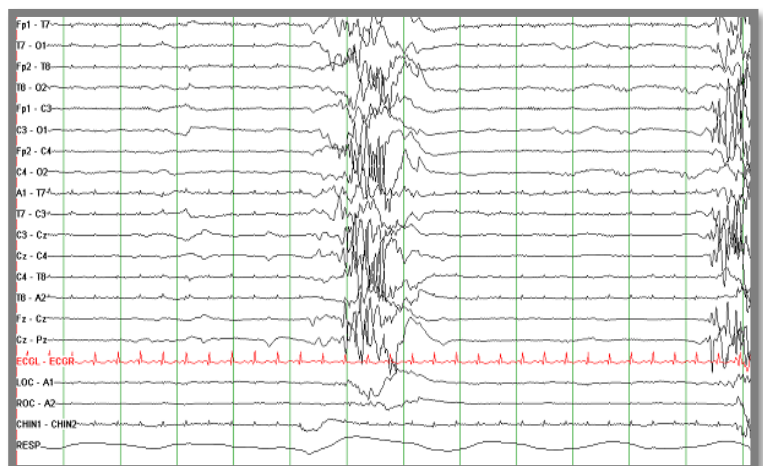
- Étiologies cérébrales structurelles
- Étiologies génétiques (STXBP1, SLC25A22, CDKL5, ARX, SPTAN1, PCDH19, KCNQ2)
- Étiologies métaboliques (troubles mitochondriaux, hyperglycémie non cétosique, troubles de la pyridoxine/pyridoxal-5-phosphate, déficit en carnitine et autres). (11)

-Diagnostic : Le diagnostic d'un bébé atteint du syndrome d'Ohtahara est basé sur les caractéristiques cliniques et les résultats de EEG : (10)

**EEG** : grâce à un aspect particulier On parle de tracé de '**Suppression-Burst**', c'est à dire qu'il y a une alternance entre un aspect plat du tracé et des décharges anormales appelées '**Burst**'.

**IRM** : est nécessaire pour rechercher des changements structurels dans le cerveau susceptible de provoquer le syndrome d'Ohtahara.

**UN TEST GENETIQUE** : avec un micro réseau chromosomique suivi d'un panel de gènes d'épilepsie ou d'un séquençage complet de l'exome doit être effectué si aucune cause n'est trouvée à l'IRM.



**Figure 4:EEG SD OHTHARA**

-Evolution : De nombreux enfants évoluent vers des spasmes infantiles (sd de WEST) ou le sd de LENNOX-GASTAUT. Certains enfants atteints du syndrome d'Ohtahara peuvent mourir au cours des 2 premières années de vie. Ceux qui survivent se retrouvent généralement avec de graves handicaps physiques et cognitifs (10).

## **EPILEPSIE AVEC CRISES FOCALES MIGRANTES : (12) (13)**

Ce syndrome apparaît généralement au cours des six premiers mois de la vie (moyenne de 3 mois), mais une apparition plus tardive au cours de la première année de vie a été rapportée. Les deux sexes sont également touchés. Les antécédents de naissance sont généralement normaux. La taille de la tête et l'examen neurologique sont généralement normaux au début ; les résultats de l'examen neurologique ultérieur sont compatibles avec une atteinte neurologique grave (12).

-Clinique : Ce syndrome se caractérise par l'apparition de crises focales réfractaires au cours de la première année de vie, associées à une encéphalopathie sévère.

Les crises focales surviennent indépendamment dans les deux hémisphères et peuvent migrer d'une région corticale à une autre de manière aléatoire mais consécutive au cours de la même crise.

Les crises sont caractérisées par **une activité focale tonique ou clonique**. Ils sont initialement sporadiques, mais montrent ensuite généralement une augmentation rapide de la fréquence dans les semaines ou les mois suivant le début de la crise (12).

Les crises se prolongent souvent avec des épisodes d'état de mal épileptique.

-La Cause est inconnue dans la plupart des cas, mais quelques gènes ont été récemment liés à ce syndrome (KCNT1, SCN1A, SCN2A, PLCB1, TBC1D24 et CHD2) (13).

-Diagnostic : Le diagnostic repose sur une anamnèse caractéristique et un EEG.

- EEG : (12)

Arrière-plan : Le fond EEG peut être normal au début, mais un ralentissement diffus du fond se produit avec le temps. Si une activité focale lente est présente, celle-ci peut migrer d'une région cérébrale à une autre.

Interictal : Les décharges multifocales apparaissent tardivement dans tous les cas.

Activation : L'anomalie EEG est renforcée par la privation de sommeil et par le sommeil.

Ictale : Les décharges ictales sont généralement des activités rythmiques alpha ou thêta.

- IRM : (13)

Sont généralement normaux au début, mais ils sont nécessaires pour exclure une anomalie cérébrale. Les examens IRM peuvent montrer une atrophie cérébrale et cérébelleuse à mesure que la maladie progresse.

-évolution : (13)

- Les enfants peuvent avoir un développement normal au début des crises, mais avec des crises fréquentes, une régression ou une absence de progression, avec une déficience développementale sévère qui en résulte est la norme. Une évolution plus modérée a été rapportée chez une minorité d'enfants.
- Les patients peuvent également être affectés par une dysmotilité intestinale et des troubles du mouvement.
- De nombreux enfants atteints de ce syndrome épileptique meurent dans l'enfance en raison de complications de la maladie, notamment d'infections répétées. Ceux qui survivent sont gravement handicapés et continueront d'avoir des crises malgré le traitement.



## 2. Les épilepsies du nourrisson (1 mois-2 ans) :

### ➤ Les convulsions fébriles (8)

Comme chez le nouveau-né, les crises les plus fréquentes sont occasionnelles, provoquées par la fièvre élevée, mais ne correspondent pas à une épilepsie car elles s'arrêtent spontanément et définitivement. Elles concernent 3 % de la population. Elles sont spectaculaires mais bénignes. Elles apparaissent entre 1 et 6 ans (en général à 18 mois).

### ➤ Epilepsie myoclonique bénigne (14)(15)

Epilepsie généralisée avec myoclonies fugaces volontiers déclenchées de manière réflexe à une sollicitation tactile ou auditive.

Age de début : 4 mois à 3 ans, l'évolution est bénigne mais 20% des cas peuvent évoluer vers d'autres types de crises. Développement psychomoteur normal.

### ➤ Convulsions infantiles bénignes (8)(16)

Elles sont peu fréquentes. Ce sont des crises focales qui ne correspondent à aucune lésion cérébrale. Les répercussions sont minimales et le traitement est efficace. Il s'agit d'une sorte d'équivalent de l'épilepsie à paroxysmes rolandiques (8).

Les convulsions infantiles bénignes (CIB) se caractérisent par la survenue avant l'âge de deux ans (avec un pic de fréquence vers l'âge de six mois) de crises convulsives partielles ou généralisées chez un nourrisson sans antécédent neurologique, dont l'examen neurologique et le développement sont normaux. Les crises sont le plus souvent focales parfois secondairement généralisées, elles surviennent souvent en orages pendant un à plusieurs jours.

L'évolution est bénigne et le développement psychomoteur reste normal. L'absence de récurrence de crise sous traitement et la guérison de l'épilepsie sont la règle. L'existence d'antécédents familiaux comparables permet de distinguer les convulsions épilepsies infantiles bénignes familiales de transmission autosomique dominante des formes sporadiques (16).

### ➤ Les encéphalopathies épileptiques du nourrisson (8)

Ce sont des épilepsies graves mais rares : à cet âge, ce sont principalement :

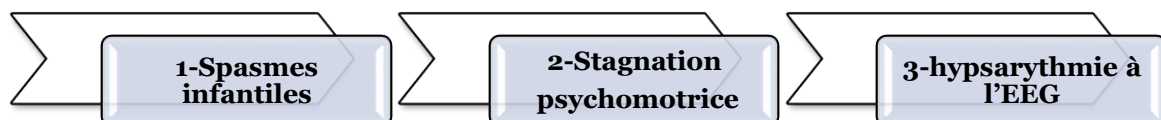
1. Le syndrome de West (spasmes infantiles)
2. Le syndrome de Dravet (épilepsie myoclonique sévère du nourrisson).

Le terme « **encéphalopathie épileptique** » est un phénomène décrit comme une détérioration ou une régression du comportement associée à un déclin cognitif dû à l'activité épileptogène pendant la période de maturation du cerveau (21).

### Sd de West : (17) (18) (19)

Les spasmes infantiles sont considérés comme une épilepsie spécifique à l'âge. Ils commencent généralement chez un nourrisson entre 3 et 8 mois. Chez la plupart des enfants, Les spasmes infantiles commencent à l'âge de 1 an et s'arrêtent généralement entre 2 et 4 ans.

Il est défini par la triade classique : (17)



1. Spasmes des 4 membres, du tronc et de la nuque, en flexion le plus souvent, parfois en extension, durant 2 à 3 secondes et groupés par salves de 4-5 spasmes (dans 30% des cas d'autres types de crises coexistent).
2. Régression (ou arrêt) du développement psychomoteur, ayant souvent débuté avant les spasmes.
3. Hypsarythmie : EEG anarchique avec disparition de l'activité de fond Associant ondes lentes et pointes multifocales, diffuses et asynchrones de grande amplitude Un spasme se caractérise par un aplatissement du tracé.

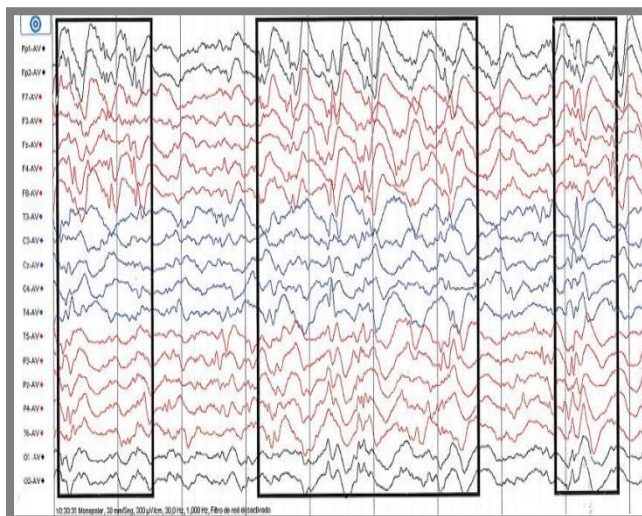
Deux bébés sur 3 atteints de sd de west ont une cause connue pour les crises, mais l'éventail des causes est large. La cause la plus fréquente est un changement structurel dans le cerveau. Des causes génétiques sont également possibles. Les causes métaboliques peuvent également entraîner des modifications du fonctionnement du cerveau et provoquer des spasmes. Il n'y a aucune preuve que les antécédents familiaux, le sexe du bébé ou des facteurs tels que les vaccinations soient liées aux spasmes infantiles (18).

-Diagnostic : une histoire de développement de l'enfant et de tout lésion cérébrale antérieur, un examen clinique physique et neurologique est nécessaire.

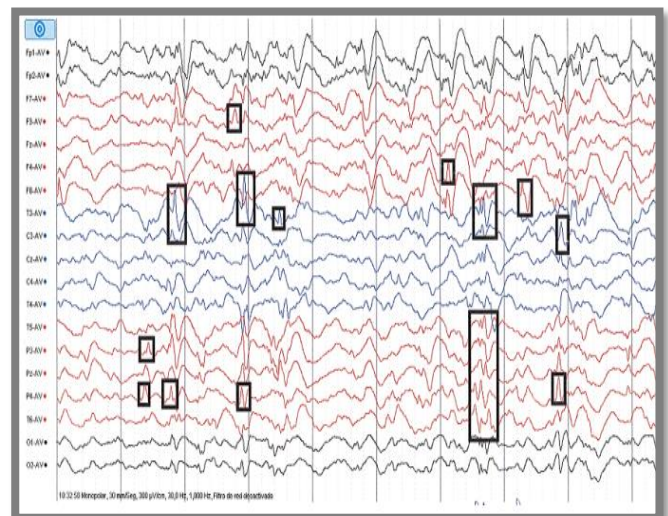
- EEG : Ce schéma de pointe et d'onde à haute tension est souvent utile pour confirmer le diagnostic (19).

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

- IRM : bilan étiologique systématique



**Figure 5: EEG montrant un tracé hypsarythmique**



**Figure 6: EEG montrant des pointes multifocales**

-L'évolution : varie suivant l'étiologie et le retard à la mise en route du traitement.

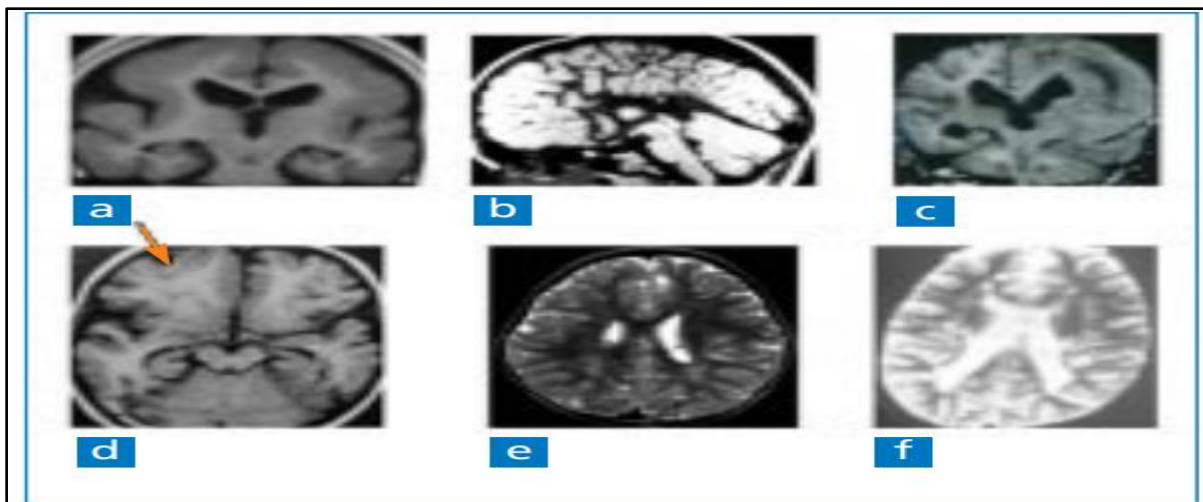
Si l'évolution est favorable, avec développement psychomoteur antérieur normal, disparition des crises, absence de séquelles psychomotrices, imagerie normale et normalisation de l'EEG, on parle de spasmes idiopathiques dits bénins.

En cas d'évolution défavorable s'associent de manières diverses :

- ✓ Persistance des spasmes et des troubles électriques
- ✓ Evolution vers un autre type d'épilepsie : Lennox-Gastaut en particulier
- ✓ Stagnation des acquisitions psychomotrices ou trouble du comportement (17).

Certains enfants atteints de spasmes infantiles développent l'autisme.





**Figure 2. IRM de différentes lésions donnant des spasmes infantiles.**  
**a- Lissencéphalie :** absence de sillons corticaux, ouverture anormale de la vallée sylvienne, cortex épaissi, substance blanche réduite, et ventricules élargis.  
**b- Syndrome d'Aicardi :** agénésie calleuse (hétérotopies qui bombent dans les ventricules) et micro-polygyries.  
**c- Hémimégalencéphalie gauche :** gros hémisphère pachygyrique, ventricule élargi du côté du gros hémisphère, cortex trop épais et anomalie de signal de la substance blanche.  
**d- Dysplasie corticale focale frontale droite :** épaississement localisé du ruban cortical avec perte de la différenciation substance blanche/substance grise.  
**e- Sclérose tubéreuse de Bourneville :** tubers, nodules sous-épendymaires (et calcifications).  
**f- Leucomalacie périventriculaire :** aspect typique de déformation des contours ventriculaires.

**Figure 7: IRM de différentes lésions donnant des spasmes infantiles (20)**

### **Sd de DRAVET : (21) (22)**

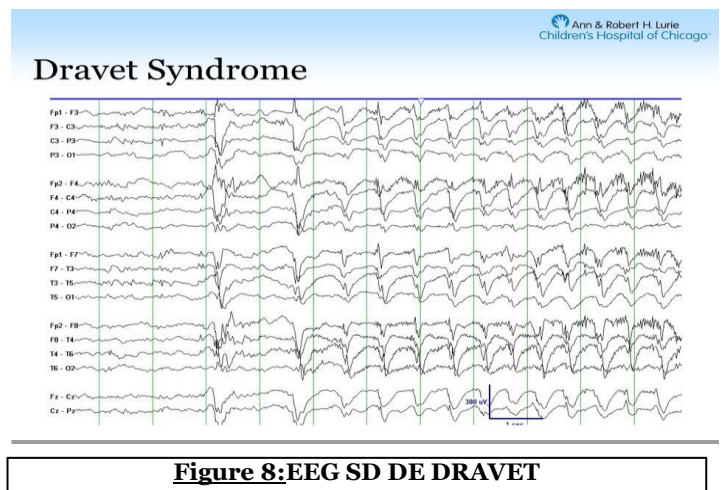
Le syndrome de Dravet est une encéphalopathie épileptique rare et médicalement incurable qui se caractérise par de fréquents épisodes de crises prolongées (une épilepsie réfractaire).

SD affecte les hommes et les femmes dans des proportions égales.

-Clinique : SD se présente généralement dans la 1<sup>ère</sup> année de vie avec des crises cloniques ou hémicloniques généralisées déclenchées par la fièvre. Progressivement, divers types de crises (myocloniques, absences, focales, tonico-cloniques généralisées et gouttes atoniques) peuvent apparaître entre 1 et 4 ans.

Les convulsions qui durent plus de 10 minutes, les convulsions survenant d'un côté du corps et les convulsions déclenchées par un bain d'eau chaude chez les enfants de moins de 12 mois sont des indices pour un diagnostic de SD.

Un retard de développement s'observe avec la progression de l'âge. L'hypotonie peut être détectée chez la majorité des patients vers l'âge d'un an. L'ataxie est notée lorsqu'un enfant commence à marcher, la dysautonomie comme variation de la



**Figure 8: EEG SD DE DRAVET**

transpiration ou de la chaleur et les signes pyramidaux ont une fréquence et une variation différentes.

Les troubles du comportement les plus fréquents dans le SD se présentent sous la forme d'autisme, de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, d'agressivité.....

-Cause : La mutation génétique la plus courante liée au SD se trouve dans un gène appelé SCN1A

-Diagnostic : le SD est cliniquement diagnostiqué et, selon (ILAE), les 09 caractéristiques cliniques suivantes peuvent être déterminées au fil du temps :

- |   |   |
|---|---|
| (1) Des ATCD familiaux d'épilepsie ou de convulsions fébriles | (6) Anomalies focales ou photosensibilité précoce   |
| (2) Développement normal avant le début des crises            | (7) Retard psychomoteur après 24 mois   |
| (3) Saisie avant l'âge d'un an                                | (8) Exacerbation des crises avec augmentation de la T° corporelle   |
| (4) EEG avec ondes de pointe et poly pointes généralisées     | (9) L'apparition d'ataxies ultérieures, de signes pyramidaux ou de myoclonies interictales après le début du ralentissement psychomoteur. |
| (5) Épilepsie pléomorphe                                      |   |

Les tracés EEG sont normaux au début dans la plupart des cas. Par la suite, ils revêtent des aspects variables. Il n'y a pas de pattern caractéristique comme dans le sd de West ou le sd de Lennox-Gastaut. Ils montrent surtout une association d'anomalies généralisées et multifocales, plus ou moins nombreuses selon les enfants et selon les périodes de leur évolution.

-Evolution : Bien que la gravité et le nombre des crises puissent être réduits grâce à un traitement approprié, l'absence complète de crises n'est généralement pas atteinte. Les personnes atteintes du SD ont un taux plus élevé de mort subit inattendue dans l'épilepsie.

### **3. Les autres épilepsies de l'enfant (2-12 ans) :**

#### **➤ Epilepsies focales bénignes de l'enfant :** <sup>(23)</sup>

Les crises focales bénignes de l'enfance et les sd épileptiques idiopathiques associés touchent environ (22 %) des enfants présentant des crises non fébriles.

Ils comprennent 03 sd électro cliniques identifiables reconnus par (ILAE) :

1. L'épilepsie rolandique bien connue,
2. Le syndrome de Panayiotopoulos (SP),
3. Et l'épilepsie occipitale idiopathique de l'enfant de Gastaut, une épilepsie moins fréquente forme au pronostic incertain.

#### **1)-L'épilepsie infantile avec pointes centrotemporales** <sup>(23)\_(24)\_(25)</sup>

C'est la plus fréquente des épilepsies de l'enfance (15 %) connu sous 02 autres noms :

- Épilepsie rolandique bénigne de l'enfance
- Épilepsie rolandique bénigne à pointes Centro-temporales

Le nom dérive de la zone rolandique du cerveau, qui est la partie qui contrôle les mouvements. Le terme « bénigne » fait référence au fait que la plupart des enfants surmontent ces crises à l'adolescence <sup>(24)</sup>.

Ce syndrome se caractérise par une apparition des crises entre 3 et 14 ans (pic 8-9 ans). Les convulsions disparaissent généralement vers l'âge de 13 ans, mais peuvent parfois survenir jusqu'à l'âge de 18 ans. Les deux sexes sont touchés. Les ATCD obstétricaux et néonataux sont normaux. Des ATCD de convulsions fébriles (chez 5 à 15 %) peuvent être observés (25).

-Clinique : Les crises peuvent survenir lorsque l'enfant est éveillé ou pendant son sommeil.

Les caractéristiques cardinales de l'épilepsie rolandique sont des crises focales consistant en des symptômes sensori-moteurs faciaux unilatéraux (30 % des patients), des symptômes oro-pharyngo-laryngés (53 %), un arrêt de la parole (40 %) et une hypersalivation (30 %).

Les crises sont de brèves crises hémifaciales (durent de 1 à 3 min) qui peuvent évoluer vers une crise focale à bilatérale tonico-clonique si elles surviennent de façon nocturne. (23)

-Etiologie : La cause est inconnue (24). L'épilepsie rolandique est génétiquement déterminée bien que les influences génétiques conventionnelles puissent être moins importantes que d'autres mécanismes. Il existe des preuves de liaison avec le chromosome 15q14. (23)

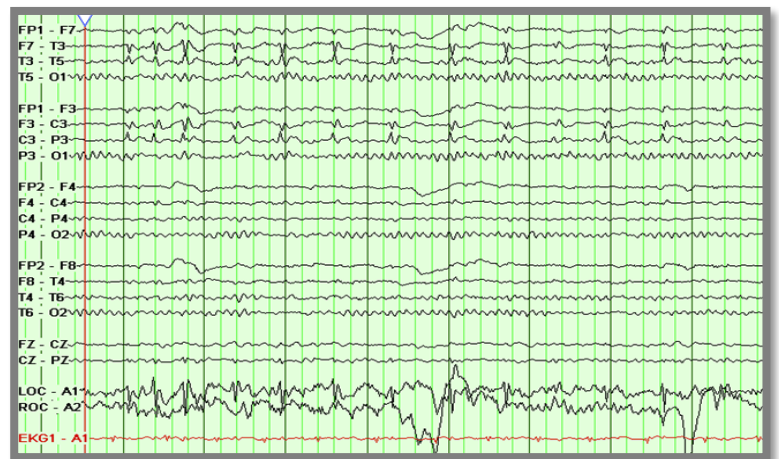
-Diagnostic : Les médecins diagnostiquent l'épilepsie rolandique sur la base de la description de la crise. Ils peuvent également recueillir des informations à partir de tests tels que :

- EEG :

Montre des pointes lentes biphasiques dans les régions Centro-temporales du cerveau avec un rythme de fond normal. Ces résultats permettent de confirmer le diagnostic.

- IRM : Ce test est généralement normal. (24)

-Evolution : le pronostic des crises rolandiques est presque toujours excellent, La rémission survient dans les 2 à 4 ans suivant le début et avant l'âge de 16 ans.



**Figure 9: EEG épilepsie rolandique**

Étant donné que les crises peuvent être peu fréquentes et se produisent généralement la nuit, de nombreux enfants n'ont pas besoin de médicaments anticonvulsivants quotidiens. Rarement (< 1 %), l'épilepsie rolandique peut évoluer vers des syndromes plus sévères avec des déficits linguistiques, comportementaux et neuropsychologiques, tels que le syndrome de Landau-Kleffner, l'épilepsie focale atypique de l'enfance ou l'épilepsie avec pointes et ondes continues pendant le sommeil. (23)

## **2)-Syndrome de panayiotopoulos** (23),(26),(27),(28)

Le SP connu sous le nom **d'épilepsie occipitale précoce** chez l'enfant.

Les crises débutent entre 1 et 14 ans (majorité entre 3 et 6 ans). Les deux sexes sont également touchés. Les ATCD et l'histoire de la naissance sont normaux ; cependant des convulsions fébriles ont été observées chez 5 à 17 % des patients.

-Clinique : le type de crise obligatoire pour ce sd est « la crise autonome focale ». Les caractéristiques autonomes sont principalement GASTRO-INTESTINALES (nausées, vomissements). Les autres manifestations autonomes comprennent la pâleur (28 %), l'incontinence d'urine (19 %) et de selles (3 %), l'hypersalivation (10 %), la cyanose (12 %), la

mydriase (7 %) et moins souvent le myosis, Les irrégularités respiratoires (7 %) et cardiaques peuvent être plus fréquentes que celles signalées.

Les 2/3 des crises commencent pendant le sommeil. Les crises ont tendance à être prolongées et durent de 1 à 30 minutes. Plus les crises durent longtemps, plus elles évolueront vers des mouvements tonico-cloniques généralisés.

-Étiologie : il s'agit d'un domaine qui nécessite une attention supplémentaire, mais qui peut indiquer que les mutations de SCN1A contribuent à un phénotype plus sévère de SP.

-Diagnostic : Le SP est diagnostiqué sur la base de la description des crises .

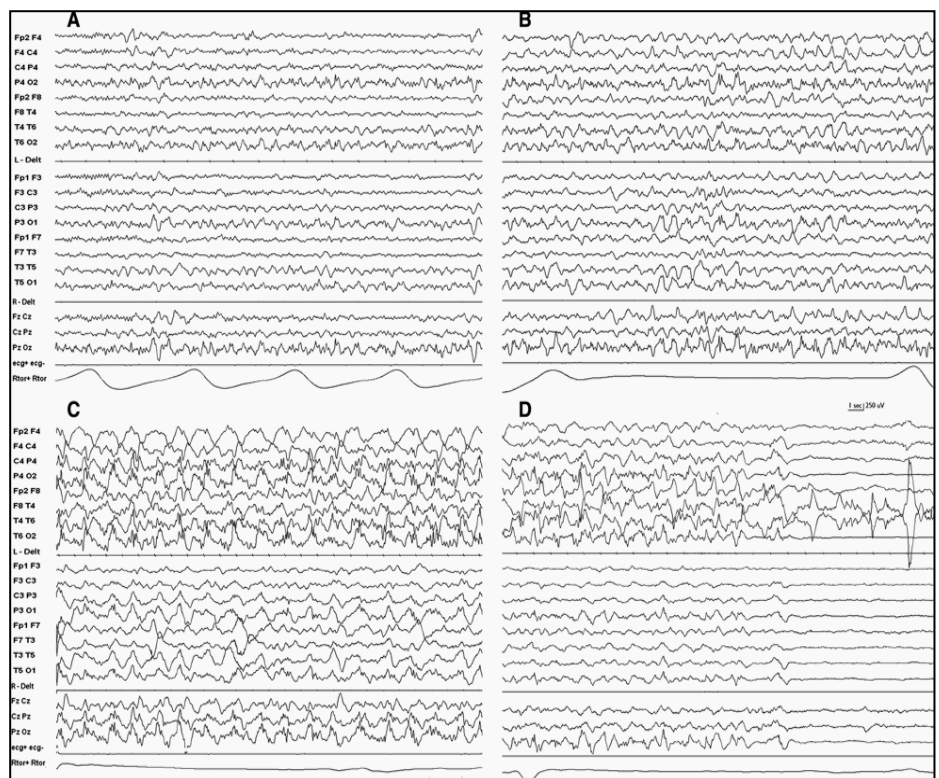
- EEG : La majorité des enfants atteints de SP ont des pointes de décharge sur leur EEG.
- IRM : est généralement normale chez les enfants atteints de SP.

(A) Le début de la crise électrique est juste en dessous de la lettre "A", avec un ralentissement progressif et une augmentation de l'amplitude de l'activité EEG sur l'électrode O<sub>2</sub>.

(B) 02 minutes après le début de l'activité électrique critique, l'enfant dort encore, mais une apnée est visible sur le pneumogramme thoracique (Rtor+Rtor). 03 minutes après le début de la crise, l'enfant se réveille spontanément et répond correctement aux questions mais commence à montrer la tête et les yeux en version gauche et des vomissements.

(C) 16 minutes après le début de la crise, l'enfant est éveillé et réactif et montre une déviation de la tête et des yeux et continue de vomir.

(D) 27 minutes après le début de la crise, la crise se termine après le diazépam rectal. (28)



**Figure 10: Enregistrement ictal chez Un garçon de 5 ans atteint de SP.**

Evolution : Généralement, les perspectives pour les enfants atteints de ce sd sont bonnes.

Les enfants atteints de PS auront généralement un développement physique et cognitif normal malgré les crises prolongées.

Presque tous les enfants cesseront d'avoir des crises 2 à 3 ans après la première crise.

Le risque d'épilepsie à l'âge adulte n'est pas plus élevé que dans la population générale. (27)

### **3-L'épilepsie occipitale idiopathique de l'enfant de Gastaut (23),(29)**

Ce syndrome est également connu sous le nom de :

- Épilepsie infantile tardive avec paroxysmes occipitaux
- Épilepsie occipitale bénigne tardive de Gastaut
- Épilepsie occipitale tardive auto-limitée de l'enfant de Gastaut.



Il s'agit d'un type rare d'épilepsie. Cette épilepsie affecte le plus souvent les enfants d'âge scolaire plus âgés, commençant généralement vers l'âge de 8 ans.

-Clinique : Les crises débutent par des symptômes visuels, notamment une amaurose transitoire, des hallucinations visuelles élémentaires ou formées, ou des illusions visuelles qui pouvaient rester isolées ou être suivies de signes hémi sensoriels, moteurs ou d'insensibilité. 41 %des patients ont eu des crises hémicloniques, 19 % sont devenus insensibles et 8 % ont eu des épisodes tonico-cloniques généralisés. Un tiers des patients avaient des céphalées postcritiques sévères et persistantes, parfois accompagnées de nausées ou de vomissements, et avec des caractéristiques migraineuses.

-Diagnostic : Le diagnostic d'épilepsie occipitale tardive repose sur la description des crises. Les autres tests nécessaires incluent :

- L'EEG : montre des pointes dans les régions occipitales du cerveau. Les pics augmentent souvent ou se produisent plus souvent lorsque les enfants ferment les yeux.
- L'IRM : est généralement normale, mais elle est importante pour exclure d'autres causes d'épilepsie pouvant débuter dans le lobe occipital.

Éléments d'hallucinations visuelles	Crises occipitales	Migraine
Vitesse de développement du début à l'image complète	Rapide en quelques secondes	Lent en quelques minutes
Vitesse et direction du mouvement	Rapide en quelques secondes et généralement vers le centre du champ visuel et contalatéral au côté d'apparition	Lent en quelques minutes et généralement vers la périphérie du champ visuel et ipsilatéral au côté d'apparition
Qualité	Habituellement avec des couleurs vives et des formes circulaires	Motifs en zigzag linéaires généralement achromatiques ou noirs et blancs
Durée	Généralement 1 à 3 minutes	Habituellement plus de 15 minutes
Progression vers des symptômes neurologiques transitoires	Déviations oculaires, fermeture des paupières et parfois convulsions	Scotome, hémianopsie, hémianesthésie ou hémiparésie et pour migraine basilaire, vertige, ataxie, faiblesse bilatérale et dysesthésie

**Figure 11: Principales différences entre les crises occipitales et la migraine.**

- Evolution: La plupart des enfants cessent d'avoir des crises 2 à 5 ans après le début de l'épilepsie. Les médicaments peuvent être arrêtés après discussion avec le médecin traitant si l'absence de crise persiste. Certains enfants ont besoin d'un TRT à vie.

➤ **EPILEPSIE ABSENCE DE L'ENFANT** : (30)

C'est la deuxième forme en fréquence des épilepsies de l'enfance après l'épilepsie à paroxysmes rolandiques : (10 %). Les crises démarrent entre 3 et 9 ans.

-Clinique : Les crises d'absence sont le principal type de crise. Ce sont de brèves périodes de regard pendant lesquelles l'enfant n'est pas conscient ou réactif. Chaque crise dure environ 10 à 20 secondes et se termine brusquement ; Les absences peuvent se répéter jusqu'à plus de 20 fois par jour.

-Le Diagnostic :ne peut être retenu que s'il y'a association : Crises d'absence cliniques et électriques (EEG).

- Un EEG : montre des décharges de pics et d'ondes généralisées à 3 Hz (cycles par seconde).
- TDM et IRM : du cerveau sont normaux et ne sont pas indiqués pour une forme typique.

-EVOLUTION : La guérison sans récurrence est la règle habituelle, La persistance des absences pendant de nombreuses années jusqu'à l'âge adulte est

exceptionnelle. 10 à 15 % des enfants développeront d'autres types de crises à l'adolescence, généralement des crises généralisées tonico clonique et myocloniques.



**Figure 12:EEG épilepsie absence de l'enfant.**

### ➤ **EPILEPSIE ABSENCE MYOCLONIQUE** : (31)

L'épilepsie avec absences myocloniques est une forme rare d'épilepsie. Ces crises commencent généralement entre 2 et 12 ans, la majorité commençant vers l'âge de 7 ans.

-La Cause : de ce syndrome épileptique est inconnue.

-Clinique : Le type de crise le plus caractéristique est une crise d'absence myoclonique. Pendant une crise, le cou, le dos et les bras de l'enfant deviennent raides ou rigides (contraction tonique). Il y a des secousses de type cliquet (démarrages et arrêts répétés) de la tête, des bras et des jambes. L'enfant n'est pas conscient et a une expression faciale fixe. La perte de conscience peut être subtile et difficile à remarquer.

Au fil du temps, 70 % des enfants auront d'autres types de crises, notamment des crises généralisées tonico-cloniques, cloniques, D'absence et atoniques. Dans les 30 % restants, l'absence myoclonique est le seul type de crise.

-Diagnostic : Obtenir une histoire clinique typique et une description des crises, ainsi qu'un EEG, aident à établir le diagnostic.

- L'EEG : montre un modèle typique d'activité de fond normale, mais une activité de pointe-onde de 3 par seconde pendant une crise. D'autres anomalies telles que les pointes et les décharges pointe-onde peuvent également être observées.
- IRM : L'IRM est généralement normale et ne montre aucune anomalie d'une cause spécifique ou connue.

-Evolution : Environ 7 enfants sur 10 atteints d'épilepsie avec des absences myocloniques recevront éventuellement un diagnostic de troubles d'apprentissage.

Certains enfants développeront plusieurs types de crises - qui résistent au traitement et présentent un schéma EEG caractéristique – appelé sd de LENNOX-GASTAUT.

Le pronostic est plus favorable si les médicaments peuvent contrôler les crises tôt.

### ➤ **LES AUTRES FORMES RARES** : (32)

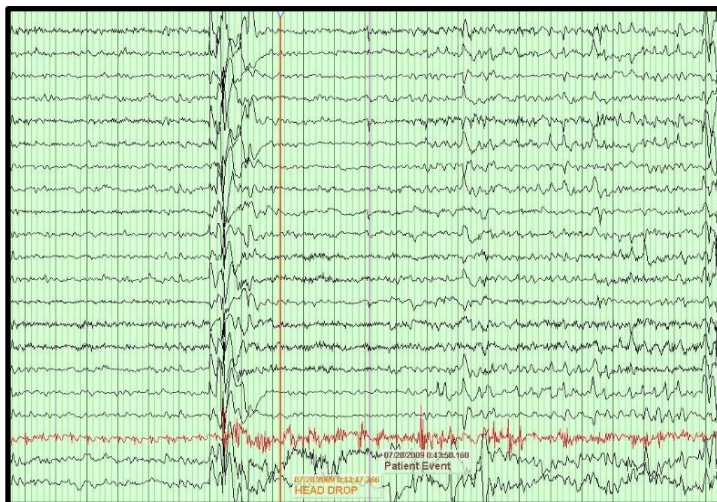


**Syndrôme de Lennox-Gastaut**

Il s'agit d'une épilepsie rare du jeune enfant. Ce sd est caractérisé par la présence de multiples types de crises et d'anomalies à l'EEG relativement spécifiques.

Le sd de Lennox-Gastaut survient chez des patients ayant déjà une histoire d'atteinte neurologique, telle qu'un retard dans le développement présent depuis la naissance, un accident neurologique comme une encéphalite ou une autre forme d'épilepsie alors qu'ils étaient plus jeunes, comme par exemple le syndrome de West.

Cette épilepsie est très souvent résistante aux médicaments disponibles à ce jour. Il semble que le degré « d'activité » de la maladie (fréquence des crises) ait un impact direct sur le développement et la capacité intellectuelle des patients.



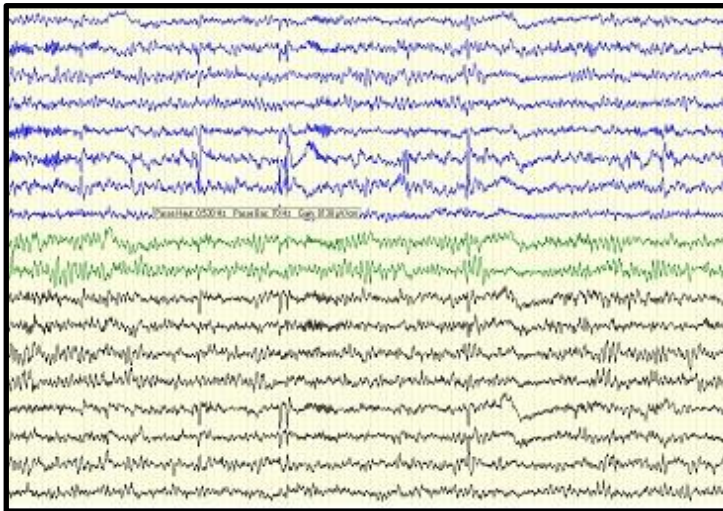
**Syndrôme de Doose**

Il s'agit d'une forme d'épilepsie rare débutant entre 2 et 5 ans.

La plupart des patients entrent de manière brutale dans la maladie, avec de nombreuses crises. En dehors des crises myoclonotoniques, qui consistent en un sursaut lié à une myoclonie suivi d'une perte soudaine du tonus qui peut faire chuter le patient, ces enfants ont des crises tonico-cloniques généralisées et des absences.

L'épilepsie est souvent très active d'emblée ou rapidement après son apparition. Un peu plus de la moitié des patients voient leurs crises épileptiques contrôlées par un ou plusieurs traitements antiépileptiques.

Une autre partie des patients continue à avoir des crises qui sont résistantes aux médicaments et aux stratégies de traitement non médicamenteuses actuellement disponibles.



**Encéphalopathie épileptique avec pointes-ondes continues du sommeil**

POCS est une forme rare débutant chez l'enfant le plus souvent entre 6 et 8 ans.

Il s'agit de jeunes patients ayant débuté une épilepsie quelques mois plus tôt et dont les crises sont habituellement aisément contrôlées par les traitements. Après une phase sans aucun symptôme, il est habituel que l'épilepsie se déstabilise avec l'apparition de différents types de crises épileptiques et de façon concomitante une régression de certains domaines cognitifs, ceci pouvant varier d'un patient à un autre. Il peut y avoir une régression sur le langage, sur la motricité ou sur le comportement. L'enregistrement EEG au moment du diagnostic retrouve un aspect particulier du tracé dans le sommeil qui est appelé « pointes-ondes continues du sommeil ». En cas de régression, la prise en charge doit se faire de façon urgente.

#### 4. Les autres épilepsies de l'adolescent (12-18 ans) : (14) (15)

	<b>EPILEPSIE DE L'ADOLESCENT</b>	<b>EPILEPSIE MYOCLONIQUE JUVENILE</b>	<b>EPILEPSIE grand mal Du réveil</b>
<b>FREQUENCE</b>	10 à 14%	2à5%	
<b>AGE</b>	Après 10 ans	Entre 12 et 18 ans	Moyenne 15 ans
<b>CLINIQUE</b>	Crises tonico- cloniques surtout au réveil favorisé par alcool et manque de sommeil, crises rares 2 à 3 fois/an.	Myoclonies massives bilatérales et symétriques prédominant aux membres supérieurs sans perte de connaissance, souvent matinales (2h suivant le réveil). Associées dans 80% des cas à des crises tonico-cloniques généralisées	Crises tonico- cloniques (stress, dette de sommeil, alcool) +/- Absences, myoclonies (Rares)
<b>EEG</b>	Parfois normal, souvent de brèves décharges de Pointes Ondes (PO), généralisées bilatérales et symétriques.	Rythme de base normal avec quelques décharges de PO ou PolyPO.	Tracé bien organisé Bouffées de PO et PPO diffuses potentialisées par dette de sommeil.
<b>PRONOSTIC</b>	Bon	Crises bien contrôlées par le traitement, mais rechutant souvent à l'arrêt de celui-ci.	Favorable : crises rares, arrêt des crises à l'âge adulte



## **B. Démarche diagnostique : (33)**

La démarche diagnostique est initiée lors de l'apparition des premiers symptômes, c'est-à-dire au moment de la première crise.

Il est recommandé qu'un patient suspect de débiter une épilepsie soit vu en consultation spécialisée :

– **Dans un délai de 48 heures, en cas de suspicion de syndrome de West ;**

– **Dans un délai de 15 jours.**

En cas d'impossibilité de réaliser la consultation spécialisée dans les délais précédemment indiqués, un avis spécialisé entre médecins est possible pour l'instauration du traitement, de sorte de ne pas différer une éventuelle décision de traitement pharmacologique.

### **1. Éléments cliniques à rechercher et diagnostics différentiels :**

#### **a) Éléments cliniques :**

Les diagnostics d'épilepsie et de crise d'épilepsie sont basés sur les éléments cliniques, sans qu'aucun d'entre eux ne soit pathognomonique. Le diagnostic repose donc sur un faisceau d'arguments cliniques prenant en compte :

- Les antécédents du patient ;
- Les circonstances de survenue ;
- Les signes cliniques ressentis et/ou observés par le patient et l'entourage pendant la crise, ainsi que leur enchaînement et leur durée.

**Chez l'enfant**, les recommandations éditées par la *New Zealand League Against Epilepsy* proposent une série de questions à poser :

- Que faisait l'enfant (et le témoin) lorsque l'événement est survenu ?
- Quel était le contexte (circonstances) ?
- Y a-t-il eu une aura ?
- Y a-t-il eu une perte de contact ?
- Y a-t-il eu des mouvements durant l'épisode ?
- Y a-t-il eu des signes focaux ?
- Y a-t-il eu des symptômes après l'événement (rechercher une paralysie de Todd) ?
- Quelle était la durée de l'épisode ?

#### **b) Diagnostics différentiels :**

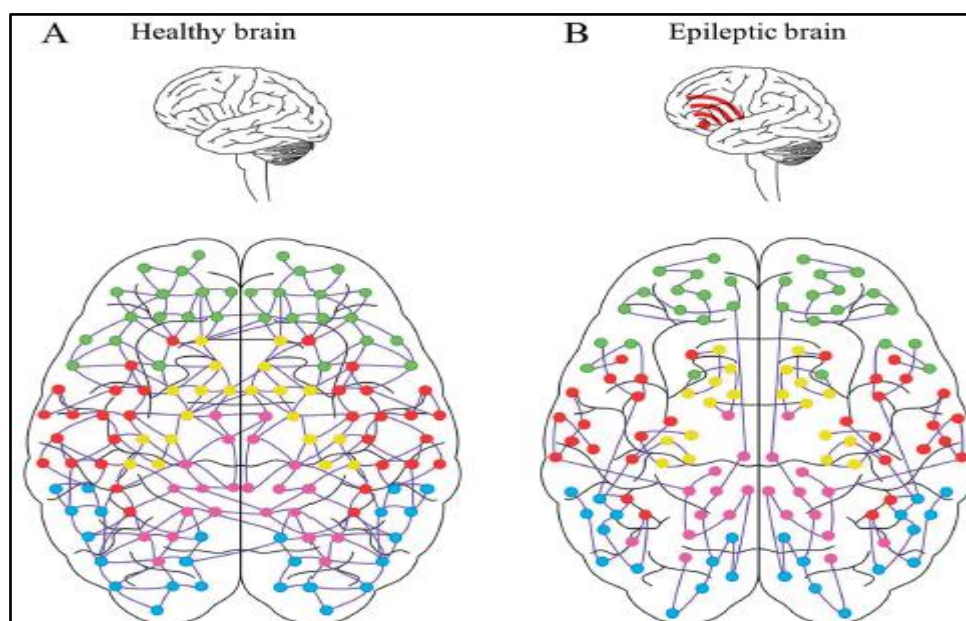
Les diagnostics différentiels sont très nombreux et diffèrent suivant les situations cliniques. Basé sur l'avis d'experts, le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) propose un arbre décisionnel, fonction des circonstances de survenue, des modifications de coloration cutanée et des manifestations motrices pendant l'épisode (**Tableau**). Ces diagnostics différentiels sont également classés en fonction de l'âge d'apparition le plus fréquent.

**Tableau 3: DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS CLASSES EN FONCTION DE L'AGE. (34)**

ENFANT PLUS GRAND	PETITE ENFANCE	NOURRISSONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ARYTHMIE CARDIAQUE</li> <li>• SYNCOPE</li> <li>• HYPERRXPLEXIE</li> <li>• CRISE CONVULSIVE</li> <li>• MYOCLONIES/TICS</li> <li>• DYSKINESIES PAROXYSTIQUES</li> <li>• VERTIGE /MIGRAINE</li> <li>• TORTICOLIS</li> <li>• TROUBLE DU MOUVEMENT OCULAIRE</li> <li>• ATAXIE EPISODIQUE</li> <li>• CATAPLEXIE</li> <li>• CRISE AKINETIQUE</li> <li>• ATTAQUE DE PANIQUE</li> <li>• STEREOTYPIES</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ARYTHMIE CARDIAQUE</li> <li>• CRISE CONVULSIVE</li> <li>• SPASME DU SANGLOT</li> <li>• HYPERRXPLEXIE</li> <li>• MYOCLONIES</li> <li>• DYSKINESIES PAROXYSTIQUES</li> <li>• SD DE SANDIFER</li> <li>• VERTIGE /MIGRAINE</li> <li>• CATAPLEXIE</li> <li>• TORTICOLIS</li> <li>• CRISE AKINETIQUE</li> <li>• STEREOTYPIES</li> <li>• TERREURS NOCTURNES</li> <li>• EVEIL CONFUS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ARYTHMIE CARDIAQUE</li> <li>• HYPERRXPLEXIE</li> <li>• CARDIOPATHIES STRUCTURELLES</li> <li>• E. MYOCLONIQUE DU NRS</li> <li>• DYSTONIE PAROXYSTIQUES</li> <li>• SD DE SANDIFER/RGO</li> <li>• TORTICOLIS</li> <li>• HEMIPLEGIE ALTERNANTE</li> <li>• TREMULATION</li> <li>• MYOCLONIES BENIGNES DU SOMMEIL</li> </ul>

## V. Neurobiologie de la crise épileptique : (35) (36) (37) (38)

Le système nerveux est constitué de milliards de neurones et de cellules de soutien. Les neurones s'organisent d'abord en réseaux microscopiques puis en réseaux macroscopiques, La plupart des études désignent la matrice de connexion du cerveau humain comme le « connectome » humain (**figure 14**). Les crises vont donc s'organiser à toutes ces échelles.



**Figure 13:** exemple visuel du connectome dans le cerveau sain (A) par rapport au cerveau épileptique (B) (36) .

Au niveau cellulaire, le cerveau développe une abondance de connexions synaptiques et ces connexions superflues sont élaguées tôt dans la vie postnatale. De plus, les axones à longue distance commencent à être myélinisés pour améliorer le transfert du signal vers les zones cérébrales distantes. Les données de la littérature montrent que de tels processus de maturation conduisent à des topologies de réseau avec des réseaux fonctionnels cérébraux passant d'une configuration plus aléatoire à une configuration plus ordonnée (36).

Le potentiel d'action est une dépolarisation automatique d'une membrane excitable à la suite d'une stimulation supraliminaire. La propagation de ce potentiel le long de l'axone décrit : **l'influx nerveux**.

La membrane plasmique des neurones est **imperméable aux ions métaux** ce qui signifie qu'il ne peut pas y avoir d'échanges à travers la membrane d'ions chargés positivement ou négativement. En théorie il ne serait donc pas possible de faire une décharge de la membrane. Ceci est responsable d'un **gradient ionique** car on a des concentrations de certains ions différentes à l'intérieur et à l'extérieur du neurone (beaucoup plus de  $\text{Cl}^-$  et de  $\text{Na}^+$  à l'extérieur, beaucoup plus de  $\text{K}^+$  à l'intérieur et un peu plus de  $\text{Ca}^{2+}$  à l'extérieur).

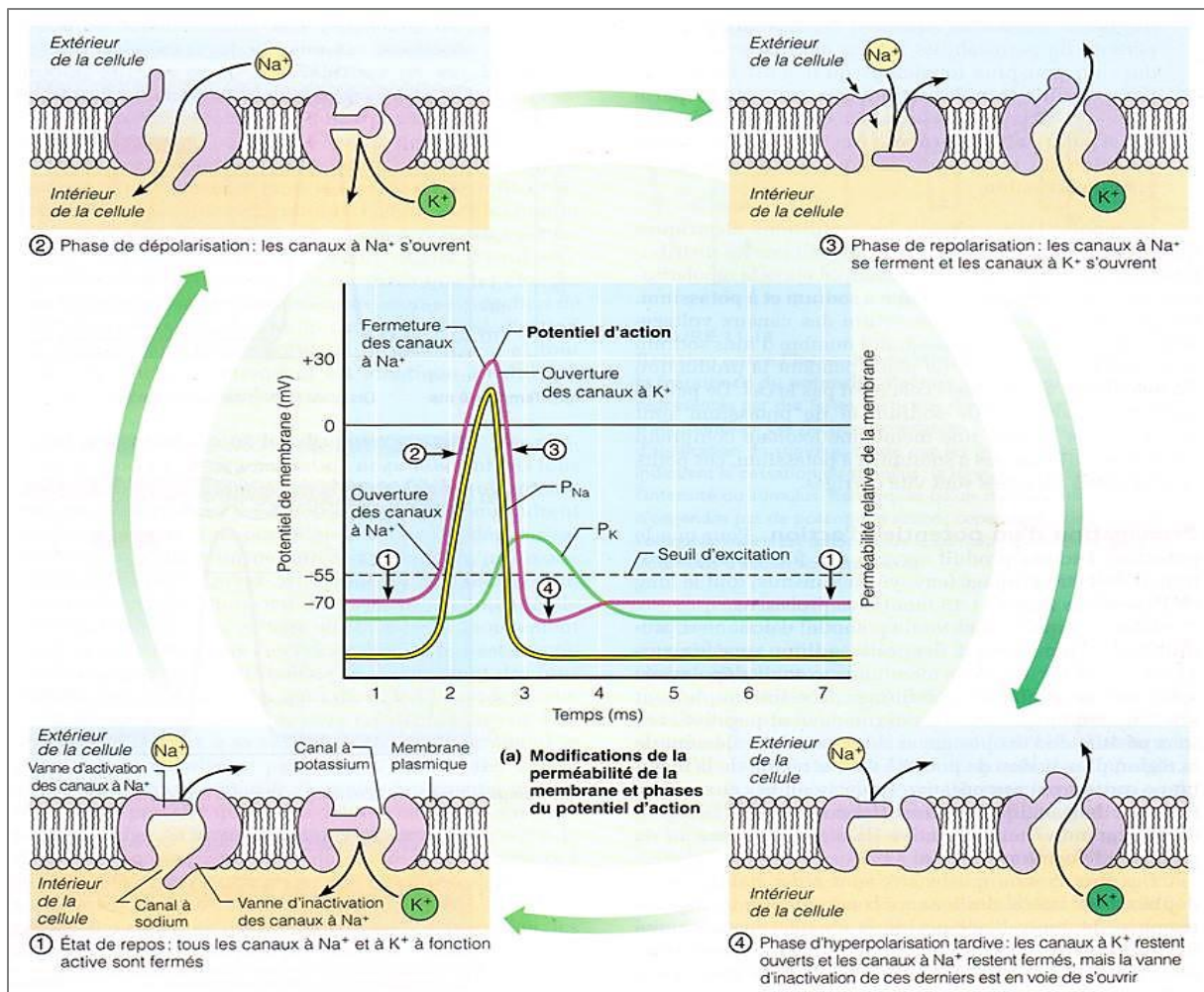
Le neurone de base est **hyperpolarisé**, chargé très négativement à **-80mV**.

Les ions auraient tendance à passer à travers la membrane s'ils le pouvaient : c'est la **force motrice du gradient ionique**.

Il y a deux types de canaux :

1. **Dépendants du potentiel**
2. **Dépendants de certaines substances** qui vont se fixer dessus (ionotropique) (38) .

Un potentiel d'action comprend les phases suivantes : (**figure 15**).



**Figure 14:** les phases du potentiel d'action (39)

Les caractéristiques physiopathologiques de la génération des crises sont : (35)

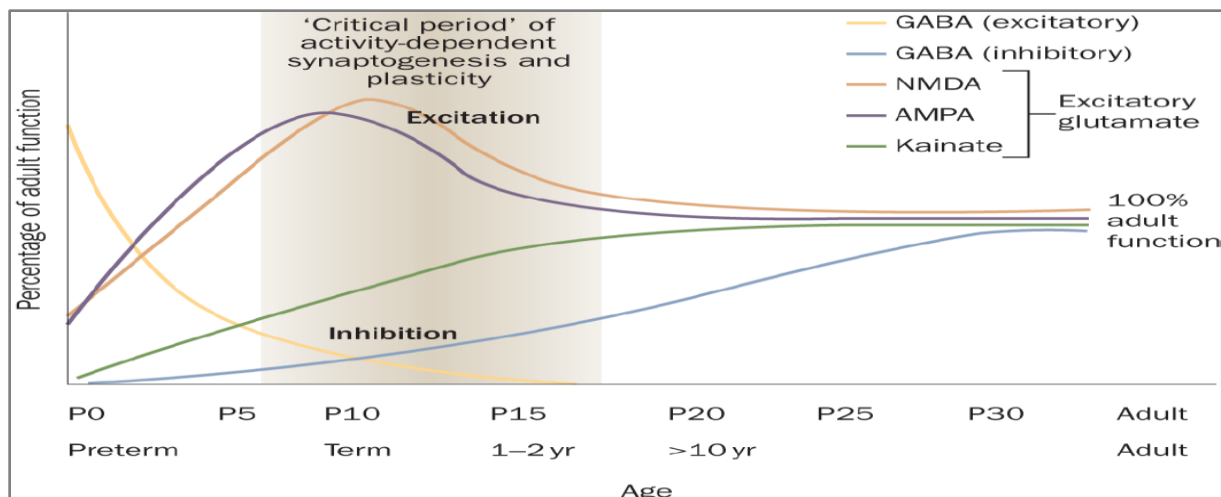
**1-l'hyperexcitabilité des neurones individuels :** L'hyperexcitabilité implique que le « Seuil » de la crise, le niveau de dépolarisation de la membrane qui doit être dépassé pour qu'une crise se produise, est abaissé, ce qui permet à un neurone de déclencher plus facilement des décharges récurrentes qui comprennent les manifestations électrographiques d'une crise.

**2- le déclenchement hypersynchrone des réseaux neuronaux :** (une population de neurones se déchargeant en même temps).

Toute région du cerveau peut potentiellement générer une crise dans les conditions appropriées, c'est-à-dire lorsque l'excitation nette dans une zone corticale dépasse l'inhibition nette dans cette zone.

**L'ictogénèse** désigne le processus de transition d'un état intercritique à une crise ; traditionnellement médié par un déséquilibre de la balance inhibition /excitation.

Le cerveau immature présente une excitation accrue et une inhibition réduite, les canaux ioniques excitateurs et les transporteurs sont exprimés à des niveaux qui favorisent l'excitation, alors que l'inhibition est relativement sous-développée (37).



**Figure 15:** Représentation schématique des changements de maturation dans la fonction des récepteurs du glutamate et du GABA dans (37).

## A. Excitabilité neuronale : (38)

**Excitabilité intrinsèque** : Anomalies de fonctionnement de divers canaux ioniques (canaux voltage dépendants  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ) conduisant à des flux ioniques qui génèrent des dépolarisations.

**Excitabilité extrinsèque** : Un neurone ne peut pas fonctionner tout seul, il est aussi contrôlé par les informations qu'il reçoit des autres neurones et de son environnement, notamment via les récepteurs ionotropes.

### ➤ Le système excitateur du glutamate :

Quand il se fixe il y a une entrée des ions sodium ce qui diminue l'hyperpolarisation. Si le seuil du potentiel d'action a dépassé le canal sodium va s'ouvrir, on aura encore plus de sodium qui entrera et cela va finir par faire un potentiel d'action. **Le glutamate rend donc le neurone plus excitable.**

### ➤ Le système inhibiteur du GABA :

Quand il se fixe il y a une entrée des ions chlore ce qui hyperpolarise le neurone. Si on est à  $-80\text{mV}$  et qu'on applique le GABA on passera à  $-100\text{mV}$ . On a donc encore moins de chances d'ouvrir les canaux sodium pour faire un potentiel d'action. **Le GABA rend donc le neurone encore moins excitable**, il est encore plus loin du seuil nécessaire à l'ouverture des canaux.

### ➤ Sommation des synapses : la **synchronisation des synapses excessive** par :

La **sommation spatiale** c'est-à-dire que l'on reçoit plusieurs fois des informations excitatrices ou inhibitrices.

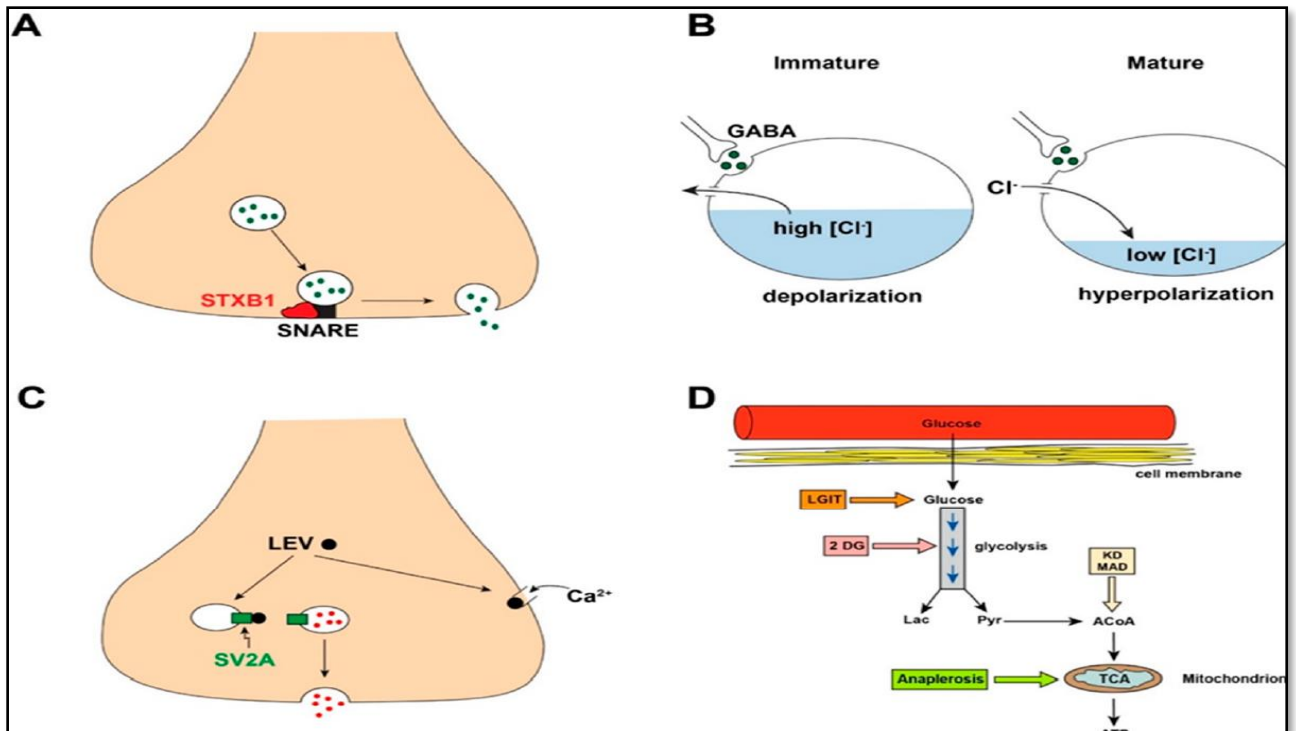
La **sommation temporelle** c'est-à-dire qu'une des connexions excitatrices va envoyer plus d'informations excitatrices répétées.

## B. Les mutations génétiques : (35)

Les mutations génétiques récemment découvertes responsables de l'épilepsie défont les mécanismes E/I traditionnels.

Pour plusieurs syndromes d'épilepsie de l'enfance, des mutations sont découvertes dans des gènes qui n'ont pas de relation évidente avec les mécanismes d'excitabilité traditionnellement envisagés.





**Figure 16:** Exemples sélectionnés de mécanismes épileptiques dans lesquels le concept d'équilibre E/I peut ne pas être immédiatement applicable.

(A) **STXBP1** est une protéine essentielle pour l'amarrage et la fusion des vésicules des neurotransmetteurs afin de permettre la libération ultérieure du neurotransmetteur. Cette protéine se lie au complexe **SNARE** soluble pour permettre la libération des neurotransmetteurs. Mutation du gène qui code pour **STXBP1** (**STXBP1**) altère la libération des neurotransmetteurs (excitateurs et inhibiteurs) et conduit à un syndrome de trouble neurodéveloppemental et d'épilepsie sévère.

(B) Au début du développement, le GABA est excitateur plutôt qu'inhibiteur, lié en partie aux concentrations de chlorure intracellulaire spécifiques à l'âge.

(C) L'anticonvulsivant lévétiracétam se lie à une protéine de vésicule synaptique appelée **SV2A**, ce qui réduit l'amarrage des vésicules et la libération de neurotransmetteur. Le LEV inhibe également les canaux calciques présynaptiques de type N et la libération de calcium à partir des réserves intracellulaires.

(D) Aperçu du métabolisme du glucose (Gluc). Le glucose pénètre dans la cellule à partir de la circulation sanguine et subit ensuite une glycolyse pour la production éventuelle d'ATP. Les points de contrôle métaboliques pour le traitement potentiel de l'épilepsie sont indiqués dans les cases.

STXBP1, protéine de liaison à la syntaxine 1 ; LGIT, traitement à index glycémique bas ; 2DG, 2-désoxyglucose ; KD, régime cétogène ; MAD, régime Atkins modifié ; ATP, adénosine triphosphate ; TCA, cycle d'acide tricarboxylique ; ACoA, acétyl-co-enzyme A ; Lac, lactate ; Pyr, pyruvate

De nombreux autres gènes affectent de manière similaire des aspects du développement synaptique, de la libération de neurotransmetteurs, de la signalisation subcellulaire et d'autres aspects de la fonction neuronale en dehors de la construction E/I familière. Un autre exemple est la mutation du gène du facteur de transcription (**ARX**), entraînant une altération de la migration des interneurons inhibiteurs des éminences ganglionnaires du cerveau antérieur vers le néocortex, entraînant une hyperexcitabilité et une propension aux convulsions telles que les spasmes infantiles.

Dans ce cas, l'équilibre E/I est bouleversé par une diminution de l'intercalation des neurones inhibiteurs dans le circuit néocortical.

**Tableau 4: Exemples de gènes dans les troubles neurodéveloppementaux avec épilepsie qui n'ont pas de déséquilibre E/I simple ou direct comme mécanisme d'action (35)**

<b>GÈNE</b>	<b>PRODUIT DE GÈNE</b>	<b>RÔLE</b>	<b>ÉPILEPSIE SYNDROME</b>
<b>STXBP1</b>	Protéine de liaison à la syntaxine 1	Fusion vésiculaire avec présynaptique membrane permettant libération de neurotransmetteurs	Syndrome d'Ohtahara
<b>ARX</b>	Lié à Aristaless (protéine homéobox)	Migration tangentielle des interneurons dans la plaque corticale	Plusieurs types de crises, Spasmes infantiles
<b>CDKL5</b>	Dépendant des cyclines de type kinase 5	Cytosquelette d'actine, dendritique arborisation, MeCP2 phosphorylation	Plusieurs types de crises, Spasmes infantiles
<b>PCDH19</b>	Protocadhérine 19	Adhérence neuronale pendant la migration	Réservé aux femmes plusieurs types de saisies, Spasmes infantiles

### **C. La réponse inflammatoire et les convulsions :**

L'activation microgliale se produit après des crises aiguës dans divers modèles animaux d'épilepsie. La densité de la microglie atteint un maximum pendant le développement du cerveau dans le cortex, qui est également lorsque la synaptogenèse est à son apogée.

Au cours du développement normal et après une blessure, la microglie participe au "décapage synaptique" par lequel les terminaux présynaptiques sont éliminés des neurones.

#### **La "cascade" épileptogène :** (37)

L'épileptogenèse est probablement un processus multifactoriel. Les données cliniques et les modèles expérimentaux suggèrent la séquence temporelle d'événements suivante.

L'insulte initiale est généralement accompagnée d'une activité épileptique aiguë et est suivie d'une période (latente ou silencieuse) sans activité épileptique manifeste.

Par la suite, une dernière étape est atteinte, caractérisée par l'apparition de crises spontanées, une augmentation de la fréquence des crises et, dans certains cas, une réfractaire aux médicaments antiépileptiques .

Les changements **aigus** précoces qui se produisent dans les minutes à quelques jours suivant l'insulte initiale comprennent des altérations rapides de l'activité des canaux ioniques, des modifications post traductionnelles des protéines existantes et l'activation immédiate des gènes précoces .

La période **subaiguë** de quelques heures à quelques semaines suivant l'insulte déclenchante peut inclure des processus tels que l'activation de la transcription, la mort neuronale et l'inflammation.

Les changements **chroniques** qui se produisent au fil des semaines ou des mois comprennent des altérations anatomiques telles que la neurogenèse, la germination des fibres moussues, la réorganisation du réseau et la gliose

## VI. Pharmacologie et médicaments antépileptiques

### A. DEFINITION : (40)

Les **antiépileptiques**, **anticonvulsants** ou **anticonvulsifs**, appartiennent à un groupe varié de médicaments utilisés pour prévenir l'épilepsie. Leur action est symptomatique et non pas curative.

Ils peuvent parfois être indiqués dans d'autres pathologies, comme : antalgiques, ou thymorégulateurs...

### B. CLASSIFICATION :

Les antiépileptiques peuvent être classées en fonction de :

- **Leurs dates de commercialisation**
- **La structure chimique**
- **Le mécanisme d'action**

#### 1. Classification chronologique : (41)

Le nombre de médicaments antiépileptiques a considérablement augmenté depuis les années 1990, du fait principalement du développement de la connaissance dans le domaine des neurosciences et du développement des technologies du médicament. Historiquement, leur classification était segmentée en trois périodes (**tableau**).

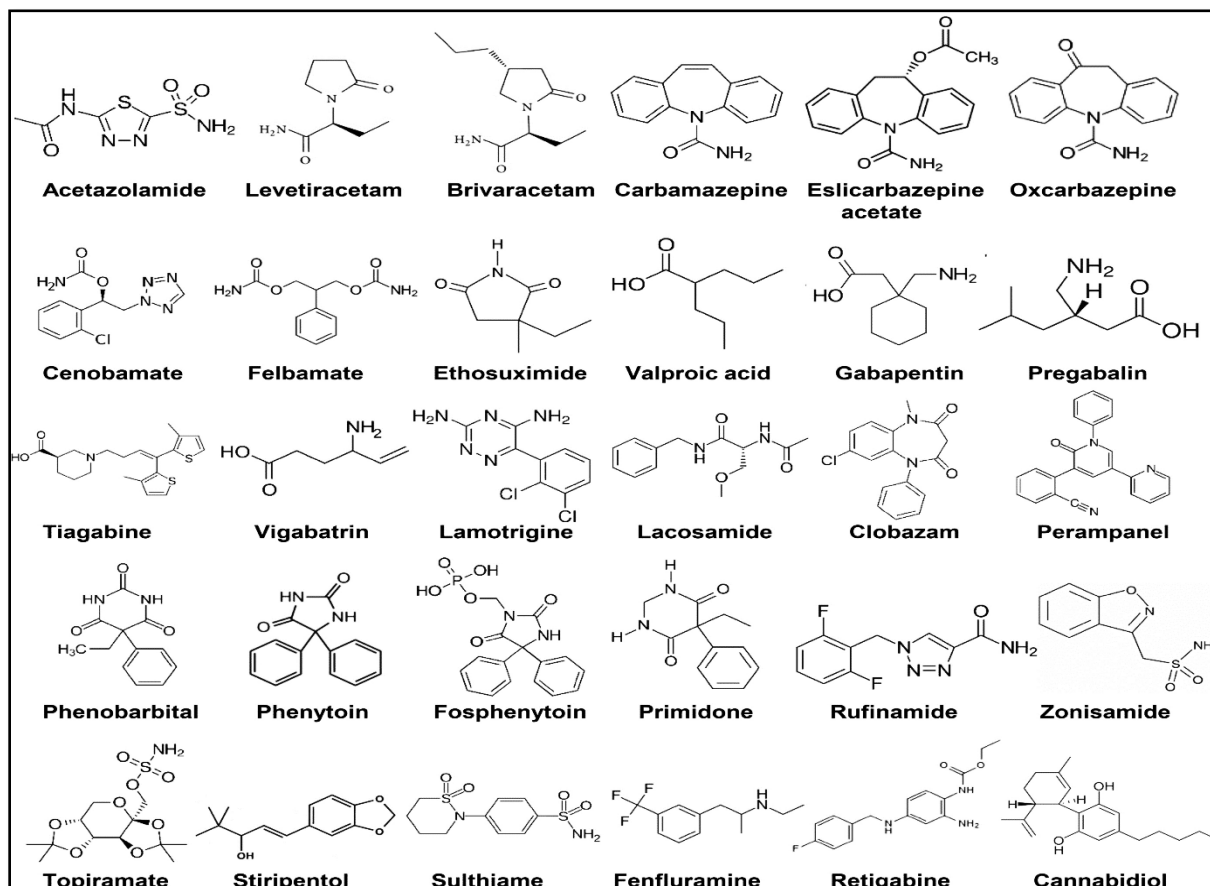
**Tableau 5: Les différentes générations d'antiépileptiques utilisés en pédiatrie (42).**

<i>1<sup>er</sup> GENERATION</i>		<i>2<sup>ème</sup> GENERATION</i>		<i>3<sup>ème</sup> GENERATION</i>	
Phénobarbital (BP)	1912	Clobazam (CLB)	1979	Eslicarbazépine (ALS)	2010
Phénytoïne (PHT)	1938	Vigabatrin (VGB)	1989	Lacosamide (LCM)	2010
Primidone (PRM)*	1953	Oxcarbazépine (OXC)	1990	Rétigabine/ézogabine (RTG/EZG)	2011
Sulthiame (STM)	1960	Lamotrigine (LTG)	1991	Pérampanel (PAR)	2012
Carbamazépine (CBZ)	1965	Gabapentine (GBP)	1994	Évérolimus (RVE)	2017
Valproate (VPA)	1970	Felbamate (FBM)	1994	Brivaracétam (BRV)	2018
		Topiramate (MTP)	1995	Cannabidiol (CBD)	2019
		Tiagabine (TGB)	1996		
		Lévétiracétam (NIV)	2000		
		Prégabaline (PGB)	2005		
		Zonisamide (ZNS)	2007		
		Stiripentol (STP)	2007		
		Rufinamide (RUF)	2007		



Bien que cela puisse compliquer les choix de prise en charge, cela offre également de nouvelles options bienvenues pour individualiser plus efficacement le traitement. Étant donné que chacun des antiépileptiques disponibles diffère des autres par de nombreuses propriétés cliniquement pertinentes, les possibilités d'adapter le traitement médicamenteux aux caractéristiques de chaque patient n'ont jamais été aussi grandes (43).

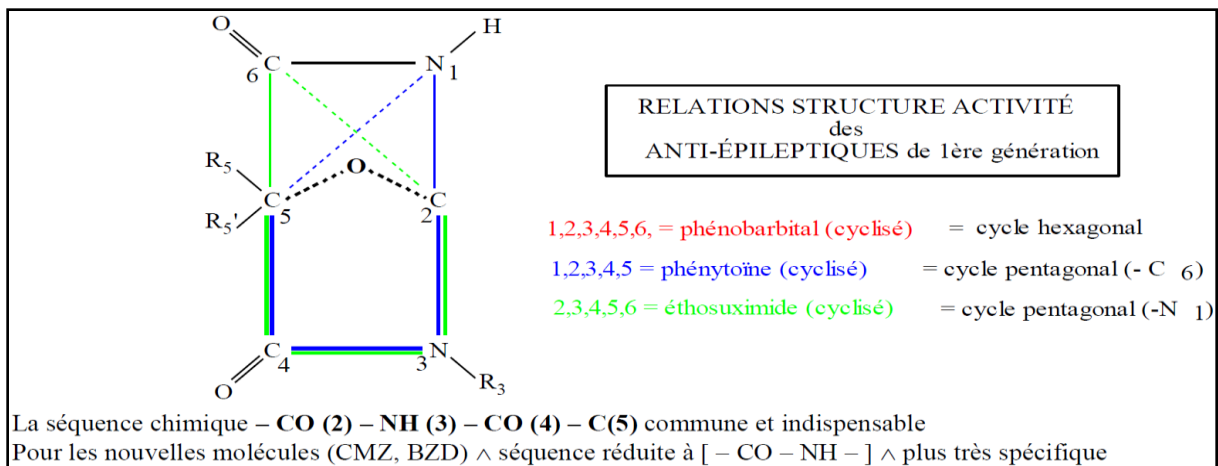
## 2. Classification selon la structure chimique :



**Figure 17:** Structures chimiques des antiépileptique (44).

**Tableau 6:** classification chimique des antiépileptiques (45).

Classe chimique	Exemples de médicaments
Barbituriques	Phénobarbital, Méphobarbital
Hydatoïdes	méphénytoïne
Iminostilbène	Carbamazépine
Oxazolidinedione	Triméthadione
Succinimide	Éthosuximide
Acide carboxylique	Valproate de sodium
Benzodiazépines	Clonazéпам, Diazéпам
Acétylurée	Phénacémide
Nouveaux médicaments	Progabide, Vigabatrine, Gabapentine, Lamotrigine, Felbamate, Topiramate, Tiagabine
Divers	Acétazolamide, Dexamphétamine



Positions et substitutions + ou - responsables des propriétés pharmacodynamiques des composés de 1ère génération :

- Position 5 = un groupe phényle (phénytoïne, phénobarbital) est important mais non indispensable (éthosuximide)
- Les chaînes alcoylées font perdre l'activité
- Position 4 = un carbonyle augmente l'activité
- Position 3 = la N-méthylation est défavorable
- Position 2 = un groupe réactif ne semble pas essentiel, mais un carbonyle contribue à une meilleure efficacité

Pour les produits récents : peu d'éléments de relations structure activité.

### 3. Modes d'action : (41)

Pour comprendre l'utilisation et les modalités de prescription des antiépileptiques, il est nécessaire de résumer schématiquement leurs modes d'action et modalités de la transmission entre les neurones.

On peut considérer schématiquement qu'au niveau des réseaux neuronaux impliqués dans l'épilepsie, il existe deux principaux groupes de neuromédiateurs :

- Excitateur avec le glutamate
- Inhibiteur avec le GABA (acide gamma-aminobutyrique).

Ces neuromédiateurs, libérés *via* des vésicules dans la fente synaptique, activent des récepteurs postsynaptiques (protéine) qui sont, respectivement, des récepteurs au GABA et des récepteurs NMDA et AMPA sensibles au glutamate.

Le récepteur AMPA est couplé à un canal ionique qui provoque l'entrée du sodium dans le neurone postsynaptique.

Le récepteur NMDA est couplé à un canal calcique qui peut être bloqué par l'ion Mg<sup>2+</sup>.

Le récepteur GABA est couplé au canal Cl<sup>-</sup>. Quand le GABA se fixe sur son récepteur, il y a une entrée massive de Cl<sup>-</sup> dans le neurone *via* le canal ionophore au chlore qui est responsable de l'hyperpolarisation cellulaire, d'où la diminution de l'excitabilité.

**Le GABA entraîne ainsi un effet inhibiteur, alors que le glutamate provoque un effet excitateur.**

Les antiépileptiques ont pour objectif d'améliorer l'inhibition et/ ou de diminuer l'excitation pour rééquilibrer les processus électrophysiologiques de la membrane. Les antiépileptiques peuvent être classés en médicaments qui agissent de manière assez sélective via une seule cible ou agissent plus largement via plusieurs cibles :

- Les canaux dits voltage-dépendants (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>), le canal Cl<sup>-</sup>,
- Les sous-unités des récepteurs au GABA ou au glutamate,
- Les vésicules synaptiques.

**a) AE bloquant les canaux ioniques voltage-dépendants :**

-Bloquant des canaux sodiques : Prolongation de l'état inactivé du canal sodique voltage dépendant, synonyme de prolongement de la période réfractaire du neurone.

-Bloquant des canaux calciques : inhibition du fonctionnement des canaux calciques de type T impliqués dans la survenue d'absence.

**b) AE interfèrent avec la neurotransmission :**

1- Sur le système Gabaergique :

-Agissant sur le récepteur-canal GABA-A post synaptique : GABA A →inhibition du neurone post synaptique en augmentant le flux des ions Cl<sup>-</sup> dans la cellule.

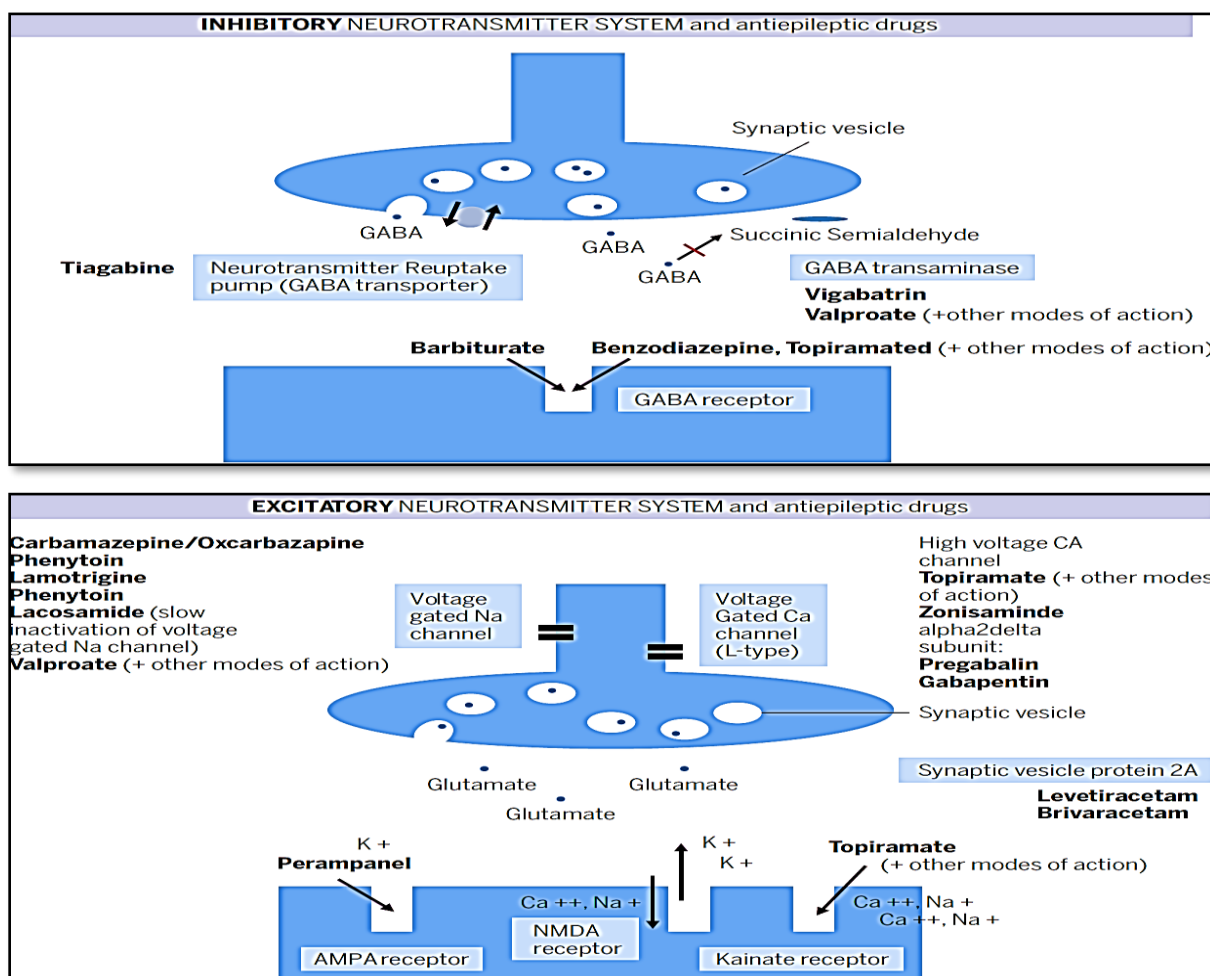
-Agissant sur le métabolisme du GABA : La diminution du GABA dans la fente synaptique est due : dégradation enzymatique par la GABA transaminase (GT)

Recapture pré synaptique

2- Sur le système glutamate-ergique :

- Inhibant la libération de l'acide glutamique
- Bloquant les récepteurs de l'acide glutamique Antagonistes de récepteurs du glutamate (NMDA /AMPA) : Diminution des flux Na<sup>+</sup> et Ca<sup>++</sup> excitateurs.

En outre, Les médicaments dont l'action antiépileptique comprend l'inhibition de l'anhydrase carbonique comprennent **l'acétazolamide, le topiramate et le zonisamide**. L'inhibition des anhydrases carboniques réduit les propriétés tampons du système tampon HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> /CO<sub>2</sub>, entraînant une acidose au niveau de l'organisme entier, y compris dans le cerveau. La chute du pH cérébral supprime l'excitabilité neuronale.



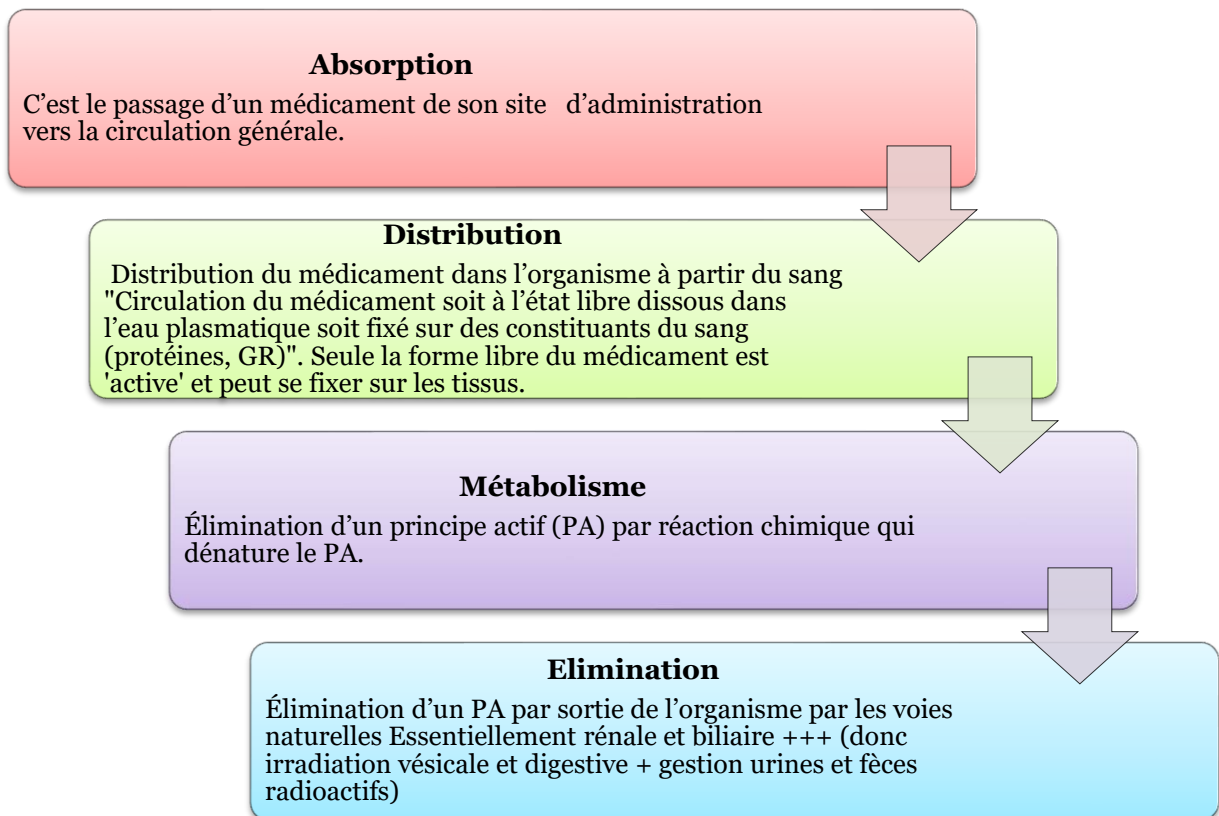
**Figure 18: médicaments antiépileptiques neurotransmetteurs excitateurs/inhibiteurs (46).**

## C. Particularités pharmacologiques de l'enfant :

### 1. Pharmacocinétique : (47)

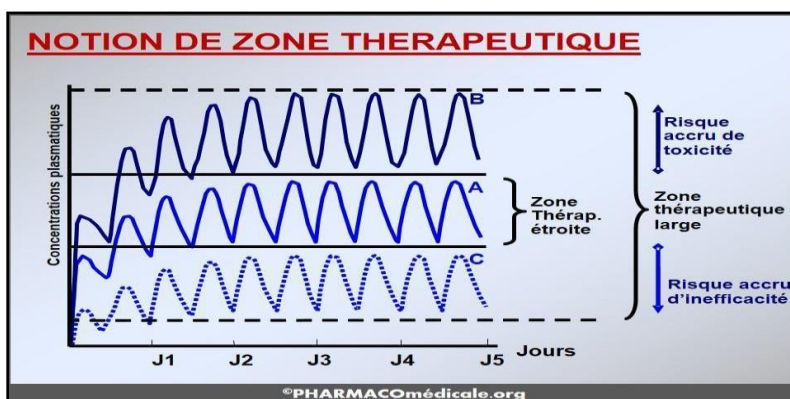
La pharmacocinétique étudie le devenir du médicament dans l'organisme. Elle permet de déterminer : **la posologie, le rythme de prise et la forme galénique du médicament.** On distingue schématiquement quatre étapes : **(figure 20)**

L'âge est un facteur influençant les paramètres pharmacocinétiques. C'est surtout avant l'âge de 2 ans que les différences pharmacocinétiques sont importantes par rapport à un enfant plus grand ou à l'adulte, mais par la suite, les diverses étapes pharmacocinétiques continuent à évoluer au cours du développement, de manière indépendante. De fait, lors du développement des médicaments, il serait nécessaire de réaliser des essais cliniques dans chaque classe d'âge, ce qui est difficile à réaliser en pratique (47).



**Figure 19:**étapes dans la pharmacocinétique d'un médicament (48).

### Définitions et intérêts des paramètres pharmacocinétiques : (49)



Le schéma posologique choisi pour un médicament a généralement pour but de maintenir les concentrations sanguines dans l'intervalle thérapeutique, c'est à dire dans la zone de concentrations assurant l'effet thérapeutique optimal tout en minimisant le risque d'effets indésirables.

Après administration d'un médicament, l'évolution des concentrations sanguines dépend : des modalités d'administration (voie d'administration, forme galénique, posologie...) ; Et des paramètres pharmacocinétiques qui décrivent, sur un plan quantitatif, le devenir du médicament dans l'organisme.

### **Les principaux paramètres pharmacocinétiques sont :**

1. La biodisponibilité (F) d'un médicament : est définie comme la fraction de la dose administrée ou du principe actif libéré par la forme pharmaceutique qui parvient sous forme inchangée dans la circulation sanguine systémique et la vitesse à laquelle se réalise ce processus.
2. Le volume de distribution (Vd) : Il représente la capacité d'un médicament à diffuser dans l'organisme.
3. La clairance (Cl) : représente le volume sanguin ou le volume plasmatique totalement épuré du médicament par unité de temps. Cela correspond à la capacité de l'organisme à éliminer le médicament. La clairance pourra être modifiée par toute cause affectant l'élimination rénale ou hépatique du médicament.
4. La demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ ) : est définie comme le temps nécessaire à la diminution de 50% de la concentration plasmatique.

Toute modification des paramètres pharmacocinétiques sous l'influence de facteurs physiologiques, pathologiques ou environnementaux s'accompagnera de différences dans l'évolution des concentrations.

Ce sont les modifications de la distribution et de l'élimination par rapport aux adultes qui ont les plus grandes répercussions sur la pharmacocinétique des médicaments en pédiatrie.

Le métabolisme et l'excrétion sont généralement résumés par la clairance systémique.

Les mesures sommaires de l'élimination des médicaments sont souvent limitées aux paramètres pharmacocinétiques dits secondaires tels que la concentration maximale (C<sub>max</sub>), la concentration minimale (C<sub>min</sub>) et les concentrations moyennes à l'état d'équilibre (C<sub>ss</sub>), ainsi que l'aire sous la courbe de concentration par rapport au temps (AUC). Il est important de noter que les paramètres secondaires sont dérivés des paramètres PK primaires (50).

#### **a) L'absorption : (47) (51)**

Les différences physiologiques des enfants peuvent avoir un impact sur l'absorption des médicaments (surface et perméabilité de la peau, surface et perméabilité de l'intestin, transit ralenti, fonction pancréatique immature chez l'enfant de moins d'un an, pH gastrique modifié).

La P-glycoprotéine (P-gp) est un transporteur impliqué dans l'absorption intestinale des médicaments. Une étude a montré que l'expression de cette protéine chez le nouveau-né est faible et qu'elle augmente progressivement pour atteindre un maximum chez les jeunes adultes (15 à 38 ans).

L'influence de l'immaturité sur la résorption par **voie orale** est très peu documentée mais la résorption semble diminuée, surtout chez le nouveau-né, entraînant un retard à l'obtention de la concentration plasmatique maximale (phénytoïne, phénobarbital).

Par **voie intramusculaire**, la vitesse de résorption est réduite et aléatoire car elle dépend des flux sanguins locaux et de la faiblesse des masses musculaires. Le caractère douloureux et le risque de blessure du nerf sciatique ou de rétraction musculaire conduisent à éviter cette voie chez le jeune enfant, à l'exception des vaccins.

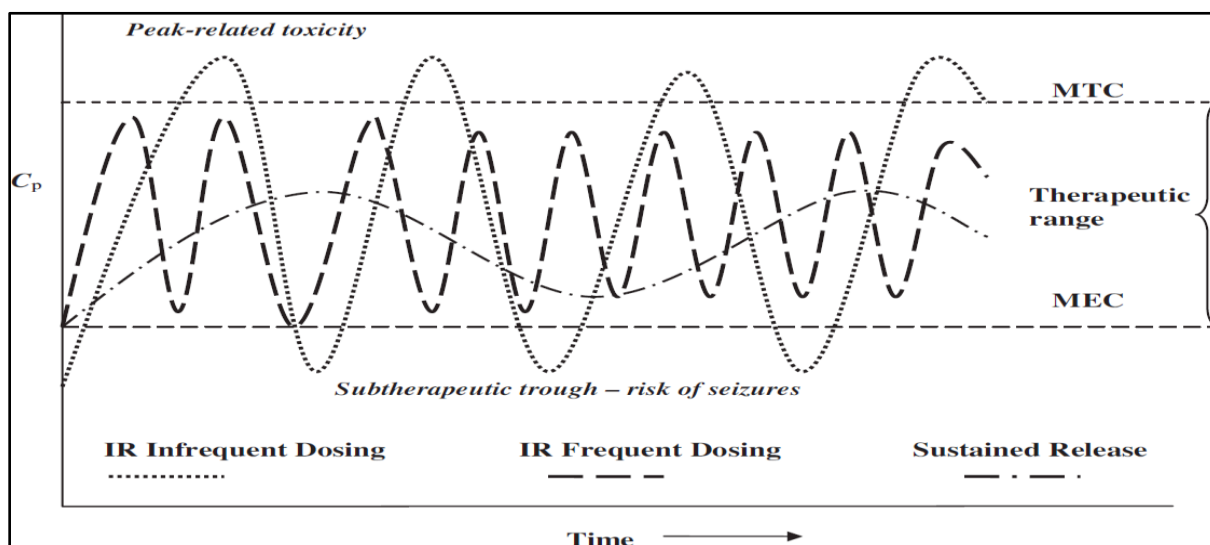
Il existe théoriquement une bonne résorption par **voie rectale**, non influencée par la maturation, conduisant à l'administration fréquente de médicaments par cette voie (traitement des convulsions, de la fièvre, de la douleur, sédation)

L'administration de médicaments par **voie intraveineuse** n'est pas soumise à l'influence de la maturation, mais aux formes galéniques disponibles.

**Tableau 7: particularité de l'absorption per orale chez l'enfant (52).**

	NV NES	NOURRISSONS	ENFANTS
<b>TEMPS DE VIDANGE GASTRIQUE</b>	Retardé	Augmenté	Légèrement augmenté
<b>PH GASTRIQUE</b>	>5 Jusqu'à 10j de vie puis ↓ progressive	4-2	Normal (pH 3) Dès 2 ans
<b>MOTILITE INTESTINALE</b>	Réduite ↓ temps d'absorption	Augmentée	Légèrement augmentée
<b>FONCTION BILIAIRE</b>	Immature ↓ solubilisation lipides	Proches valeurs adultes	Valeurs adultes
<b>ENZYMES INTESTINALES (CYP1A1, CYP 3A)</b>	Immature Pas de données	Immature Pas de données	Valeurs adultes Pas de données

La biodisponibilité relative est le terme décrivant la proportion relative du même médicament lorsqu'il est administré dans deux produits (comprimé a et comprimé b) ou formulations (liquide, comprimé, gélule) qui atteignent le système circulation. Une compréhension de la biodisponibilité peut être importante lors de la conversion de formes posologiques différentes (p. ex., doses iv à comprimé et vice versa). La bioéquivalence est une considération importante dans l'épilepsie, d'autant plus que bon nombre des anticonvulsivants actuellement disponibles ont un index thérapeutique étroit (53).



**Figure 20: Profils pharmacocinétiques à libération immédiate versus à libération prolongée (53).**

Sur la figure, trois différentes formes posologiques du même médicament sont présentées. La forme posologique à libération immédiate (IR) entraîne de fortes variations des concentrations pic-creux. Concentrations supérieures au minimum toxique (MTC) peut entraîner des effets secondaires liés au pic (nausées, vomissements, étourdissements), alors que des concentrations inférieures à la concentration minimale efficace (CEM) peuvent entraîner des effets sous-thérapeutiques.

Dans la pratique clinique, nous essayons de maintenir les médicaments dans le gamme thérapeutique (en dessous du MTC et au-dessus du MEC) pour maximiser les avantages potentiels de l'anticonvulsivant. Pour minimiser les variations plus importantes qui se produisent avec les anticonvulsivants à courte demi-vie, deux approches peuvent être utilisées. La première consiste à administrer la forme galénique IR plus fréquemment. La seconde consiste à administrer une forme posologique à libération prolongée qui libère lentement le médicament



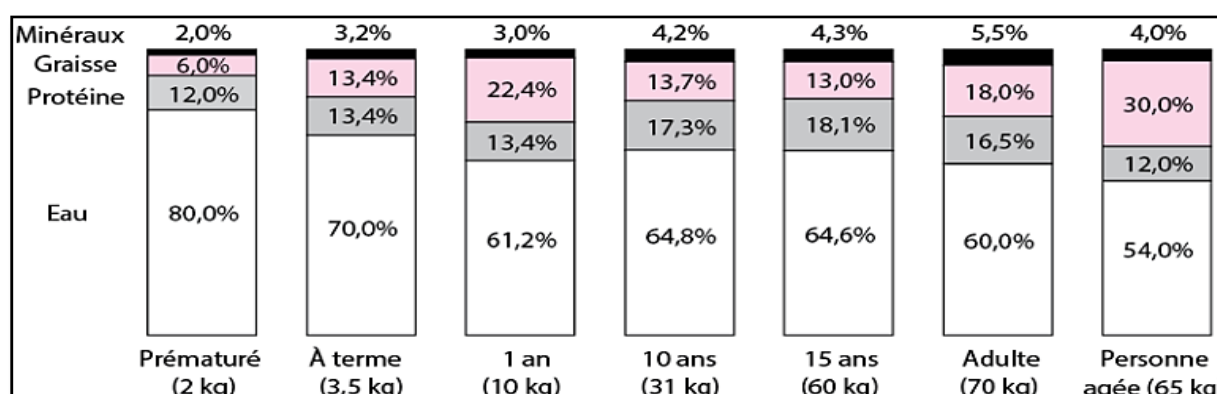
**b) La distribution : (47) (51) (53) (50)**

La distribution des médicaments est fonction de leur :

**1-Liaison aux protéines :** Bien que les taux de protéines plasmatiques soient faibles chez le nouveau-né et le nourrisson, il ne semble pas y avoir par la suite d'influence développementale notable. Cependant, l'existence d'une infection ou d'un état de stress physique, fréquente chez l'enfant, peut augmenter la proportion de médicament liée aux protéines plasmatiques. La prescription de médicaments fortement liés expose chez le nouveau-né au risque d'ictère nucléaire par déplacement de la bilirubine liée à l'albumine (diazépam). À l'inverse, en cas d'hyperbilirubinémie, la concentration de phénytoïne libre est plus importante par compétition entre la bilirubine et la phénytoïne.

**2-De la dimension des différents compartiments de l'organisme :**

La taille relativement élevée des compartiments hydriques et adipeux chez l'enfant s'accompagne de volumes de distribution des médicaments plus élevés que chez l'adulte. En effet, l'eau totale de l'organisme représente 75 % du poids du corps du nouveau-né pour diminuer avec l'âge et atteindre vers 1 an la valeur de l'adulte (60 %). La graisse représente 15 % du poids du corps du nouveau-né, augmente jusqu'à 25 % vers 1 an, pour diminuer ensuite à 18 % vers 10 ans. Le volume de distribution pour les médicaments hydrophiles est plus large chez le nourrisson et le jeune enfant, ce qui explique des doses unitaires rapportées au poids souvent plus élevé que chez l'adulte. À l'inverse, il existe un risque de surdosage avec les médicaments lipophiles, moins absorbés dans les tissus chez le jeune enfant, chez qui la masse grasse est plus faible que chez l'adulte.



**Figure 21: Modifications de la composition du corps au cours de la croissance (54).**

**3-Du débit sanguin :** la perméabilité de la barrière hématoencéphalique serait plus élevée, ce qui entraînerait une augmentation de l'efficacité mais aussi une augmentation des effets indésirables pour les médicaments psychotropes. Cependant, la distribution cérébrale peut être complexe et variable en fonction de facteurs liés aux mécanismes de transport actif, aux modifications de la perméabilité tissulaire liées à la maladie et à d'autres comorbidités.

Par exemple, Clinkers et al. ont étudié l'influence des crises d'épilepsie sur la concentration d'oxcarbazépine dans l'hippocampe et dans le plasma dans un modèle de rat. Les concentrations ont atteint des valeurs plus élevées dans l'espace interstitiel dans la région des crises aiguës induites par la pilocarpine et étaient encore plus élevées lorsque l'oxcarbazépine était administrée en association avec un inhibiteur de la glycoprotéine P (Pgp). Plus important encore, ces différences ont été observées sans changements significatifs des niveaux de médicament dans le plasma. Ces résultats illustrent le rôle complexe du fonctionnement de la barrière hémato-encéphalique comme déterminant de l'exposition cible (50).

Médicaments avec de plus petites valeurs de  $V_D$  ont tendance à être plus liés aux protéines ou hydrophiles, tandis que les médicaments avec une liaison protéique plus faible (lipophile) ont une valeur de  $V_D$  plus élevées.

**Tableau 8: Volume de distribution des antiépileptiques (55).**

**Médicament avec un min  $V_D$  :**

**Valproate**

**Médicament avec un moyen  $V_D$  :**

**Ethosuximide ; Felbamate ; Levetiracetam ; Oxcarbazepine ; Phenobarbital  
Phénytoïne ; Prégabaline**

**Médicament avec un max  $V_D$  :**

**Carbamazépine ; Clobazam ; Clonazepam ; Gabapentin ; Lamotrigine ; Primidon  
; Tiagabine ; Topiramate ; Vigabatrin ; Zonisamide**

La liaison aux protéines du valproate est unique en ce sens qu'il est saturable à concentrations thérapeutiques.

**c) Le métabolisme : (47) (51) (53) (56)**

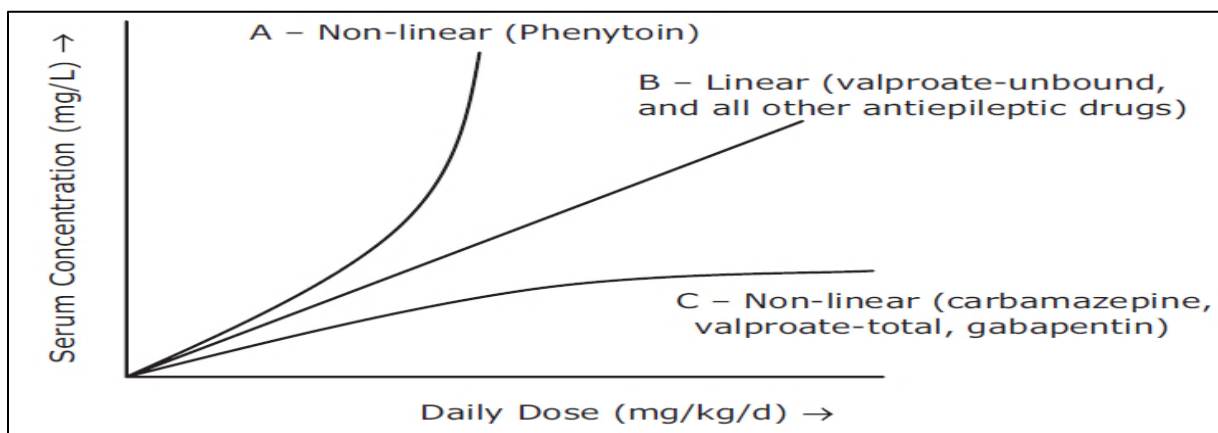
Certaines voies métaboliques sont matures dès la naissance, d'autres sont plus importantes que chez l'adulte, certaines sont diminuées. La maturation des voies métaboliques se fait à des vitesses différentes.

Après les premiers mois de vie, l'activité métabolique augmente progressivement chez le nourrisson pour dépasser celle de l'adulte. Ainsi, la clairance métabolique est plus élevée et la demi-vie d'élimination est plus courte chez le nourrisson et le jeune enfant que chez l'adulte, d'où la nécessité de rapprocher les doses unitaires de certains médicaments après la période néonatale (diazépam, carbamazépine, Midazolam, etc.).

Le foie est l'organe responsable de la majorité du métabolisme. Voies métaboliques hépatiques sont généralement divisés en réactions de phase I et de phase II. Principales enzymes impliquées dans la biotransformation de phase I des anticonvulsivants comprennent : le système du cytochrome (CYP450), les alcools et les aldéhydes déshydrogénases, l'époxyde hydroxylase et les amidases et estérases non spécifiques. Les réactions de phase II sont synthétiques et entraînent la conjugaison d'un médicament ou d'un produit médicamenteux.

La plupart des anticonvulsivants subissent une pharmacocinétique linéaire, ce qui signifie que la dose et les concentrations plasmatiques totales et libres augmentent en proportion directe les unes avec les autres. Les exceptions sont la gabapentine (absorption saturable), la carbamazépine, la phénytoïne et le valproate (liaison aux protéines saturables).

La carbamazépine et la phénytoïne subissent métabolisme non linéaire. La carbamazépine induit son propre métabolisme (auto-induction ou métabolisme dépendant du temps).



**Figure 22: pharmacocinétique (53).**



**Tableau 9: métabolisme et élimination des antiépileptiques (55).**

Drug	Phase 1 reactions	Phase 2 reactions <sup>1</sup>	P450 enzymes identified in the phase 1 reactions <sup>2</sup>
Carbamazepine	Epoxidation, hydroxylation	Conjugation	CYP3A4 CYP2C8 CYP1A2
Clobazam	Demethylation, hydroxylation	Conjugation	
Clonazepam	Reduction, hydroxylation	Acetylation	CYP3A4
Ethosuximide	Oxidation	Conjugation	CYP3A4
Gabapentin	Renal excretion without metabolism		
Lamotrigine	No phase 1 reaction	Conjugation	
Levetiracetam	Hydrolysis by non-hepatic enzymes		
Oxcarbazepine	Reduction	Conjugation	CYP3A4 CYP2C8
Phenobarbital	Oxidation, glucosidation, hydroxylation	Conjugation	CYP2C9 CYP2C19 CYP2E1
Phenytoin	Oxidation, glucosidation, hydroxylation	Conjugation	CYP2C9 CYP2C19 CYP3A4
Pregabalin	Renal excretion without metabolism		
Primidone	Transformation to phenobarbital and a phenylethyl derivative, then metabolized as per phenobarbital		
Tiagabine	Oxidation	Conjugation	CYP3A4
Topiramate <sup>3</sup>	Hydroxylation, hydrolysis	Conjugation	
Valproate	Oxidation, hydroxylation, epoxidation, reduction <sup>4</sup>	Conjugation	CYP4B1 CYP2C9 CYP2A6 CYP2B6 CYP2C19
Vigabatrin	Renal excretion without metabolism		
Zonisamide	Acetylation, reduction	Conjugation	CYP3A4

Les jeunes enfants ont une capacité accrue à métaboliser les médicaments éliminés par le métabolisme dépendant du CYP tandis qu'après la puberté, l'activité enzymatique du CYP a diminué jusqu'au niveau adulte. Les enfants ont une performance enzymatique significativement différente de celle des adultes et pour cette raison, un « index pédiatrique thérapeutique » est nécessaire pour une fenêtre thérapeutique souhaitable. De plus, les facteurs génétiques jouent un rôle important dans la réponse AED. Dans ce qui suit sont rapportés quelques exemples :

1. La lamotrigine (LTG) est principalement métabolisée par glucuronidation-conjugaison par les enzymes UGT dans les fractions microsomales hépatiques. Chez les enfants recevant la LTG en monothérapie, une tendance à réduire le rapport concentration sérique/dose chez les enfants par rapport aux adultes a été démontrée, car la clairance orale de la LTG diminue avec l'âge.
2. Aussi pour la phénytoïne (PHT) il existe une grande variabilité inter-individuelle. De nombreuses études se sont concentrées sur les polymorphismes génétiques du CYP2C9, qui représente environ 18% de la protéine CYP450 dans les microsomes hépatiques, plus de 50 ont été décrits dans les régions régulatrices et codantes du gène CYP2C9. En particulier, le polymorphisme 3 est fortement associé à une altération du métabolisme des médicaments chez les patients épileptiques.
3. La clairance plasmatique du VPA est plus élevée chez les jeunes enfants que chez les adultes ; cependant, la glucuronidation ne semble pas être responsable de l'augmentation de la clairance. Dans une étude menée par Reith et al., la proportion de glucuronidation était plus faible chez les enfants de moins de 10ans (56).

#### **d) L'élimination : (47) (50) (51)**

L'élimination des médicaments et de ses métabolites est principalement réalisée par la voie urinaire et la voie biliaire. Les molécules éliminées au niveau rénal sont filtrées par les glomérules. Ces processus sont souvent régulés par la réabsorption tubulaire. Chez les enfants, les reins sont encore immatures. La capacité et le flux d'élimination sont donc différents. La demi-vie d'élimination est souvent plus courte chez l'enfant. La diminution de l'excrétion des médicaments implique souvent une dose moindre que chez l'adulte et une augmentation des intervalles entre les doses.

La clairance intrinsèque peut également être influencée par des polymorphismes dans les gènes codant pour les enzymes métabolisants. Une telle variation peut entraîner des différences significatives dans la clairance hépatique de nombreux antiépileptiques, avec une augmentation ou une réduction de la capacité métabolique entraînant différents phénotypes. De même, la clairance rénale peut être affectée par des différences dans le niveau d'expression des transporteurs rénaux. Bien que l'impact des différences génétiques puisse être pris en compte lors de la définition de la dose et du schéma posologique, le génotypage ou le phénotypage ne sont pas utilisés dans la pratique courante lors de l'initiation ou du changement de traitement et ne sont très probablement pas encouragés chez les enfants.

### **2. Particularités pharmacodynamiques : (57)**

Les phénomènes de maturation expliquent également une efficacité et une tolérance particulières de certains médicaments destinés à l'enfant. La tolérance aux médicaments est en général meilleure chez l'enfant que chez l'adulte car l'enfant a moins de pathologies et de prescriptions que l'adulte.

Certains effets indésirables sont propres à l'enfant. Ils sont liés à plusieurs facteurs :

- insuffisance d'évaluation ;
- utilisation exclusivement pédiatrique ;
- phénomènes de croissance et de maturation rendant les enfants plus sensibles à certaines pathologies

D'autres effets indésirables ne s'observent que chez l'enfant et sont encore mal compris.

L'enfant est plus volontiers exposé aux erreurs d'utilisation des médicaments pour diverses raisons :

- la nécessité d'une posologie précise (erreurs de calcul de posologie essentiellement par voie IV) ;
- la rareté des formes galéniques adaptées à l'enfant ;
- les petits volumes à perfuser ;
- la présence d'un intermédiaire (parents) entre le prescripteur et le patient,
- mais aussi l'automédication parentale.

### **3. Pharmacovigilance : (58) (41)**

La tolérance des médicaments chez l'enfant doit prendre en compte la fréquence de la prescription hors autorisation de mise sur le marché (AMM), l'extraordinaire dynamique de croissance de l'enfant et l'éventuel retentissement à long terme (croissance, comportement, etc.). La méthodologie de pharmacovigilance repose sur la notification spontanée et les études pharmaco épidémiologiques souvent intégrées dans un plan de gestion de risque. Malgré un risque médicamenteux théorique accru (particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques), la tolérance des médicaments est meilleure chez les enfants.

Les incidences des effets indésirables médicamenteux en pédiatrie varient en fonction du pays, du type d'enfants étudiés (ambulatoire ou hôpital) et de l'âge. Les médicaments du système nerveux central sont les plus souvent en cause. Les organes cibles sont la peau, le système digestif et nerveux.

Chez le nouveau-né, les effets indésirables les plus fréquents sont ceux liées à l'exposition in utero (psychotropes, antiépileptiques). Quelques études sont en faveur d'un risque accru par la prescription hors AMM en pédiatrie.

La plupart des AE de deuxième et troisième génération sont autorisés comme traitement adjuvant de l'épilepsie chez l'adulte, et sont donc utilisés hors AMM dans les populations pédiatriques sur la base des preuves croissantes de leur efficacité potentielle chez les enfants, en particulier chez les plus de 12 ans d'âge. Le plus haut niveau de preuve (classe I) est basé sur des études de phase III randomisées contrôlées, qui évaluent l'efficacité du médicament ainsi que de son innocuité et sa tolérabilité. Le lévétiracétam (Keppra®) a un niveau de preuve élevé dans l'indication de l'épilepsie partielle et généralisée.

Les éléments de preuve concernant le profil d'efficacité et la sécurité des anciens AE se sont accumulés par les études et observations cliniques recueillies sur de nombreuses années.

La supériorité des nouveaux médicaments en termes d'efficacité a seulement été rapportée par rapport au placebo.

On peut dire que, de façon générale, les molécules plus récentes sont réputées provoquer moins d'effets indésirables et être plus faciles à manipuler.

Les données sont encore insuffisantes pour évaluer la balance bénéfique/risque en cas de prescription des nouveaux antiépileptiques, surtout ceux qui ont une AMM de moins de 10 ans, d'autant que l'utilisation chez l'enfant est presque toujours décalée par rapport à celle de l'adulte.

**Tableau 10: Les nouveaux antiépileptiques autorisés chez l'enfant (41).**

DCI	Spécialités	AMM
Felbamate	Taloxa®	> 4 ans
Gabapentine	Neurontin®	> 6 ans
Lacosamide	Vimpat®	> 16 ans
Lamotrigine	Lamictal®	> 2 ans
Lévétiracétam	Keppra®	> 1 mois
Oxcarbazépine	Trileptal®	> 6 ans
Pérampanel	Fycompa®	> 12 ans
Rufinamide	Inovelon®	> 4 ans – syndrome de Lennox-Gastaut
Stiripentol	Diacomit®	Syndrome de Dravet (quel que soit l'âge)
Sultiame	Ospolot®	ATU* – POCS (syndrome des pointes-ondes continues du sommeil)
Topiramate	Epitomax®	> 2 ans
Vigabatrine	Sabril®	Tout âge
Zonisamide	Zonegran®	> 6 ans

\*ATU : Autorisation temporaire d'utilisation.

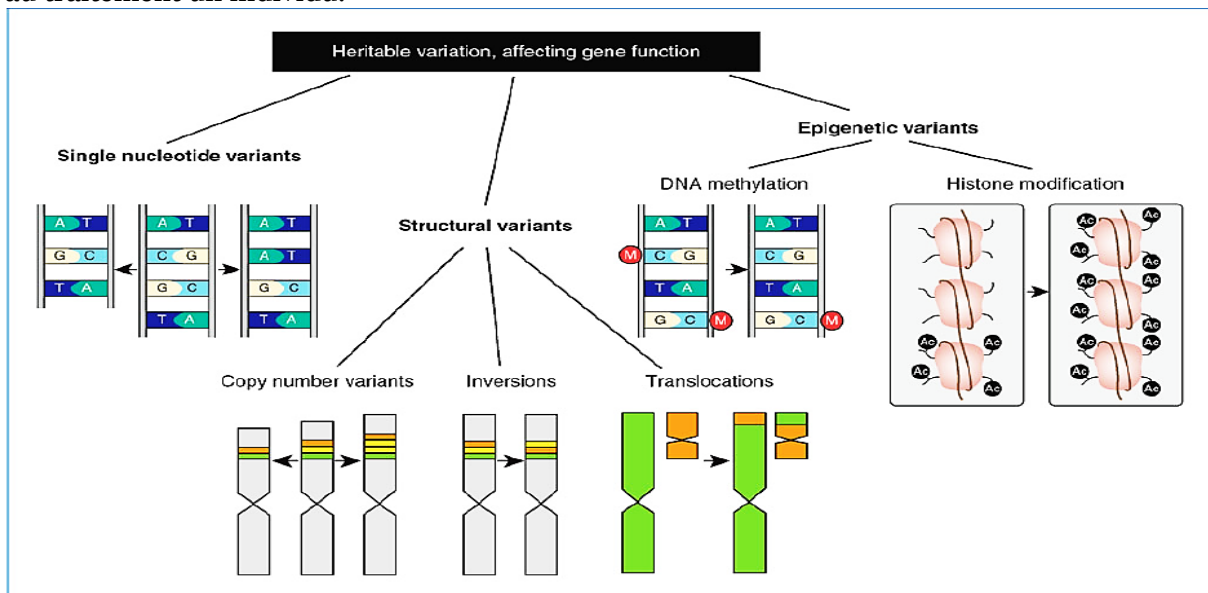
#### 4. Pharmacogénétique Et Pharmacogénomique : (53) (59)

Pharmacogénétique et pharmacogénomique, des termes souvent utilisés indifféremment, relie la variation génétique à la variation de la réponse aux médicaments. Pharmacogénétique évalue la relation entre les variations individuelles ou en petit nombre de gènes et le médicament disposition (pharmacocinétique), réponse et toxicité (pharmacodynamique) alors que la pharmacogénomique tend à couvrir plus de niveaux, y compris les applications du génome entier, Études d'ARN et développement de médicaments. Les deux visent à fournir moyens d'optimisation du traitement.

Variation des gènes avec une variété de fonctions, à la fois directement et indirectement impliqué dans l'action et l'élimination des drogues, contribue à la réponse au traitement chez un individu. En théorie, les patients avec un diagnostic viendraient à la clinique et auraient des tests effectués. Les résultats de ces essais aideraient à choisir le médicament le plus efficace avec le moins d'effets secondaires pour ce patient.

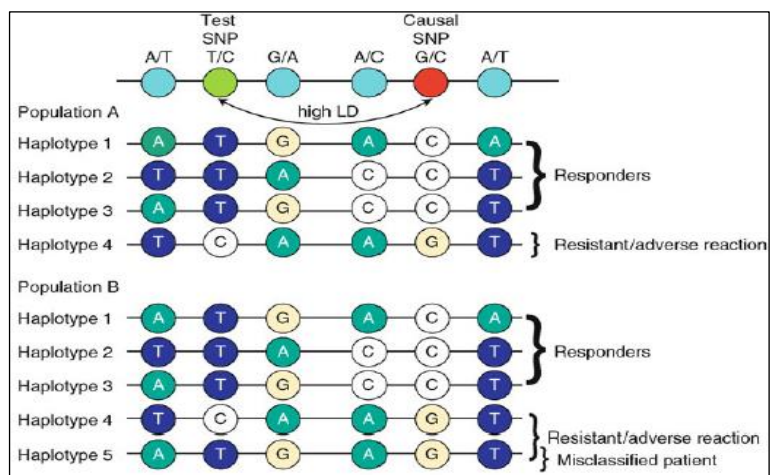
Un test génétique fiable devrait être faisable pour un type précis de la variante, et le test doit être rentable.

Différents types de variation héréditaire, y compris simple changements de nucléotides, variantes structurales et épigénétique changements, contribuent à la variation de la réponse au traitement un individu.



**Figure 23:** Types de variations génétiques héréditaires et autres pouvant affecter la réponse au traitement (59).

La pharmacogénétique se concentre sur les polymorphismes mononucléotidiques (SNP). Pour SNP situés dans les régions codantes, il est possible que la protéine transcrite réelle soit différent entre deux patients. Dans ce cas, la séquence d'acides aminés modifiée de la protéine a le potentiel de modifier l'activité de la protéine, qu'il s'agisse d'une enzyme métabolique ou d'un récepteur. Il est également important de se rappeler que seuls les SNP qui produisent un changement dans l'acide d'une protéine séquence ont le potentiel de produire un effet clinique (SNP non synonymes).



**Figure 24:** Un exemple de l'effet du déséquilibre de liaison sur les tests génétiques (59).

## **D. Les antiépileptiques de première génération : (49) (60)**

### **Le phénobarbital :**

Le Phénobarbital est un médicament appartenant à la famille des barbituriques, acide 5-éthyl- 5- phénylbarbiturique, est une poudre blanche, avec une masse moléculaire de 232,23 et une formule empirique de C<sub>12</sub> H<sub>12</sub> N<sub>2</sub> O<sub>3</sub>.

**Mécanismes d'action :** Les propriétés anti-épileptiques du phénobarbital s'expliquent par son action au niveau de la transmission GABAergique en renforçant cette transmission, réduisant ainsi l'activité électrique des neurones. Cependant, l'action antiépileptique passe probablement également par une modulation de la liaison post-synaptique des acides aminés excitateurs (glutamate) à leurs récepteurs NMDA et AMPA.

**Effets Utiles En Clinique :** Le phénobarbital (PB) est un médicament des plus prescrit dans le monde à cause de son faible coût. Le phénobarbital est utilisé dans l'épilepsie, pour traiter les épilepsies partielles et généralisées tonico-cloniques, en monothérapie ou en traitement associé à un autre traitement anti-épileptique. Le phénobarbital n'est pas efficace dans les absences typiques. Il est également indiqué dans l'état de mal épileptique, après échec des benzodiazépines ou de la phénytoïne sous la forme injectable.

### **Propriétés pharmacocinétiques :**

**Absorption :** Elle est bonne au niveau gastro-intestinal. Le pic de concentration est à 4 heures chez l'enfant.

**Distribution :** La distribution a lieu dans tout l'organisme notamment dans le cerveau. La fixation aux protéines plasmatiques moyenne est de 50%.

**Métabolisation :** Il est métabolisé en partie au niveau hépatique en métabolite inactif. Ce métabolisme peut être modulé par les autres antiépileptiques. Il est inducteur des cytochromes P450 et intervient de ce fait avec le métabolisme de nombreuses molécules.

**Excrétion :** L'excrétion est sous forme inchangée à 25% dans les urines. La demi-vie plasmatique est comprise entre 40 à 70 heures chez l'enfant.

### **La phénytoïne :**

La phénytoïne (famille des hydantoïnes), 5,5- diphényle- 2,4- imidazolidinedione, est une poudre blanche, d'un poids moléculaire de 252,26 pour l'acide libre et d'un poids de 274,25 pour le sel de sodium, qui est équivalent à une teneur en acide de 91,98%. Il a une formule empirique de C<sub>15</sub> H<sub>12</sub> N<sub>2</sub> O<sub>2</sub>.

**Mécanismes d'action :** Les effets antiépileptiques de la phénytoïne sont plus particulièrement liés à l'altération de la conductance des canaux sodiques voltages-dépendants, conduisant à une stabilisation des membranes neuronales. Cet effet s'exerce préférentiellement sur les cellules excitées de façon répétitive, prolongeant l'état inactif des canaux. L'activité est dite « use-dépendante », puisque plus la cellule se dépolarise, plus la phénytoïne est efficace.

**Effets Utiles En Clinique :** La phénytoïne (PHT) est indiquée dans l'épilepsie, pour contrôler les épilepsies partielles et généralisées. Elle est inefficace dans les absences typiques. En raison de ses effets sédatifs peu marqués, la phénytoïne ou sa prodrogue (Fosphénytoïne) en préparation injectable est un médicament de choix dans le traitement des états de mal épileptiques.

### **Propriétés pharmacocinétiques :**

Les concentrations plasmatiques efficaces de la phénytoïne sont généralement comprises entre 10 à 20 mg/l chez l'enfant.

**Absorption** : lente mais pratiquement complète au niveau gastro-intestinal. La molécule est très insoluble au pH acide de l'estomac et a un effet irritatif qui fait qu'elle doit être prise pendant le repas ou juste après, bien que le bol alimentaire modifie le taux d'absorption.

**Distribution** : La phénytoïne est largement distribuée dans l'organisme, elle est fortement fixée aux protéines plasmatiques (à peu près 90%).

**Métabolisme** : La phénytoïne est fortement métabolisée au niveau du foie en métabolite inactif. Le taux de métabolisation est sujet à un polymorphisme génétique et peut également être influencé par l'ethnie du patient, l'état physiologique. Par ailleurs, la phénytoïne subit un cycle entéro-hépatique. Elle est sensible aux inducteurs et inhibiteurs enzymatiques et inhibe également son propre métabolisme. C'est pourquoi il faut souvent plusieurs semaines avant d'obtenir une concentration plasmatique thérapeutique constante de la phénytoïne.

**Élimination** : L'élimination se fait par les urines sous forme principalement hydroxylée.

### **La carbamazépine :**

La carbamazépine est un anticonvulsivant, appartenant à la famille des dibenzoazépine ; [5-carbamyl-5H-dibenzo[b,f]azépine; Le 5H-dibenzo[b,f]azépine-5-carboxamide] a une formule chimique de C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O. Son poids moléculaire est de 236,27, et il se produit sous forme de poudre blanche, soluble dans l'alcool et l'acétone.

**Mécanismes d'action** : action sur l'excitabilité membranaire, plus particulièrement par une action au niveau des canaux sodiques voltages dépendants dont l'activation est nécessaire à la genèse du potentiel d'action.

**Effets Utiles En Clinique** : La carbamazépine (CBZ) possède un large spectre d'activité antiépileptique s'étendant des crises partielles aux crises secondairement généralisées. **C'est un médicament de choix dans le traitement des épilepsies partielles**, en raison de son efficacité et de l'absence de perturbation des fonctions cognitives lors des traitements au long cours. Toutefois, à cause du risque d'interactions médicamenteuses sous traitement par CBZ, cette dernière est moins souvent prescrite en première intention dans cette indication. Par ailleurs, la CBZ est déconseillée dans les épilepsies généralisées idiopathiques, car elle peut aggraver les absences typiques et les myoclonies.

### **Propriétés pharmacocinétiques :**

**Absorption** : L'absorption est lente et irrégulière, avec un effet de premier passage hépatique très important qui aboutit à la synthèse d'un métabolite primaire également actif : la carbamazépine 10,11-époxyde.

**Distribution** : La carbamazépine est très bien distribuée dans l'organisme et se lie de façon importante aux protéines plasmatiques (80%).

**Métabolisation** : Fortement métabolisée, la carbamazépine induit son propre métabolisme avec par conséquent une demi-vie plasmatique qui peut être considérablement diminuée après une administration répétée. Par ailleurs, le métabolisme de la carbamazépine est affecté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques. Enfin, la carbamazépine est elle-même un puissant inducteur enzymatique.

**Excrétion** : La carbamazépine est préférentiellement excrétée dans les urines sous forme de métabolites. L'élimination serait plus rapide chez l'enfant, avec une accumulation possible du métabolite actif qui peut être plus importante que chez l'adulte.

### **L'acide valproïque (AV) :**

Acide N-dipropylacétique, est un acide gras ramifié à chaîne courte qui se produit sous forme de liquide incolore, avec un poids moléculaire de 144,21 et une formule empirique de C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>. Parce que la plupart des formulations sont des sels (p. ex., valproate de sodium, valproate de magnésium et divalproate de sodium), L'acide valproïque est souvent appelé valproate.

**Mécanismes d'action :** A l'origine, le principal mécanisme d'action de l'acide valproïque mis en avant a été l'inhibition des canaux sodiques voltage-dépendants. L'acide valproïque module l'hyperexcitabilité neuronale surtout en bloquant le canal calcique de type T. L'action anti-épileptique de l'acide valproïque résulte aussi de sa capacité à renforcer l'action inhibitrice du GABA en se fixant sur le récepteur GABA-A et en provoquant une augmentation des concentrations cérébrales de GABA par une inhibition faible des deux enzymes impliquées dans la dégradation du GABA (la GABA-transaminase et la succinyl-hemi-aldéhyde déshydrogénase).

Cependant, des études pharmacodynamiques suggèrent que ces effets sur la transmission GABA seraient très modérés aux doses thérapeutiques. Son mécanisme d'action demeure en grande partie inconnue

**Effets Utiles En Clinique :** L'acide valproïque est un antiépileptique utilisé, en monothérapie ou en association à un autre traitement antiépileptique :

(i) dans le traitement des crises généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, myocloniques, atoniques ;

(ii) dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire.

L'acide valproïque peut être utilisé dans le traitement de fond de la migraine, dans le traitement des douleurs neurogènes et comme régulateur de l'humeur.

#### **Propriétés pharmacocinétiques :**

**Absorption :** Rapide et complète au niveau gastro-intestinal, la résorption de l'acide valproïque peut être retardée par la prise alimentaire.

**Distribution :** La fixation de l'acide valproïque aux protéines plasmatiques est très importante et se fait de manière concentration-dépendante et saturable. Le volume apparent de distribution est faible, correspondant au volume sanguin et des liquides extracellulaires, même si le passage cérébral de la molécule est important.

**Métabolisation :** L'acide valproïque est métabolisé de façon importante au niveau hépatique en grande majorité par glucurono-conjugaison, même si d'autres voies métaboliques peuvent intervenir. L'acide valproïque ne semble pas induire son propre métabolisme mais ce métabolisme peut être induit par des médicaments inducteurs enzymatiques.

A l'inverse, l'acide valproïque est un puissant inhibiteur enzymatique et intervient, par ce biais, sur le métabolisme de nombreux médicaments, dont d'autres anti-épileptiques.

**Excrétion :** Excrété presque entièrement dans les urines sous la forme de métabolites.

### **E. Les antiépileptiques de deuxième génération : (49) (60)**

Pour tous les antiépileptiques nouvelle génération, la surveillance de la concentration plasmatique n'est pas justifiée et seule l'efficacité thérapeutique doit être un critère de choix posologique.

#### **OXCARBAZEPINE :**

L'oxcarbazépine (OXC), analogue de la carbamazépine 10,11- dihydro- 10- oxo- 5H- dibenz(b,f)azépine- 4-carboxamide, est une poudre cristalline blanche à légèrement orange, avec un poids moléculaire de 254,29 et une formule empirique de C<sub>15</sub> H<sub>12</sub> N<sub>2</sub> O<sub>2</sub>.

**Mécanismes d'action :** L'oxcarbazépine bloque préférentiellement les cellules excitées de façon répétitive (ce qui est le cas dans l'épilepsie), prolongeant ainsi l'état inactif des canaux. Cette activité est dite « use-dépendante », puisque plus la cellule se dépolarise et plus l'OXC est efficace.

Par ailleurs, l'oxcarbazépine module les canaux calciques voltage-dépendants et augmente la conductance au potassium.



**Effets Utiles En Clinique** : Indications autorisées pour l'épilepsie :

- Monothérapie ou traitement d'appoint de crises focales avec ou sans généralisation secondaire chez les patients ≥ 4 ans.
- Monothérapie ou traitement d'appoint de crises focales avec ou sans généralisation secondaire chez les patients ≥ 6 ans.
- Traitement d'appoint des crises focales avec ou sans convulsions secondaires généralisées chez les patients ≥ 2 ans.

**Propriétés pharmacocinétiques** :

**Absorption** : L'oxcarbazépine est très bien absorbée au niveau gastro-intestinal avec un effet de premier passage hépatique rapide et important, l'oxcarbazépine étant transformée en un métabolite actif principal, la 10-11-dihydro-10-hydroxycarbamazépine.

**Distribution** : Elle est bien distribuée dans l'organisme avec une fixation protéique plasmatique d'environ 40% principalement au niveau de l'albumine.

**Métabolisme** : L'activité anti-épileptique de l'oxcarbazépine est principalement portée par son métabolite. On observe une réduction initiale pour obtenir le métabolite monohydroxylé puis une glucuroconjugaison pour permettre l'élimination. Ces métabolites sont de faibles inducteurs enzymatiques des cytochromes P450 3A4 ainsi que des enzymes responsables de la glucuroconjugaison. Ils sont par ailleurs inhibiteurs du cytochrome P450 2C19.

**Excrétion** : Elle est excrétée dans les urines principalement sous la forme de métabolites.

**Lamotrigine (LTG)** :

La lamotrigine est un dérivé phényltriazine. 3,5-diamino-6-[2,3-dichlorophényl]-1,2,4-triazine, est un poudre cristalline blanche, d'un poids moléculaire de 256,09 et un Formule empirique de C<sub>9</sub> H<sub>7</sub> Cl<sub>2</sub> N<sub>5</sub>.

**Mécanismes d'action** : L'activité AE de la LTG s'explique par ses actions au niveau des canaux sodiques (principalement) et calciques voltage-dépendants, avec comme conséquence de leur inhibition, une diminution de l'excitabilité des membranes cellulaires. Par ailleurs, la LTG inhibe la libération du glutamate, acide aminé exciteur, au niveau pré-synaptique.

**Effets Utiles En Clinique** : Conversion monothérapie à partir d'un autre AE (conversions étiquetées inclure carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, primidone et valproate) chez les adultes et les enfants de plus de 16 ans dans le trt des crises focales et tonique primaire et secondaire généralisé ; crises cloniques.

Thérapie d'appoint chez les adultes et les enfants de plus de 2 ans ; traitement des crises focales et de crises tonico-clonique généralisées et crises généralisées de Syndrome de Lennox Gastaut.

**Propriétés pharmacocinétiques** :

**Absorption** : La lamotrigine est très rapidement et complètement absorbée au niveau gastro-intestinal avec un effet de premier passage hépatique négligeable.

**Distribution** : Elle est très largement distribuée dans le corps. Sa liaison aux protéines plasmatiques est de 55%.

**Métabolisation** : La LTG est métabolisée de façon très importante au niveau du foie, en subissant une oxydation et une glucuroconjugaison. Son métabolisme peut être affecté par l'utilisation concomitante d'autres AE en particulier les effets inducteurs qui accélèrent son métabolisme. En fonction de l'association avec un autre AE, les posologies doivent être ajustées.

**Élimination** : L'excrétion est presque entièrement dans les urines sous forme de métabolites.



## **TOPIRAMATE :**

Topiramate, 2,3 :4,5- bis- O - (1- méthyléthylidène)- β - d - fructo pyranose sulfamate, est un monosaccharide sulfamate substitué dérivé de d - énantiomère de fructose. Son poids moléculaire est 339,37, et son La formule empirique est C 12 H 21 NO 8 S.

**Mécanismes d'action :** L'activité antiépileptique du topiramate relève de trois propriétés principales :

- il bloque les canaux sodiques voltage-dépendants
- il bloque l'activité excitatrice du glutamate au niveau des récepteurs de type kaïnate/AMPA
- il potentialise l'action du GABA (acide gamma-aminobutyrique)

Par ailleurs, le topiramate est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique mais cette propriété ne semble pas être majeure dans son efficacité antiépileptique.

**Effets Utiles En Clinique :** Le topiramate est indiqué dans le traitement des épilepsies généralisées (toniques, cloniques ou tonico-cloniques) et des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'enfant, en monothérapie (>6 ans) ou en traitement adjuvant d'un autre anti-épileptique (>2 ans).

Il est également indiqué dans le traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez l'enfant.

**Propriétés pharmacocinétiques :** L'efficacité est proportionnelle à la dose orale administrée en mg/kg de poids corporel (profil pharmacocinétique linéaire, avec une faible variabilité intra et inter-individuelle)

**Absorption :** Le topiramate est bien absorbé, rapidement après administration orale avec une biodisponibilité de 80%.

**Distribution :** Le volume de distribution n'est pas important, limité au compartiment sanguin (0.8 L/kg). Il n'y a pas de liaison significative aux protéines plasmatiques (moins de 20 %).

**Métabolisation :** Le topiramate est peu métabolisé (20%) mais son utilisation avec des antiépileptiques inducteurs enzymatiques augmente son métabolisme (à 50% de la dose reçue). Les métabolites ne sont pas ou très peu actifs.

**Excrétion :** L'excrétion est principalement rénale.

## **Le Lévétiracétam :**

Lévétiracétam, (S)- acétamide d'alpha-éthyle-2-oxo-1-pyrrolidine ; une poudre cristalline blanche à - blanche, avec un poids moléculaire de 170,21 et une formule empirique de C 8 H 14 N 2 O 2.

**Mécanismes d'action :** est mal expliquée encore mais il ne paraît pas modifier ni l'excitabilité membranaire, ni les mécanismes synaptiques inhibiteurs ou excitateurs. IL a un site de liaison spécifique, mais de signification inconnue, aux membranes synaptiques cérébrales. Il ferait probablement intervenir un mécanisme tout à fait différent de celui des antiépileptiques de première génération.

**Effets Utiles En Clinique :** Le lévétiracétam est indiqué dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et chez l'adolescent (>16 ans) en monothérapie. En traitement adjuvant d'un autre AE , il est également indiqué dans le traitement des crises myocloniques chez l'adulte et l'enfant >12 ans, les crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'enfant > 4 ans et les L'épilepsie généralisée idiopathique chez l'adulte et l'enfant > 12.

### **Propriétés pharmacocinétiques :**

**Absorption :** il est absorbé très rapidement après administration orale avec une biodisponibilité proche de 100%. Le bol alimentaire n'affecte pas de façon significative l'absorption et le pic de concentration plasmatique est généralement observé dans l'heure qui suit.

**Distribution :** Le volume de distribution correspond à celui de l'eau échangeable. Il n'y a pas de liaison significative aux protéines plasmatiques (moins de 10%).

**Métabolisation :** Le lévétiracétam est peu métabolisé avec seulement 25% de la dose hydroxylée en métabolite inactif. Il n'a pas d'activité sur les cytochromes P450. Il n'y a pas d'interaction avec les autres anti-épileptiques.

**Excrétion :** L'excrétion se fait en totalité par les urines avec une demi-vie d'élimination d'environ de 7 heures.

## **F. Les antiépileptiques de troisième génération : (42) (49) (60)**

### **Acétate d'eslicarbazépine (ESL) :**

Est un médicament de la famille des carboxamides (CBZ, OXC) ; Acétate d'eslicarbazépine, (S)-10- acétoxy- 10,11- dihydro- 5H- dibenz[b,f] Azepine- 5- carboxamide, est un blanc à - poudre cristalline blanche, avec une masse moléculaire de 296,32 et une formule empirique de C 17 H 16 N 2 O 3 .

### **Mécanismes d'action :**

Un médicament qui agit en bloquant les canaux sodiques voltage-dépendants, entraînant une lente inactivation de l'excitabilité neuronale.

**Effets Utiles En Clinique :** Depuis 2017, il est autorisé dans la population pédiatrique pour le traitement adjuvant des crises d'épilepsie focales avec ou sans crises secondairement généralisées chez les enfants de 4 ans ou plus (FDA) ou les enfants de 6 ans ou plus (EMA), ce qui en fait le premier médicament antiépileptique approuvé pour une utilisation chez les enfants sur la base d'une extrapolation.

### **Propriétés pharmacocinétiques :**

**Absorption :** Biodisponibilité orale : >90 % ; l'ingestion concomitante d'aliments : ne retarde pas le taux d'absorption.

**Distribution :** Liaison aux protéines : 30 % ; fraction liée aux cellules sanguines : 46 % ; Volume de distribution : 2,7 L/kg.

**Métabolisation :** L'acétate d'eslicarbazépine est rapidement métabolisé (hydrolyse) dans le foie à son métabolite pharmacologiquement actif, l'eslicarbazépine (également connu sous forme de S- licarbazépine et 10- hydroxycarbazépine), par estérases (91 %).

**Excrétion :** Excrétion rénale : < 1 % de la dose administrée est excrétée telle quelle comme acétate d'eslicarbazépine dans l'urine.

### **Le lacosamide :**

Depuis 2017, il est autorisé par l'EMA et la FDA en monothérapie ou en traitement d'appoint chez l'enfant à partir de 4 ans.

Lacosamide, (R)- 2- acétamido-N- benzyl- 3- méthoxypropamide, est une poudre blanche, d'un poids moléculaire de 250,29 et empirique formule de C 13 H 18 N 2 O 3 .

**Mécanismes d'action :** Le lacosamide agit sur le neurone en favorisant l'inactivation lente sélective des canaux sodiques voltage-dépendants. Il n'affecte pas l'inactivation rapide, on pense donc qu'il module l'hyperexcitabilité neuronale pathologique sans altérer la fonction physiologique de la cellule.

**Effets Utiles En Clinique** : Le lacosamide a l'avantage d'être un médicament efficace, sûr et bien toléré dans la population pédiatrique, avec peu d'interaction avec d'autres médicaments et qui peut être administré à la fois par voie entérale et parentérale. En outre, sur la base de séries de cas publiées au cours des 5 dernières années, il pourrait être considéré à l'avenir comme un traitement sûr et efficace de l'état de mal épileptique et de l'état de mal épileptique réfractaire dans le groupe d'âge pédiatrique.

### **Le pérampanel :**

Le pérampanel est l'un des médicaments les plus récemment autorisés pour le traitement de l'épilepsie chez les enfants (FDA 2018).

Le pérampanel 2- (2- oxo- 1- phényl- 5- pyridine- 2- yl- 1,2- dihydropyridine- 3- yl) - benzonitrile, est une poudre blanche à blanc jaunâtre, avec un poids moléculaire de 349,4 et une formule empirique de C 23 H 15 N 3 O.

**Mécanismes d'action** : Il agit comme un glutamate AMPA non compétitif hautement sélectif. Antagoniste des récepteurs (localisé au niveau des synapses excitatrices, post-synaptiques), ce qui rend son mécanisme d'action unique parmi les médicaments antiépileptiques. L'inhibition résulte de la modulation de la transmission synaptique excitatrice rapide.

**Effets Utiles En Clinique** : Chez l'enfant de plus de 12 ans, il est indiqué pour le traitement des crises focales avec ou sans généralisation secondaire (FDA et EMA, 2012) et des crises tonico-cloniques généralisées (EMA et FDA, 2015). En 2018, la FDA a élargi l'indication aux enfants âgés de 4 ans ou plus présentant des crises d'épilepsie focales avec ou sans généralisation secondaire sur la base de données extrapolées après la réalisation d'études de sécurité et de pharmacocinétique.

### **Propriétés pharmacocinétiques :**

**Absorption** : Biodisponibilité orale : 100 %.

**Distribution** : Pharmacocinétique : linéaire ; Liaison aux protéines : 95 % ;  $V_D$  : 1,1 L/kg.

**Métabolisation** : Perampanel subit un métabolisme important (98 %) dans le foie principalement par oxydation suivie de glucuronidation.

**Excrétion** : Excrétion rénale : environ 2 % de la dose administrée est excrété sous forme de pérampanel inchangé dans l'urine.

### **Le brivaracétam :**

Le brivaracétam (2S)- 2- [(4R)- 2- oxo- 4- propyltétrahydro- 1H- pyrrol- 1- yl] butanamide (l'analogue 4R propylique du lévétiracétam), a une molécule poids de 212,29 et une formule empirique de C 11 H 20 N 2 O 2 .

**Mécanismes d'action** : il a un mécanisme d'action similaire en se liant à la protéine 2A de la vésicule synaptique (SV2A), bien que le BRV ait une liaison plus sélective et une affinité de liaison 15 à 30 fois supérieure à celle du LEV. Il présente également une inhibition partielle des canaux sodiques voltage-dépendants.

**Effets Utiles En Clinique** : Le brivaracétam a été autorisé pour la première fois dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie focales chez les patients âgés de 16 ans ou plus en 2016 (FDA, EMA), puis ses indications ont été étendues à une utilisation en monothérapie (2017) et enfin à une utilisation dans la population pédiatrique âgée de 4 ans ou plus. Plus d'années (2018) sur la base d'une extrapolation.

### **Le cannabidiol :**

Le cannabidiol est une molécule obtenue à partir de la plante de cannabis, mais contrairement au tétrahydrocannabinol (THC), il n'interagit pas avec le récepteur cannabinoïde B1, il a donc des effets antiépileptiques mais pas d'effets psychoactifs.

**Mécanismes d'action :** Son mécanisme d'action n'est pas entièrement compris, mais on suppose qu'il pourrait impliquer une augmentation de l'activité GABA par la modulation du récepteur GABA-A, qui à son tour pourrait réguler le flux de calcium intracellulaire à travers divers récepteurs (TRPV, VDAC, GPR55), et qu'il peut avoir un léger effet anti-inflammatoire médié par l'adénosine.

**Effets Utiles En Clinique :** Récemment, la FDA (2018) et l'EMA (2019) ont ajouté l'indication de prise en charge des crises chez les patients âgés de 2 ans ou plus atteints du **syndrome de Dravet** ou du **syndrome de Lennox-Gastaut** (Les deux syndromes sont très rares et les convulsions sont pharmaco-résistantes chez la plupart des patients). L'efficacité du CBD a été prouvée dans 3 essais contrôlés randomisés en double aveugle menés dans les populations pédiatriques et adultes, bien qu'il existe également des preuves d'autres études suggérant qu'il pourrait être efficace dans d'autres formes d'épilepsie et de syndromes épileptiques.

### **Propriétés pharmacocinétiques :**

Il s'agit d'une solution huileuse (100mg/ml), le CBD étant lipophile ; après ingestion l'effet de premier passage hépatique est élevé avec une biodisponibilité d'environ 6%. Le CBD interagit avec plusieurs enzymes CYP et a une demi-vie de 18-32 heures. Lors de thérapies combinées il faut tenir compte de l'interaction avec les enzymes CYP ; le métabolite actif du clobazam notamment peut augmenter de près de 50%, le dosage doit donc être réduit lorsqu'on observe un effet sédatif.

### **G. Effets indésirables des antiépileptiques : (61)**

Le traitement des enfants atteints d'épilepsie vise un contrôle complet des crises sans effets secondaires des médicaments. Le taux de rétention d'un médicament antiépileptique est principalement déterminé par son profil d'effets secondaires. Le potentiel d'effets indésirables chez les jeunes enfants est plus élevé que chez les adultes, car les jeunes enfants ont des mécanismes de détoxification immatures et parce que les doses doivent être ajustées individuellement pour une gamme beaucoup plus large de tailles corporelles et poids. Le traitement nécessite un diagnostic précis suivi d'une utilisation éclairée des médicaments basée sur pharmacocinétique et pharmacodynamique.

Effets indésirables du médicament sont des effets nocifs survenant à des doses de médicaments utilisées de manière appropriée chez les enfants pour la prévention, le diagnostic ou la thérapie. Certaines de ces réactions dépendent de la pharmacocinétique, avec des réponses dose-dépendantes en corrélation avec les concentrations plasmatiques de drogue.

Les effets pharmacodynamiques se produisent lorsque les réponses des organes cibles sont altérées d'une manière qui est indépendante des concentrations plasmatiques : de tels effets peuvent être propres à un médicament ou à un malade individuel.

Les effets indésirables graves non liés à la dose entraînent des maladies, qui peuvent être aiguës ou survenir à la suite d'un traitement chronique. L'utilisation en monothérapie d'antiépileptiques couramment disponibles permet de contrôler les crises chez 50 à 70 % des patients épileptiques. **(Voir tableau ci-dessous).**

**Tableau 11: Synthèse des antiépileptiques (60) (62).**

<b>Molécules</b>	<b>Spécialités</b>	<b>Forme galénique</b>	<b>Posologie/Taux cible (Ct)</b>	<b>Administration</b>	<b>Effets indésirables majeurs et fréquents/Suivi</b>
<i>Phénobarbital (PB)</i>	Gardenal® Kaneuron® Alepsal® Aparoxal®	Cp 10, 50, 100 mg inj 200 mg/4 mL Inj 40 mg/2 mL Sol buv 1 mg/goutte Cp 15, 50, 100, 150 mg	DC : 15-20 mg/kg (IV) DE : 3-4 mg/kg/j (PO) 1 prise (pas titration) Ct = 15-30 mg/L	IV : 1 mg/kg/min (max :30 mg/min) PO : prise le soir au coucher Sol. buv : dilution possible dans l'eau, le lait et les jus Cp : écrasable dans la Nourriture	-Somnolence. -Nombreuses interactions Médicamenteuses. -CI : porphyrie. ➤ Bilan rénal et hépatique.
<i>Phénytoïne (PHT)</i>	Dilantin®	Susp inj (250 mg/5 mL) Cp sécable 100 mg	DC : 15-20 mg/kg (IV) DE : 5-8 mg/kg/j (PO) 1 ou 2 prises (pas titration) Ct = 10-20 mg/L	IV : 1 mg/kg/min (max 50 mg/min) PO : éviter : repas gras séparer de ≥2 heures de la prise de Mg et Ca, et l'alimentation par sonde	➤ Bilan hématologique -Réaction anaphylactique -Troubles digestifs, Hypertrophie gingivale Céphalées, vertiges -Carence en vitamines D ➤ (supplémenter en vit. D)
<i>Carbamazépine (CBZ)</i>	Tégrétol®	Sol buv 100 mg/5 mL cp sécables 200 mg (G) cp LP 200, 400 mg (G)	DE : 10-20 mg/kg/j (PO) Forme LI : 2 ou 3 prises Forme LP : 2 prises Titration lente Ct = 5-12 mg/L	PO : éviter : jus de pamplemousse et repas gras	-Prise de poids -éruption cutanée, prurit (prévenir le médecin) -Nausées, ataxie, vertiges -Somnolence - effets anticholinergiques -Hyponatrémie *Bilan hématologique *Pas d'indication à une surveillance biologique.

<i>Valproate (VPA)</i>	Depakine®	Sol. Buv 200 mg/mL Sirop 20 mg/graduation cp 200, 500 mg (G) cp LP sécable 500 mg (G) granulés LP 100/250/300/500 mg	20-30 mg/kg/j 2 prises (3 prises pour sol. Buvable) Titration lente : paliers d'1 à 2 semaines Ct = 50-100 mg/L	IV : 1,5-3 mg/kg/min PO : éviter : boisson gazeuse, lait	-Somnolence, ➤ Ammoniémié - vertiges, prise de poids -Troubles digestifs -Chute de cheveux ➤ (Supplémenter en zinc) -tremblements - Cytolyse hépatique, thrombopénie ➤ NFS, bilan hépatique, depakinémie : 1 mois après instauration du traitement puis si anomalie
<i>Diazepam (DZP)</i>	Valium®	Inj. 10 mg/2 mL	IV ou IR : 0,5 mg/kg/prise (Max : 10 mg/prise)	IV : IV lente ou perfusion (1-2 mg/min) sinon risque d'apnée, d'hypotension IR : à l'aide d'une seringue sans aiguille et sans canule	-Somnolence -Hypotension -Détresse respiratoire -Dépendance -Tolérance pharmacologique -Phénomène de rebond -Trouble du comportement -Amnésie
<i>Clonazepam (CZP)</i>	Rivotril®	Sol buv 0,1 mg/goutte Cp 2 mg	0.05-0,1 mg/kg/j 2 ou 3 prises	PO : préférer la sol buv au cp	Idem

<p><i>Lamotrigine</i> (LTG)</p>	<p>Lamictal®</p>	<p>Cp 25,50 mg (G) cp dispersibles 2, 5, 25, 50, 100 mg (G)</p>	<p>5-15 mg/kg/j 1 ou 2 prises Titration très lente : Paliers de 2 sem à 1 mois. * En monothérapie : 1 à 15 mg/kg/j en 1 à 2 fois * Avec valproate : 1 à 5 mg/kg/j en 1 à 2 fois avec prudence +++ (Association synergique mais nécessitant adaptation de posologie) * Avec inducteur enzymatique : 5 à 15 mg/kg/j en 1 à 2 fois</p>		<p>-Allergie cutanée (boutons, tâches violettes, lésions de grattage) pouvant aller jusqu'au syndrome de Lyell notamment en cas d'association avec le VPA ➤ (Urgence-prévenir le médecin) -Conjonctivite -Photosensibilité</p>
<p><i>Topiramate</i> (TPR)</p>	<p>Epitomax®</p>	<p>Gel 15, 25, 50 mg (G) cp 50, 100, 200 mg (G)</p>	<p>1-9 mg/kg/j 2 prises Titration lente : paliers de 2 sem</p>	<p>Gel : 25 mg : ouverture possible Cp : écrasable</p>	<p>-Anorexie, perte de poids -Trouble de l'humeur -Risque de glaucome ➤ (Suivi ophtalmologique) -Lithiase rénale, acidose métabolique ➤ (Bilan rénal)</p>
<p><i>Oxcarbazépine</i> (OXC)</p>	<p>Trileptal®</p>	<p>Sol buv 60 mg/mL cp sécable 150, 300, 600 mg (G)</p>	<p>10-40 mg/kg/j 2 prises Titration lente : Paliers de 1 à 2 sem</p>		<p>-Eruption cutanée -Céphalées, -hyponatrémie, -prise de poids -Nausées, ataxie, vertiges</p>



<i>Lévétiracetam (LEV)</i>	Keppra®	Inj 100 mg/mL (G) Sol buv 100 mg/mL (G) Cp 250, 500 mg (G)	15-60 mg/kg/j 2 prises Titration lente : paliers de 2 sem.		-Somnolence, -troubles de l'humeur et du comportement -Vertiges
<i>Lacosamide (LAC)</i>	Vimpat®	Cp 50, 100, 200 mg Sirop 10 mg/ml (50 mg/graduation)	50-400 mg/j En 2 prises Titration lente : paliers d'1 sem.		Fonctions rénales, hépatique Céphalées, vertiges Allongement de l'intervalle PR
<i>prémpanel</i>	Fycompa®	0.5 mg/ml suspension buvable	Enfants de moins de 12 ans : sécurité, efficacité et dosage besoins en perampanel non établi. Enfants de plus de 12 ans : commencer le traitement avec 2 mg une fois /j ; à intervalles de 2 semaines, augmenter de 2 mg/j ; maintien Dose généralement de 4 à 8 mg/j, au besoin et selon la tolérance		-Somnolence, étourdissements -Ataxie, dysarthrie, trouble de l'équilibre, irritabilité -Agressivité, colère, anxiété, état confusionnel -Diplopie, vision floue -Vertiges, nausées, troubles de la démarche, fatigue
<i>Eslicarbazepine Acetate</i>	Zebinix®	Cp 200mg	Les enfants peuvent bénéficier de deux doses quotidiennes.		-Étourdissements, maux de tête, coordination anormale, somnolence, tremblements, perturbation -en pleine attention Diplopie, vision floue -Vertige -Nausées, vomissements, diarrhée -Fatigue, perturbation de la démarche ; Hyponatrémie

## VII. Thérapies moléculaires et génospécifiques individualisées : (46)

---

Les **thérapies individualisées moléculaires et génospécifiques** permettent une approche personnalisée.

L'identification de gènes dits épileptogènes pendant les dernières décennies a rendu progressivement possible le décodage des mécanismes moléculaires à l'origine des tableaux cliniques. Ainsi ne s'est pas seulement améliorée la compréhension de ces épilepsies mais deviennent aussi possibles des traitements ciblés.

On peut distinguer trois sortes de thérapies ciblées pour le traitement des épilepsies :

- Les traitements de substitution,
- Les thérapies inhibant les voies de signalisation
- Les traitements normalisant la conduction de canaux ioniques.

1- Les **traitements de substitution** jouent un rôle lors d'épilepsies et encéphalopathies métaboliques. Des exemples sont le régime cétoène pour le Syndrome du déficit en transporteur de glucose de type 1 ou le traitement des épilepsies pyridoxino- ou pyridoxal-Phosphate dépendantes (d'autres maladies voir aussi : **tableau**).

Le diagnostic précoce et le traitement de substitution cible ne se limitent pas à une thérapie anticonvulsive, leur objectif est aussi d'améliorer le pronostic développemental des enfants.

2- les **thérapies bloquant les voies de signalisation** : l'utilisation d'**évérolimus**, un inhibiteur du système mTOR.

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).

3- **Normalisation de la conduction de canaux ioniques** : Parmi les épilepsies du groupe des maladies de la conduction de canaux ioniques, surtout des canaux sodiques et potassiques, on trouve des canalopathies à l'évolution spontanément favorable mais aussi des encéphalopathies épileptiques à l'évolution catastrophique.

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**).

**Tableau 12: Traitement génosépcifiques des épilepsies (46).**

Syndrome épileptique	Gène	Traitement
Syndrome de Dravet, GEFS+ BFNE, BFNIE BFNE, BFNIE	<b>Troubles des canaux sodiques</b> SCN1A SCN2A SCN8A <b>Troubles des canaux potassiques</b> KCNQ2 KCNQ3	Éviter les inhibiteurs des canaux sodiques: CBZ, OXC, PHT, LTG CBZ, OXC, PHT, (LTG) CBZ, OXC, PHT, (LTG)
BFNE BFNE	KCNQ2 KCNQ3	CBZ, OXC, PHT, (LTG) CBZ, OXC, PHT, (LTG)
BFNIE	PRTT2	CBZ, OXC, PHT, (LTG)
DEE, Epilepsy in infancy with migrating focal s. DEE, Epilepsy in infancy with migrating focal s.	<b>Troubles des canaux sodiques</b> SCN2A SCN8A <b>Troubles des canaux potassiques</b> KCNQ2, KCNQ3	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.	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	<b>Troubles des canaux calciques</b> 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  MOCS1	régime cétogène (KD) Pyridoxine Pyridoxale-5 phosphate Acide folinique Créatine + L-Arginine et L-Glycine Créatine Créatine Créatine Monophosphate d'uridine
Céroïde-lipofuscinose infantile tardive CLN2	TPP1	Pyranoptérine monophosphate cyclique 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 = Vigabatrin

## VIII. Stratégie thérapeutique :

Avant d'initier un traitement antiépileptique, il faut être certain d'avoir éliminé toute cause métabolique ou toute encéphalopathie non étiquetée notamment chez le nourrisson et le jeune enfant. Ensuite, le traitement s'initie toujours par une monothérapie (62).

La sélection de la meilleure thérapie ou de la thérapie la plus personnalisée peut se faire en 3 phases :

- Phase 1 : Thérapie anticonvulsive.
- Phase 2 : Thérapie spécifique d'un syndrome épileptique.
- Phase 3 : Thérapie génospécifiques (approche thérapeutique individualisée ou personnalisée) (46).

### A. Qui traiter ?

La mise en route d'un traitement présuppose que le diagnostic d'épilepsie soit posé. Devant une première crise d'épilepsie, la mise en route d'un traitement n'est pas systématique (63).

**Se méfier des crises non-épileptiques, surtout devant une crise prolongée :** (64)

- Crises non-épileptiques psychogènes
- 5 à 20% des enfants consultant en épileptologie,
- Associées à crises d'épilepsie dans 15 à 20% des cas.
  - Aussi chez patients avec déficience cognitive
  - Diagnostic pas toujours simple
- Description précise des manifestations ++
- EEG avec vidéo

### B. Critères de choix d'un antiépileptique chez l'enfant : (41)

Actuellement, le choix des traitements antiépileptiques se fait en fonction du :

- Syndrome épileptique électro clinique,
- Des spécificités de l'enfant (garçon ou fille, prise d'autres traitements, tendance à la prise de poids, histoire d'allergies médicamenteuses ou présence de difficultés comportementales...).
- Des modes d'actions des antiépileptiques et de leur profil pharmacologique

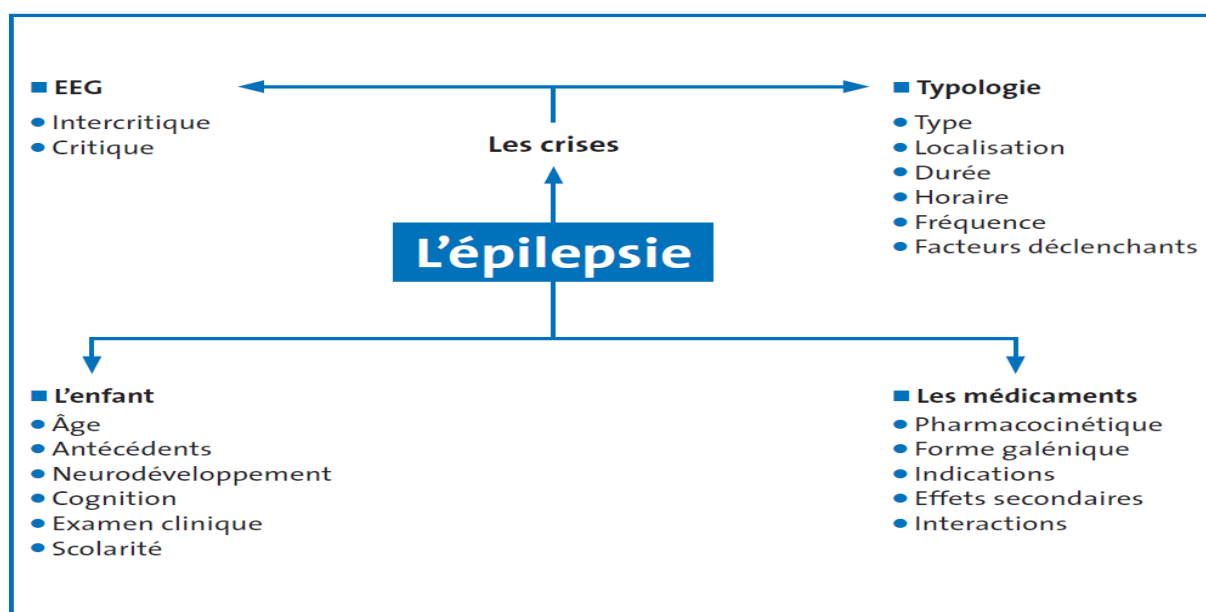


Figure 25: Critères de choix d'un antiépileptique chez l'enfant (41).

### **C. Objectifs du traitement antiépileptique :**

Dans un premier temps le but du traitement antiépileptique est toujours la suppression des convulsions.

Un objectif ultérieur de la pharmacothérapie de l'enfant épileptique est d'éviter l'effet épileptogène de l'activité électrique anormale ; des modifications neuronales peuvent générer, à terme, des foyers épileptiques secondaires, déclencher des crises épileptiques et, par neuromodulation synaptique, induire une « épileptogénisation ».

Le but du traitement antiépileptique est donc aussi d'empêcher une chronicisation de l'épilepsie.

Un troisième objectif du traitement antiépileptique est d'éviter des séquelles neurologiques ictogènes et d'obtenir ainsi une neuroprotection. L'intention générale est d'éviter les retards du développement et les déficits cognitifs pouvant apparaître suite à des crises fréquentes ou prolongées ou à une activité épileptique intense surtout pendant le sommeil, avec altération de la récupération nocturne.

### **D. Arrêt du traitement : (65)**

Les facteurs de risque d'échec de sevrage en traitement antiépileptique sont les suivants :

- un antécédent de crises focales ;
- un antécédent de crises myocloniques ;
- un antécédent de crises généralisées tonico-cloniques ;
- la persistance des crises après l'instauration d'un traitement antiépileptique ;
- la pharmaco résistance.

Chez l'enfant, il existe des facteurs de risque supplémentaires d'échec de sevrage des traitements antiépileptiques : la présence d'anomalies épileptiformes à l'EEG et les troubles spécifiques des apprentissages associés.

Lorsque la décision d'arrêter le traitement a été prise, l'arrêt de traitement doit se faire progressivement. Il est recommandé d'arrêter un médicament antiépileptique à la fois.

Lors du sevrage médicamenteux, il est nécessaire de prescrire un plan de traitement à mettre en place en cas de récurrence des crises d'épilepsie.

### **E. Comment traiter ? (63)**

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.

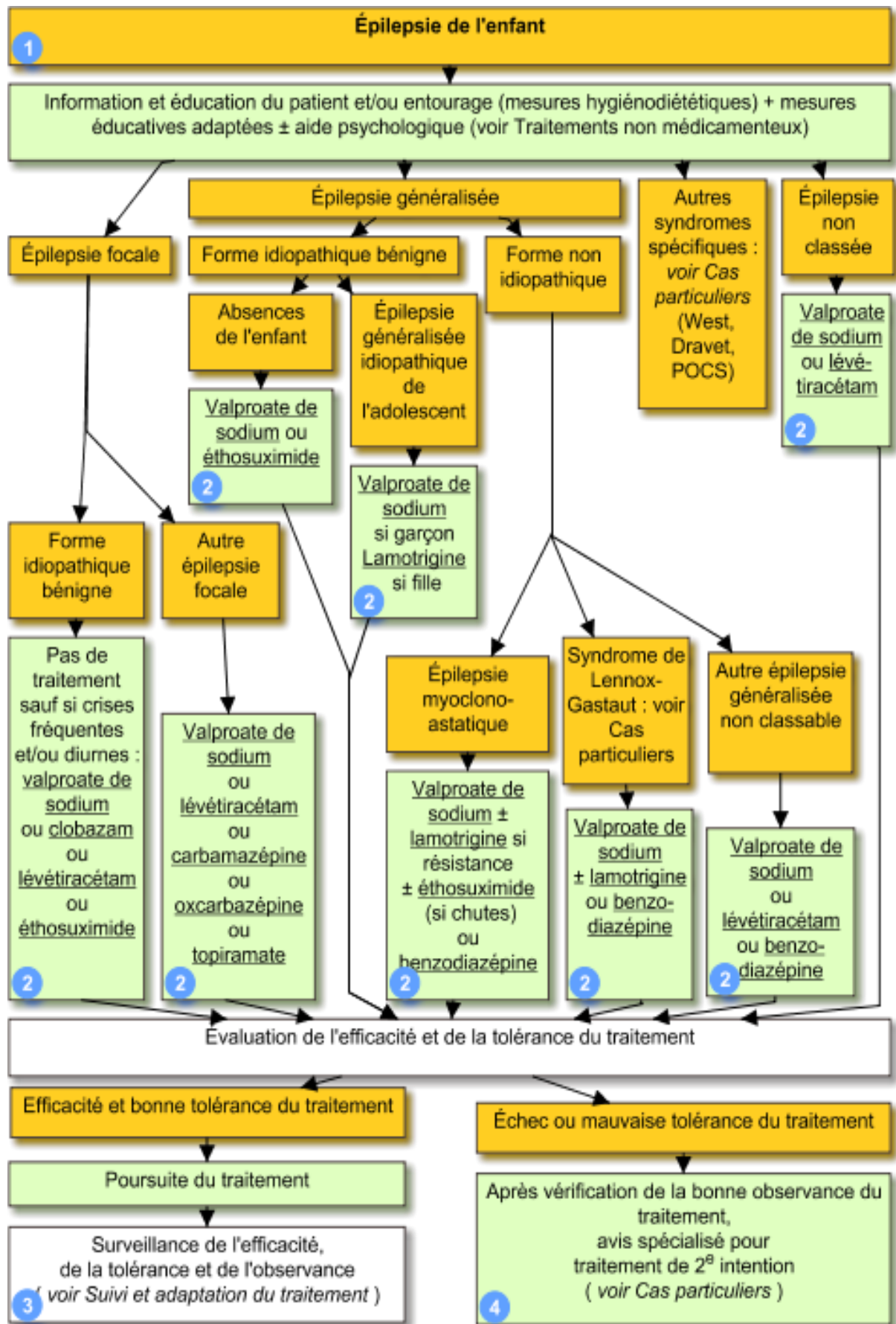
La mise en place d'un traitement est rarement urgente ; elle nécessite toujours une consultation dédiée, d'annonce, une éducation thérapeutique, ainsi qu'une explication des effets secondaires à redouter et des objectifs du traitement en termes d'efficacité et de tolérance.

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.

#### **❖ Posologie :**

L'enfant n'est pas un adulte en miniature, il présente des spécificités pharmacologiques ayant des conséquences sur la posologie. Il faut généralement une dose plus élevée pour maîtriser les crises chez un enfant normal que chez un adulte.

On peut retenir que la dose : doit être exprimée en mg/kg ; Dose max = dose adulte ; si poids  $\geq$  à 50 kg, on peut administrer une dose adulte.



**Figure 26:**Prise en charge initial de l'épilepsie de l'enfant (66).



## 1. Principes généraux :

	Monothérapie		Association	
	Crises généralisées	Crises Focales	Crises généralisées	Crises focales
Carbamazépine	Dès la naissance	Dès la naissance	Dès la naissance	Dès la naissance
Clobazam	--	--	> 2 ans	> 2 ans
Clonazepam	Dès la naissance	Dès la naissance	Dès la naissance	Dès la naissance
Eslicarbazépine	--	> 18 ans	--	> 6 ans*
Ethosuximide	Dès la naissance	--	Dès la naissance	--
Gabapentine	--	> 12 ans	--	> 6 ans
Lacosamide	--	> 4 ans	--	> 4 ans
Lamotrigine	> 13 ans (> 2 ans pour les crises absences)	> 13 ans	> 2 ans	> 2 ans
Levetiracétam	--	> 16 ans	>12 ans	>1 mois
Oxcarbazépine	--	> 6 ans	--	> 6 ans
Perampanel	--	--	> 12 ans	> 12 ans
Phénobarbital	Dès la naissance	Dès la naissance	Dès la naissance	Dès la naissance
Phénytoïne	Dès la naissance	Dès la naissance	Dès la naissance	Dès la naissance
Prégabaline	--	--	--	> 18 ans
Topiramate	> 6 ans	> 6 ans	> 2 ans	> 2 ans
Valproate de sodium	Dès la naissance	Dès la naissance	Dès la naissance	Dès la naissance
Vigabatrin	De 1 mois à 7 ans uniquement pour les spasmes			De 1 mois à 7 ans
Zonisamide	--	> 18 ans	--	> 6 ans
* : voir l'AMM du produit				
AMM spécifiques Prescription par un spécialiste				
Stiripentol	Dès la naissance pour les patients avec syndrome de Dravet, traités par valproate et clobazam			
Felbamate	> 4 ans, en association dans le syndrome de Lennox Gastaut non contrôlé			
Rufinamide	> 1 an, en association dans le syndrome de Lennox Gastaut non contrôlé			
Cannabidiol	> 2ans, ATU nominative dans les syndromes de Lennox Gastaut et de Dravet			

**Figure 27: Indication des médicaments AE en fonction du diagnostic électro-clinique des crises d'épilepsie, du syndrome épileptique, de l'âge et du sexe du patient (65).**

## 2. Traitements selon le type de crises et/ou de syndrome identifié :

**(ANNEXE 02)**



## **IX. Suivi thérapeutique : (62)**

---

Le suivi thérapeutique se réalise selon trois axes :

– clinique : la fréquence et la sévérité des crises, l'apparition des effets indésirables : comportementaux (Augmentation des pensées suicidaires, léthargie, agressivité), ophtalmologiques, gastro-intestinaux (nausées/ vomissements, douleurs abdominales notamment pour le VPA), cutanés (rash, érythème notamment pour CBZ, LTG) ;  
– biologique : hémogramme (NFS, plaquettes), cytolyse hépatique (transaminases), fonction rénale (DFG, créatinémie), ammoniémie et bilirubinémie (VPA). Les RCP permettent de connaître les recommandations quant au suivi biologique.

En pratique clinique, il est plus fréquent de se baser sur une évaluation biologique au moindre point d'appel clinique plutôt que sur un bilan systématique ;

– médicamenteux : antiépileptiques dits inducteurs enzymatiques (PB, PHT, CBZ, OXC) et ceux ayant une action inhibitrice (VPA, FBM, STP).

### **A. Intérêt des dosages plasmatiques :**

Les dosages des antiépileptiques ne doivent pas être systématiques. L'intérêt d'un dosage est limité en pratique clinique pour la plupart des antiépileptiques.

Le dosage est nécessaire pour les antiépileptiques dont la pharmacocinétique n'est pas linéaire (phénytoïne).

Le suivi thérapeutique permet de vérifier l'observance et de détecter une éventuelle interaction en cas de combinaison de plusieurs antiépileptiques.

Compte tenu des interactions médicamenteuses et des métabolisations par les cytochromes P450 3A, il est possible de mesurer les concentrations plasmatiques de l'oxcarbazépine, du stiripentol, du topiramate et du felbamate. En pratique, l'efficacité de la prise en charge se juge sur la modification de la fréquence des crises et la tolérance est évaluée sur la présence d'effets secondaires. Il n'y a pas de données permettant de corrélérer le taux sérique avec l'efficacité du traitement. Une prise en charge basée sur un suivi thérapeutique systématique n'a pas montré de bénéfice pour les patients, même sur l'observance.

### **B. Résistance au traitement :**

Est possible de traiter avec succès les deux tiers (63%) des patients épileptiques.

Actuellement on trouve sur le marché plus de 40 antiépileptiques.

La proportion d'épilepsies réfractaires au traitement n'a pas diminué avec la nouvelle génération d'antiépileptiques. Ceux-ci sont par contre souvent mieux tolérés et montrent moins d'interactions potentielles avec les autres molécules.

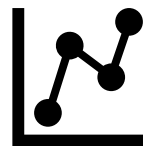
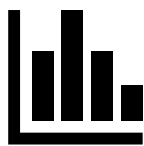
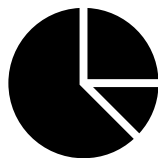
Chez 47% des patients on obtient une suppression des crises avec le premier antiépileptique choisi, chez 14% avec le 2ème ou 3ème, et 3% n'auront plus de crises grâce à une combinaison de médicaments).

Il est donc incontestable que le premier antiépileptique, à condition d'avoir été choisi correctement, sera toujours le plus efficace.

On considère actuellement **une épilepsie réfractaire lorsque 2 médicaments bien tolérés et correctement choisis ne suppriment pas les crises.** Il est généralement admis qu'environ 15–20% de tous les enfants souffrant d'une épilepsie sont réellement résistants à la pharmacothérapie.

# PARTIE PRATIQUE

---



## **Matériels et méthodes :**

---

### **1. Lieu et période d'étude :**

Notre étude a eu lieu à la polyclinique ABOUTACHFINE ; qui s'est déroulée du 24 mars 2022 au 15 juillet 2022 durant ces 04 mois on a assisté à 12 consultations.

### **2. Type d'étude :**

C'est une étude prospective ; descriptive ; portant sur les enfants épileptiques suivis à la polyclinique ABOUTACHFINE.

### **3. Objectifs :**

- ✓ Décrire le profil épidémiologique.
- ✓ Définir le syndrome épileptique.
- ✓ Déterminer les médicaments antiépileptiques.

### **4. Population d'étude :**

Les enfants épileptiques consultés au cours de l'étude ; dont l'âge est moins de 15 ans.

#### **Critère d'inclusion :**

- ✓ Tous les enfants connus malades.

#### **Critère d'exclusions :**

- ✓ Tous les enfants nouvellement diagnostiqués.

### **5. Difficultés d'étude :**

- ✓ Période covid
- ✓ La courte Durée d'étude

### **6. Recueilles des données :**

Les données ont été recueillies après interrogatoire puis mentionnée sur les fiches de renseignements (**ANNEXE 03**) avec l'accord des parents (consentement).

### **7. Analyses des données :**

Les différentes fonctionnalités du logiciel **MICROSOFT OFFICE EXCEL 2019** ont été utilisées pour traiter les données et réaliser les représentations graphiques.

## Résultats :

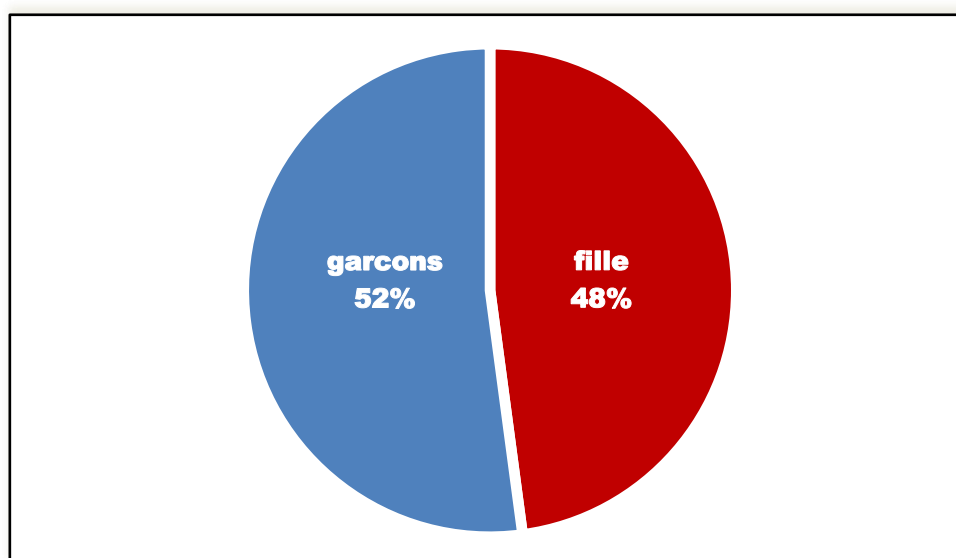
### 1. Profil épidémiologique :

#### Répartition des enfants selon le sexe :

On note une légère prédominance masculine ; soit un sexe ratio à :**1,088**.

**Tableau 13:sexe des enfants**

Sexe	Fille	Garçons	Totale
Effectif	34	37	71
Fréquence	48%	52%	100%
Fréquence cumulée	48%	100%	



**Figure 28:Répartition des enfants selon le sexe.**

#### Répartition des enfants selon l'âge :

L'âge des patients, observées sur un échantillon de 71 enfants épileptiques est donnée dans le tableau suivant :

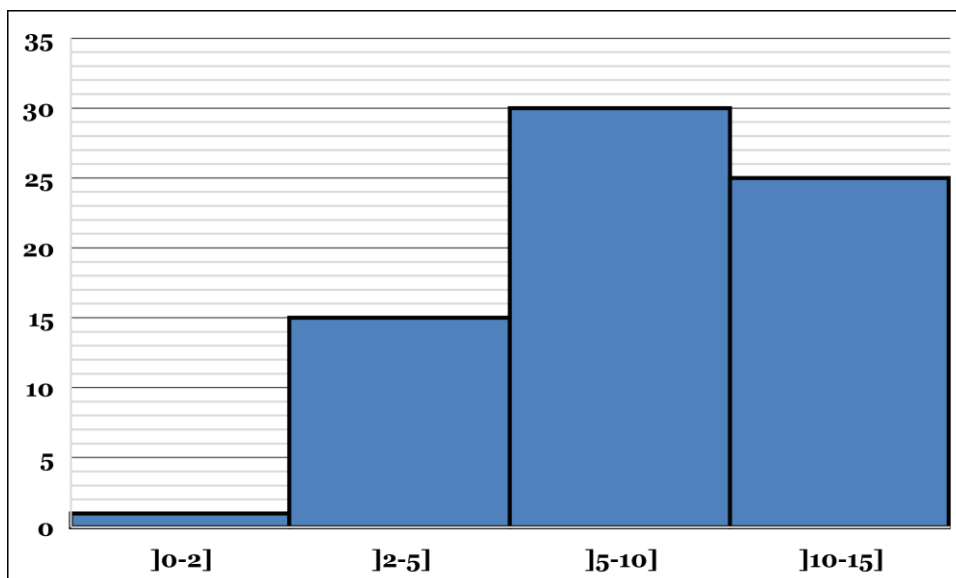
**Tableau 14:Age des enfants**

Age	]0-2]	]2-5]	]5-10]	]10-15]	Totale
Effectif	1	15	30	25	71
Fréquence%	2%	21%	42%	35%	100%
Fréquence cumulée%	2%	23%	65%	100%	

La variable étudiée est continue, représenté graphiquement au moyen de l'histogramme suivant :(**figure 31**).

La tranche d'âge dominante était entre 05 et 10 ans avec un pourcentage de (42%).

La moyenne d'âge =**5,91 ans**.

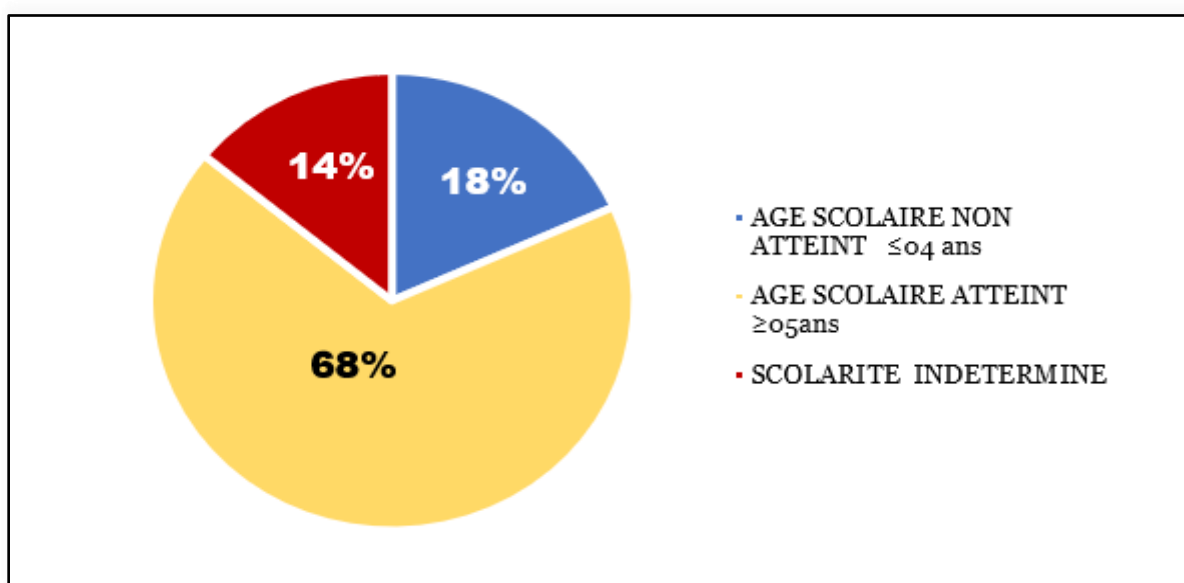


**Figure 29:** Représentation des enfants selon les tranches d'âge.

**Répartition des enfants selon la scolarité :**

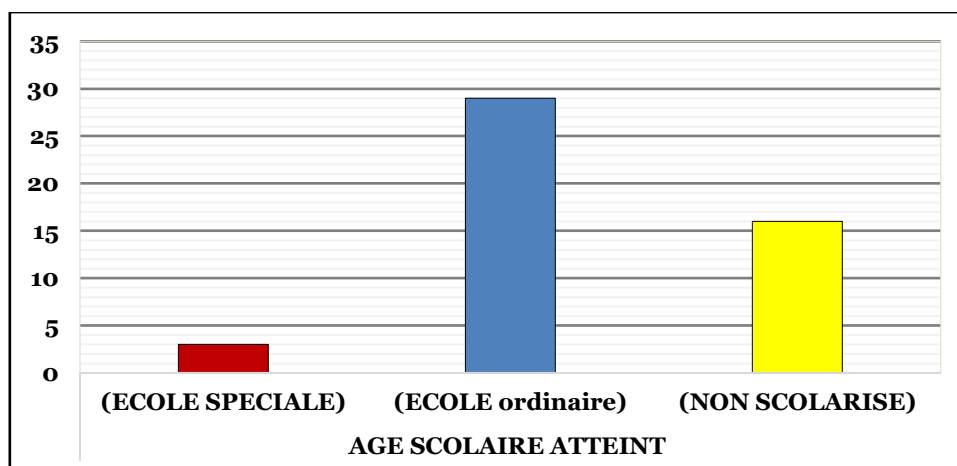
**Tableau 15:** scolarité

<b>AGE SCOLAIRE NON ATTEINT</b>	<b>≤04 ans</b>	<b>13</b>	<b>18%</b>
<b>AGE SCOLAIRE ATTEINT ≥05ans</b>	<b>(ECOLE SPECIALE)</b>	<b>3</b>	<b>4%</b>
	<b>(ECOLE ordinaire)</b>	<b>29</b>	<b>41%</b>
	<b>(NON SCOLARISE)</b>	<b>16</b>	<b>23%</b>
<b>SCOLARITE</b>	<b>INDETERMINE</b>	<b>10</b>	<b>14%</b>
	<b>Totale</b>	<b>71</b>	<b>100%</b>



**Figure 30:** Répartition des enfants selon la scolarité.

La plupart des enfants sont d'âge scolaire (68%) répartis entre école spéciale (4%) ; école ordinaire (41%) et malheureusement (23%) de ces enfants ne sont pas scolarisé.



**Figure 31:** Répartition d'enfant d'âge scolaire.

### Répartition des enfants selon l'habitat :

**Tableau 16:** Répartition des enfants selon l'habitat.

Résidence	Wilaya de Tlemcen	Autre wilaya	Indéterminé
Effectif	65	03	03
Fréquence	92%	04%	04%

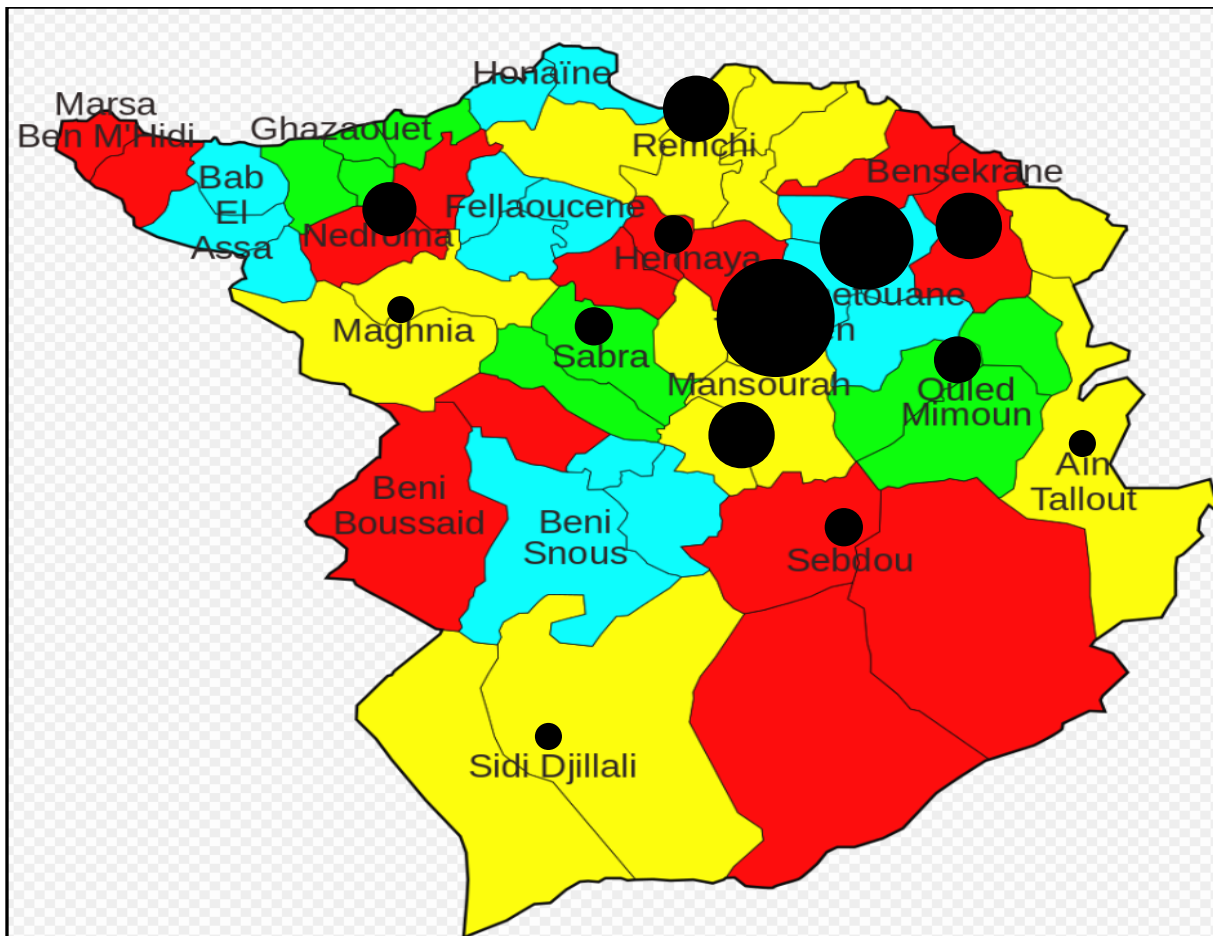
Les enfants demeurant à Tlemcen représentent la majeure partie de notre série soit (92%). Les (04%) venant d'autre wilaya : SIDI BELABESSE ; AINTEMOUCHENTE ; AINNADJA Les (04%) restant leur résidence était indéterminé.

On a classé les habitants de Tlemcen suivant les daïras :

**Tableau 17:** Répartition des habitants de Tlemcen.

Daïras	N	Fréquence (N=71)	Fréquence''	Daïras	N	Fréquence	Fréquence'' (N=65)
MAGHNIA	01	01%	02%	CHETOUANE	12	17%	18%
GHAZAOUAT	00	00%	00%	HONAIN	00	00%	00%
SEBRA	02	03%	03%	BENISNOUSSE	00	00%	00%
NEDROMA	04	06%	06%	BENIBOUSAIDE	00	00%	00%
REMCHI	06	08%	09%	MERSABENMEHIDI	00	00%	00%
SEBDOU	02	03%	03%	FELAOUSSENE	00	00%	00%
BAB ELASSA	00	00%	00%	AIN TALLOUTE	01	01%	00%
MANSOURAH	06	08%	09%	BENSEKRANE	06	08%	09%
OULED MIMOUNE	03	04%	05%	HENNAYA	02	03%	03%
SIDI ELDJILLALI	01	01%	02%	TLEMEN	19	27%	29%

Les Habitants de Tlemcen daïra prédominent avec un pourcentage de (27%) suivis respectivement par Chetouane (17%) et 03 autres daïras avec un même pourcentage (08%).



**Figure 32: Représentation de la distribution des habitants de TLEMCCEN.**

La proportion la plus importante des enfants épileptiques par habitants est observée au centre de la wilaya par rapport aux autres régions.

## **2. Profil clinique :**

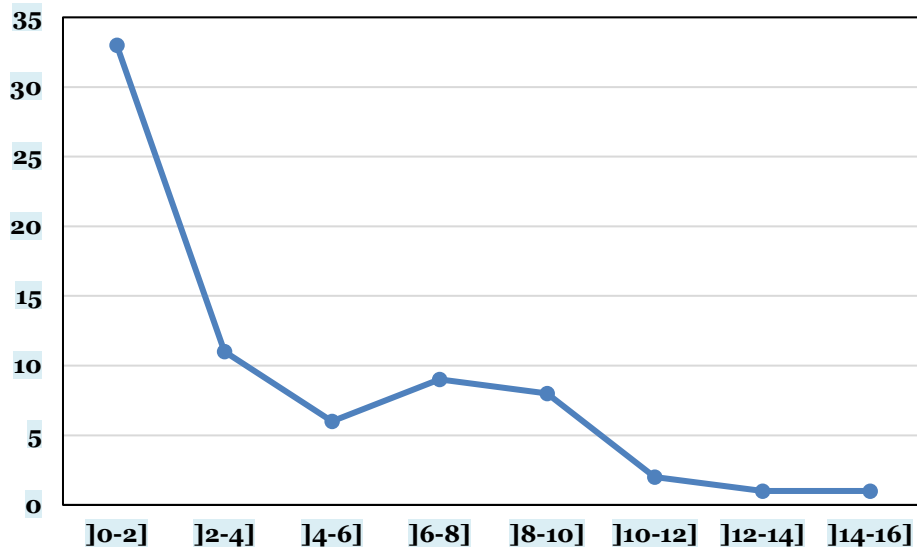
### **Age de la 1<sup>ère</sup> crise :**

La répartition des enfants selon l'âge de la 1<sup>ère</sup> crise est rapportée dans le tableau suivant :

**Tableau 18: Age de la 1<sup>er</sup> crise**

Age de la 1 <sup>er</sup> crise	[0-2]	[2-4]	[4-6]	[6-8]	[8-10]	[10-12]	[12-14]	[14-16]
Effectif	33	11	06	09	08	02	01	01
Fréquence %	47%	16%	08%	13%	11%	03%	01%	01%
Fréquence Cumulée	0.47	0,63	0.71	0.84	0,95	0,98	0,99	1





**Figure 33: Représentation de l'âge de la 1<sup>ère</sup> crise.**

La courbe chronologique ci-dessus représente l'âge de la survenue de la 1<sup>ère</sup> crise chez la population d'étude.

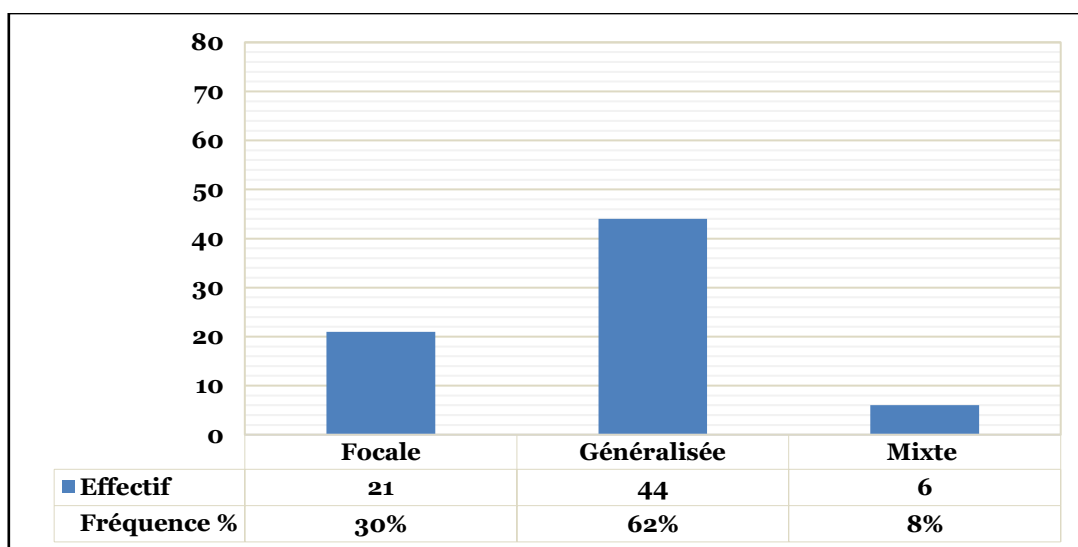
Nous constatons une tendance à la hausse chez les nourrissons ; puis nous sommes en mesure d'observer la tendance à la baisse du nombre de la 1<sup>ère</sup> crise au cours de la croissance chez les enfants.

La classe médiane est la classe ]2-4] ; alors la médiane  $M=2,2$ .

L'âge moyenne de la 1<sup>ère</sup> crise est : 2,81 ans.

### **Type de crise :**

Le type de crise mixte (apparition focale, suivie par une crise tonico-clonique) ne représente que (08%), alors que la proportion prédominante est le type généralisé (62%) suivie par le type focale (30%).

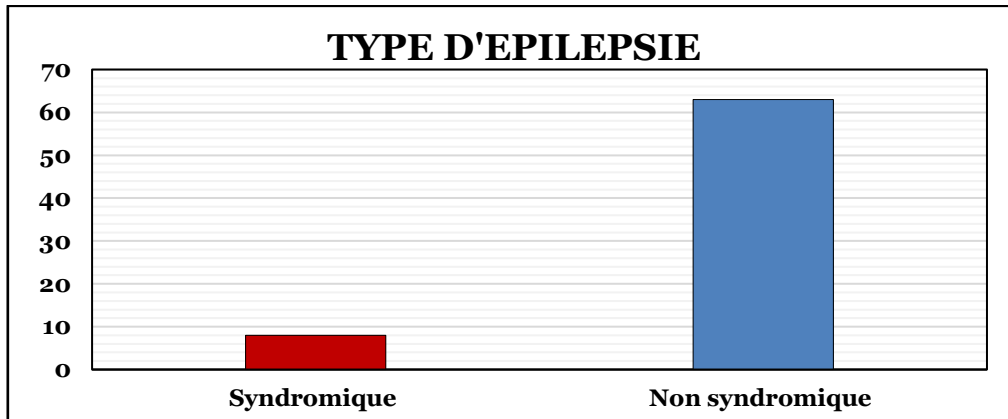


**Figure 34: Répartition des enfants selon le type de crise.**

## Type de syndrome :

**Tableau 19:** Type d'épilepsie.

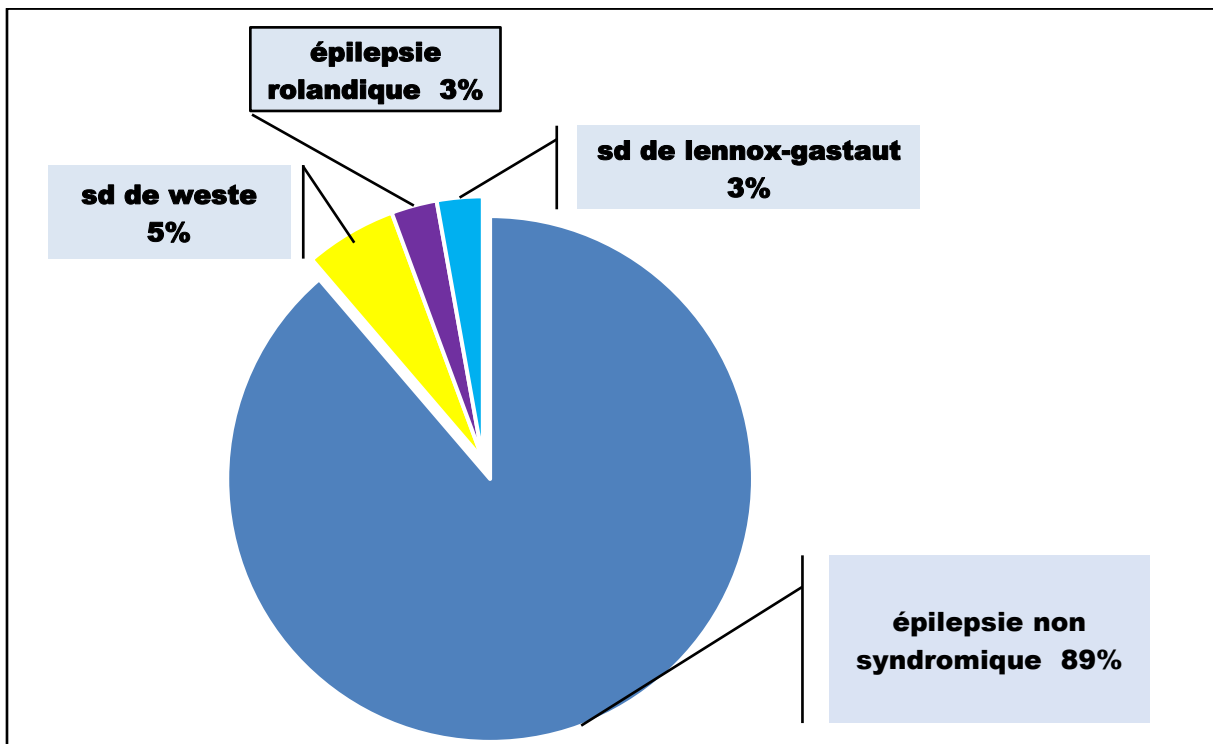
Épilepsie	Syndromique	Non syndromique
Effectif	08	63
Fréquence %	11%	89%



**Figure 35:** Répartition des enfants selon le type d'épilepsie.

Sur l'ensemble de la série 71 enfants épileptiques ; seulement 08 enfants avaient une épilepsie de type syndromique répartie comme ceux-ci :

- 02 enfants présentent une épilepsie de type ROLANDIQUE.
- 04 enfants présentent une épilepsie de type SD DE WESTE.
- 02 enfants présentent une épilepsie de type SD DE LENNOX-GASTAUT.

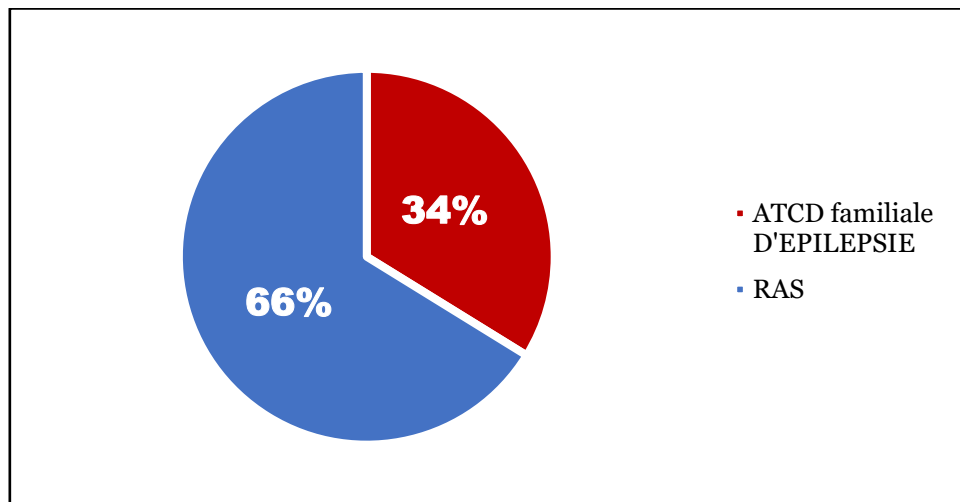


**Figure 36:** Répartition Des Enfants Selon Le Type De Syndrome.

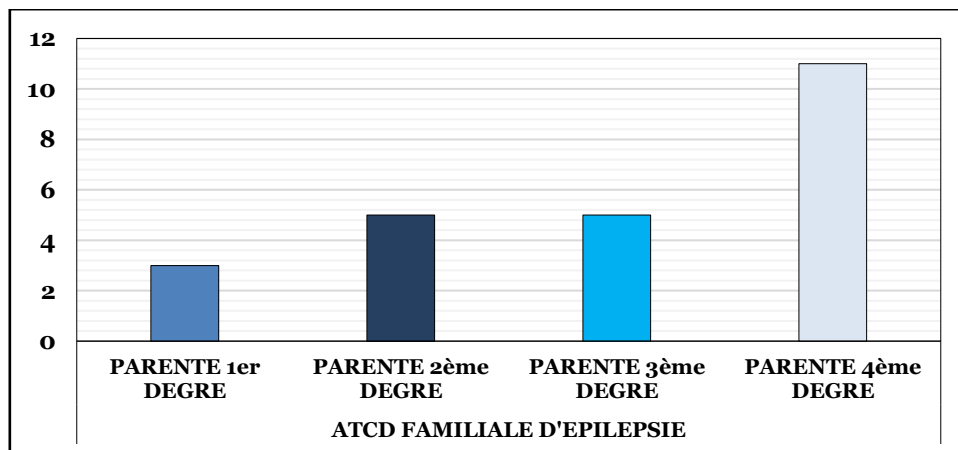
## ATCD familiale d'épilepsie :

**Tableau 20:ATCD familiale d'épilepsie.**

		Effectifs	Fréquence
ATCD FAMILIALE D'EPILEPSIE	PARENTE 1 <sup>er</sup> DEGRE	3	04%
	PARENTE 2 <sup>ème</sup> DEGRE	5	07%
	PARENTE 3 <sup>ème</sup> DEGRE	5	07%
	PARENTE 4 <sup>ème</sup> DEGRE	11	16%
	(TOTALE)	24	34%
PAS D'ATCD FAMILIALE	RAS	47	66%



**Figure 37:Répartition des enfants selon l'existence d'ATCD familiale d'épilepsie.**



**Figure 38:Représentation du degré de la parenté.**

On note une prédominance des enfants sans ATCD familiale d'épilepsie (66%).

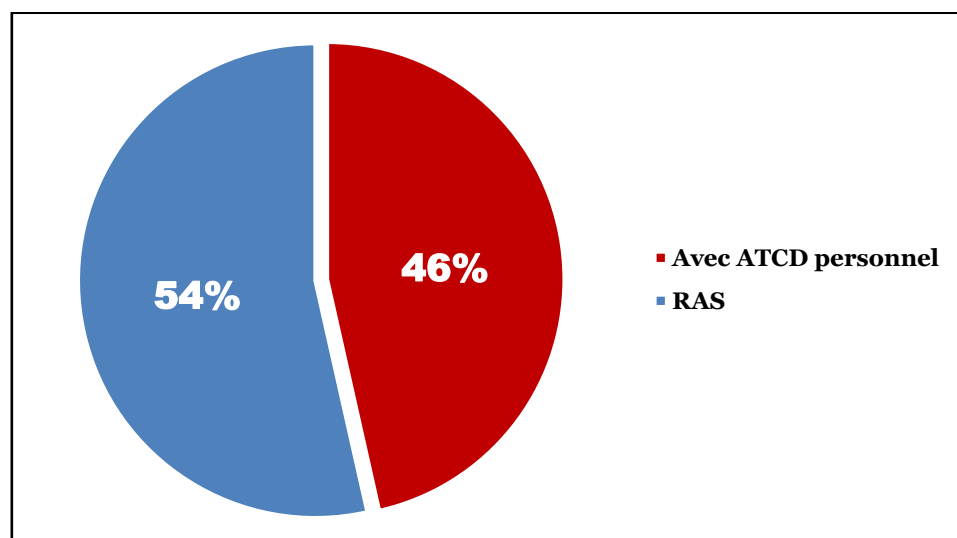
Chez les enfants avec ATCD familiale d'épilepsie au nombre de 24 le pourcentage du degré de parenté est comme ceux-ci :

- PARENTE 1<sup>er</sup> DEGRE : (12 %).
- PARENTE 2<sup>ème</sup> DEGRE :(21 %).
- PARENTE 3<sup>ème</sup> DEGRE :(21 %).
- PARENTE 4<sup>ème</sup> DEGRE :(46 %).

## ATCD personnels :

**Tableau 21:ATCD personnels.**

<b>ATCD personnel</b>	<b>Présent</b>	<b>RAS</b>
<b>Effectif</b>	<b>33</b>	<b>38</b>
<b>Fréquence</b>	<b>46%</b>	<b>54%</b>



**Figure 39:Répartition des enfants selon l'existence d'ATCD personnels.**

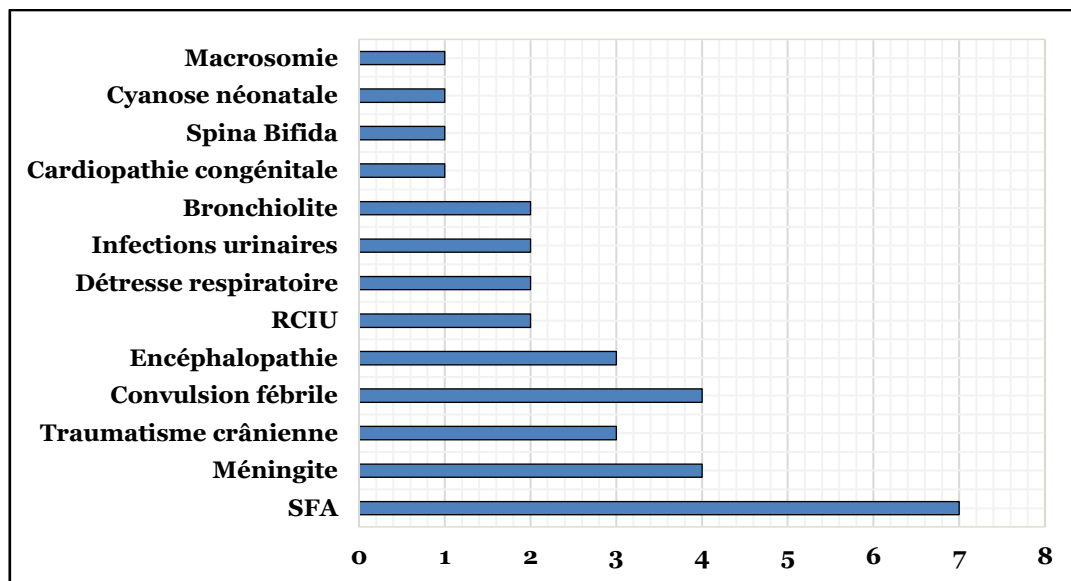
Les différents ATCD personnel sont représentés dans le tableau suivant :

**Tableau 22:Les ATCD personnel.**

Type d'ATCD	Effectif	Fréquence (N=71)	Fréquence'' (N=33)
<b>SFA</b>	<b>7</b>	<b>10%</b>	<b>21%</b>
<b>Méningite</b>	<b>4</b>	<b>6%</b>	<b>12%</b>
<b>Traumatisme crânienne</b>	<b>3</b>	<b>4%</b>	<b>9%</b>
<b>Convulsion fébrile</b>	<b>4</b>	<b>6%</b>	<b>12%</b>
<b>Encéphalopathie</b>	<b>3</b>	<b>4%</b>	<b>9%</b>
<b>RCIU</b>	<b>2</b>	<b>3%</b>	<b>6%</b>
<b>Détresse respiratoire</b>	<b>2</b>	<b>3%</b>	<b>6%</b>
<b>Infections urinaires</b>	<b>2</b>	<b>3%</b>	<b>6%</b>
<b>Bronchiolite</b>	<b>2</b>	<b>3%</b>	<b>6%</b>
<b>Cardiopathie congénitale</b>	<b>1</b>	<b>1%</b>	<b>3%</b>
<b>Spina Bifida</b>	<b>1</b>	<b>1%</b>	<b>3%</b>
<b>Cyanose néonatale</b>	<b>1</b>	<b>1%</b>	<b>3%</b>
<b>Macrosomie</b>	<b>1</b>	<b>1%</b>	<b>3%</b>

La SFA représente l'ATCD personnel le plus fréquente dans notre série d'étude soit (10%) ; suivis par la méningite et les convulsions fébriles (06%) pour chacune.

Les différents ATCD personnels restants ne représentent que des pourcentages minimales entre (04%) et (01%).



**Figure 40:** Répartition des enfants selon le type d'ATCD personnel.

**Les Comorbidités :**

Durant notre étude on a constaté que certains enfants présentent des pathologies diverses autre que l'épilepsie dont leur pourcentage est : (30%).

Chez ces 21 enfants de la série les comorbidités étaient comme ceux-ci :

**Tableau 23:** les comorbidités.

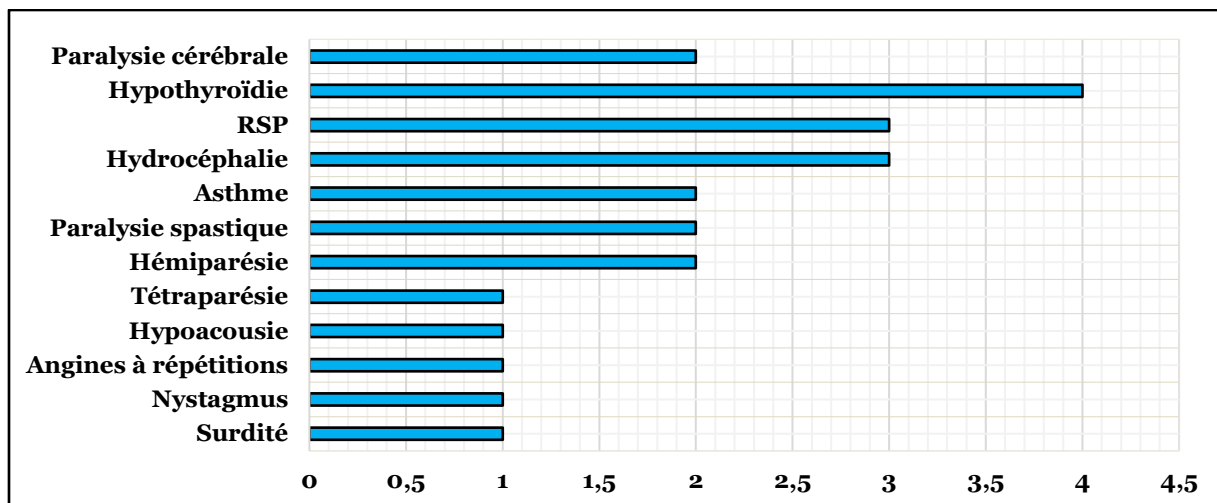
Pathologies	Effectif	Fréquence (N=23)	Pathologies	Effectif	Fréquence (N=23)
Surdité	01	04%	Paralysie spastique	02	09%
Nystagmus	01	04%	Asthme	02	09%
Angines � répétitions	01	04%	Hydrocéphalie	03	13%
Hypoacousie	01	04%	RSP	03	13%
Tétraparésie	01	04%	Hypothyroïdie	04	18%
Hémiparésie	02	09%	Paralysie cérébrale	02	09%

La pathologie majeure associée avec l'épilepsie dans notre population est l'hypothyroïdie : (06%).

Le retard staturo-pondéral est présente chez 03 enfants et de même pour l'hydrocéphalie soit :(04%).

Pour chacune de ces pathologies : Hémiparésie ; Paralysie spastique ; Asthme ; Paralysie cérébrale ; 04 enfants sont atteints soit :(03%) pour chacune.

Les comorbidités restantes ne représentent que (01%) dans l'ensemble de la population étudiée.



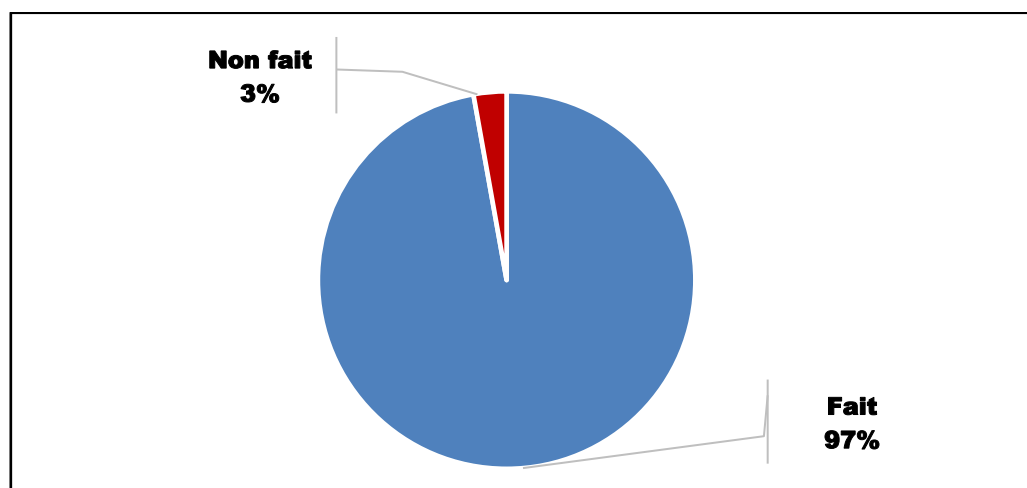
**Figure 41:**Répartition des enfants selon les comorbidités.

### **3. Profil paraclinique :**

#### **EEG :**

**Tableau 24:**Répartition des enfants selon la pratique de l'EEG.

Examen	Fait	Non fait
Effectif	69	02
Fréquence	97%	03%

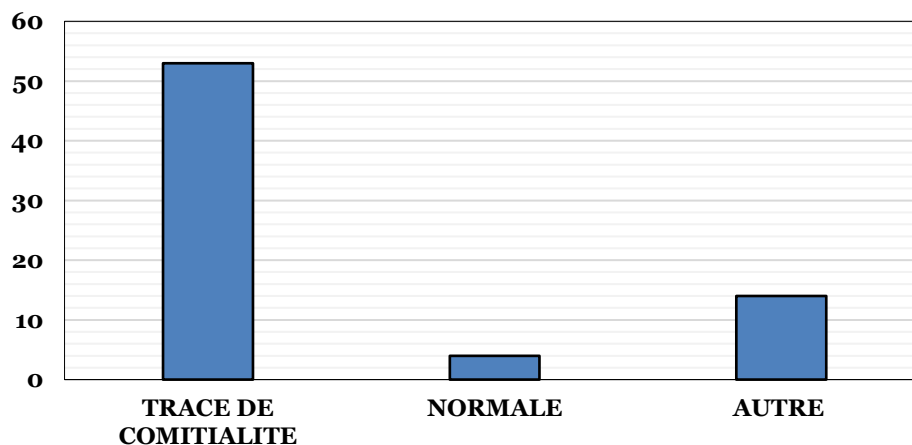


**Figure 42:**Représentation selon la pratique de l'examen EEG.

L'EEG un examen nécessaire pour le diagnostic de l'épilepsie était réalisée chez la majorité de la population soit (97%).

Le résultat de l'EEG au cours de la période du diagnostic est le suivant :

- Tracé de comitialité chez 53 enfants : 75%.
- Un EEG normal chez 04 enfants : 06%.
- Autre résultat chez 14 enfants : 19% (réparties entre un tracé type absence, un tracé de veille ou de sommeil pathologique, un tracé typique de sd de LENNOX-GASTAUT, un tracé occipital .....)



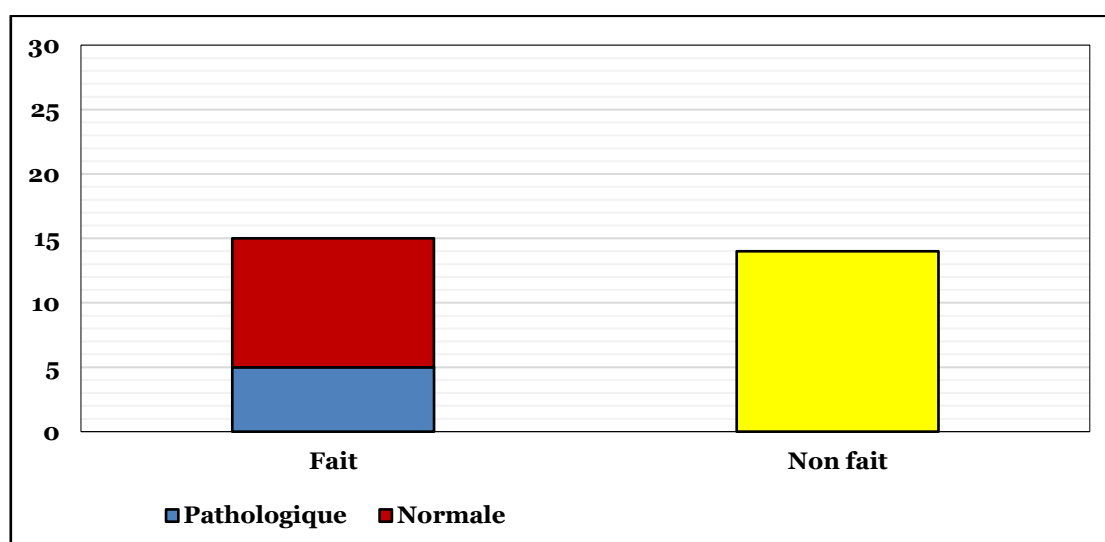
**Figure 43:** Représentation du résultat de l'EEG.

**Scanner :**

Dans la série de l'étude le scanner était demandé pour 29 enfants (41%) ; et non demandé pour 42 enfants (59%).

**Tableau 25:** Répartition des enfants selon le résultat du scanner.

Scanner		Effectif	Fréquence (N=71)	Fréquence (N=29)
Fait	Pathologique	05	07%	17%
	Normale	10	14%	35%
	Totale	15	21%	52%
Non fait		14	20%	48%



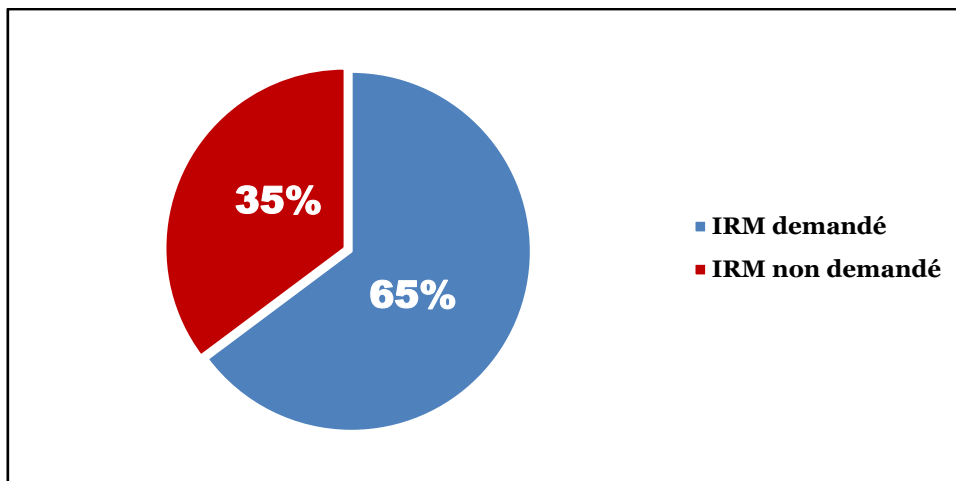
**Figure 44:** Répartition des enfants selon le résultat du scanner.



### IRM :

L'IRM un examen complémentaire non indiqué chez l'enfant devant un tableau clinique et EEG typique d'une épilepsie présumée d'origine génétique répondant bien au traitement adapté pour le syndrome.

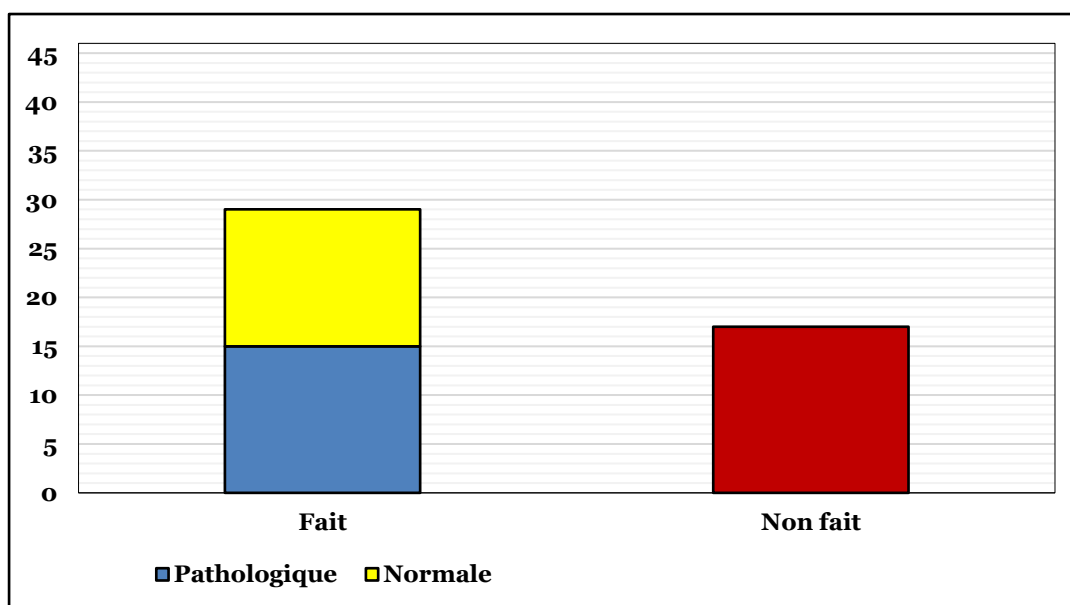
Dans la série de l'étude l'IRM était demandée pour 46 enfants ; et non demandé pour 25 enfants.



**Figure 45:** Représentation selon la demande de l'examen IRM.

**Tableau 26:** Répartition des enfants selon le résultat de l'IRM.

IRM		Effectif	Fréquence (N=71)	Fréquence (N=46)
Fait	Pathologique	15	21%	33%
	Normale	14	20%	30%
	Totale	29	41%	63%
Non fait		17	24%	37%



**Figure 46:** Répartition des enfants selon le résultat de l'IRM.

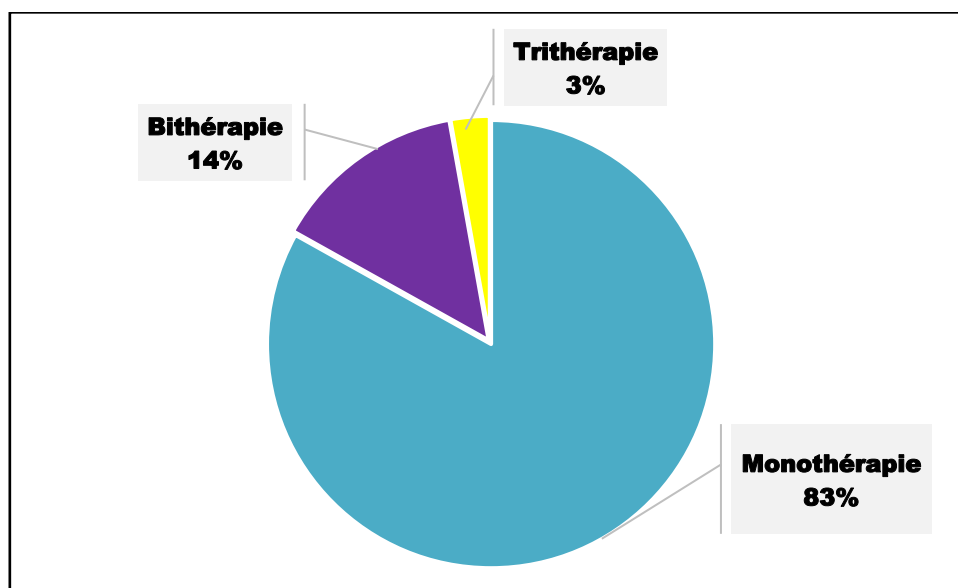
L'IRM était réalisé chez (39%) des enfants dont il était pathologique à (33%) et normale à (30%).

#### **4. Profil thérapeutique :**

##### **Les médicaments indiqués :**

**Tableau 27: Répartition des enfants selon le traitement indiqué.**

	<b>Monothérapie</b>	<b>Bithérapie</b>	<b>Trithérapie</b>
<b>Effectif</b>	<b>59</b>	<b>10</b>	<b>02</b>
<b>Fréquence</b>	<b>83%</b>	<b>14%</b>	<b>03%</b>



**Figure 47: Répartition des enfants selon le traitement indiqué.**

L'ensemble de la population est traité par une monothérapie soit (83%).

##### **Le type de médicament indiqué :**

##### **Monothérapie :**

<b>MED</b>	Dépakine	Lamotrigine	Zarontin	Clonazépam	Hydrocortisone
<b>Effectif</b>	<b>51</b>	<b>05</b>	<b>01</b>	<b>01</b>	<b>01</b>
<b>Fréquence (N=71)</b>	<b>72%</b>	<b>07%</b>	<b>01%</b>	<b>01%</b>	<b>01%</b>

Le Dépakine est le médicament le plus prescrit on monothérapie (**72%**).

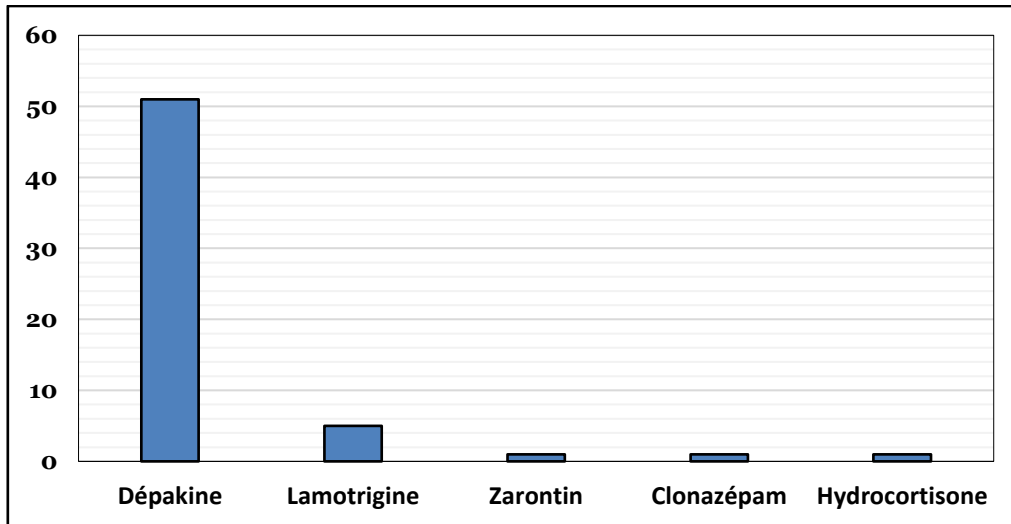


Figure 48: Répartition selon Le type de médicament indiqué en monothérapie.

**Bithérapie :**

- Dépakine+ Lamotrigine :05 enfants
- Dépakine+képra :01enfant
- Dépakine+clonazépam :01 enfant
- Tegretol+ Lamotrigine :01 enfant

**Trithérapie :**

- Dépakine+clonazépam +képra :01 enfant
- Tegretol+ Lamotrigine+gardéna1 :01 enfant

**Autres Médicaments prescrits avec les antiépileptiques :**

Médicaments prescrits	Antiépileptiques seul	Antiépileptiques +autre
Effectif	61	10
Fréquence	86%	14%

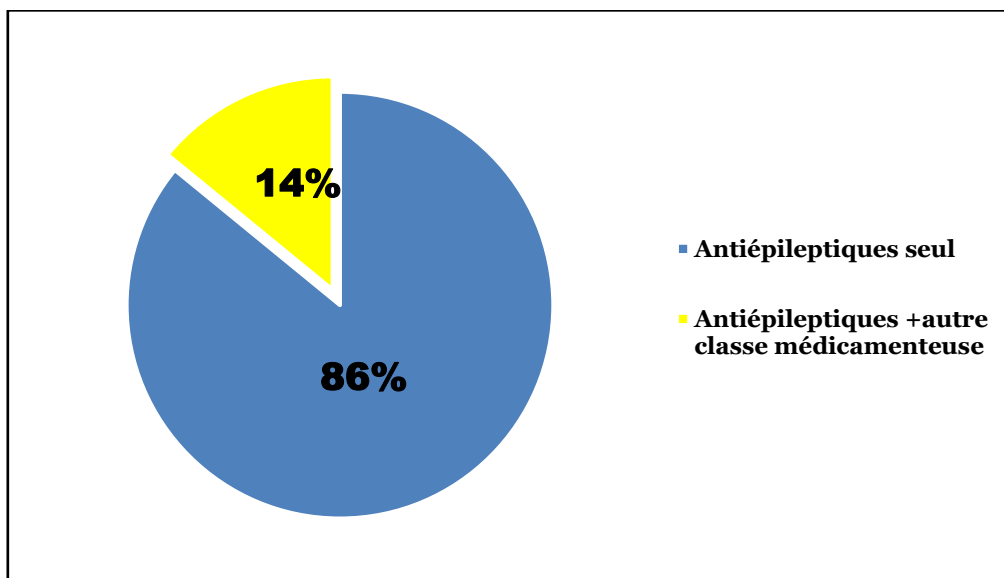


Figure 49: Représentation selon l'association médicamenteuse.

Les autres médicaments associés sont ceux indiqués pour traitement d'hypothyroïdie : (LE LEVOTHYROX) ; le traitement d'RAA (EXTENCILLINE) ; BACLON ; le traitement d'asthme (BRONCHODILATATEUR, CORTICOIDES) ...

## **DISCUSSION :**

---

### **Le Sexe :**

Dans notre étude, il y avait une légère prédominance de sexe masculin (**52%**), cependant SIDENVALL (67) a montré dans son étude une légère prédominance de sexe féminin (**52,3%**), alors que LAMINE THIAM (68) et EL MASRIOUI (69) ont montré dans leur étude une nette prédominance de sexe masculin respectivement à (**67%**) et (**61%**).

L'hypothèse d'une légère prédominance masculine demeure. Diverses hypothèses biologiques ont été évoquées pour expliquer ce déséquilibre lié au genre depuis les hormones sexuelles féminines, le métabolisme calcique, ainsi qu'une différence d'exposition à certains facteurs étiologiques comme un risque accru de traumatismes crâniens chez le sexe masculin (Hauser *et al.* 1996).

### **L'âge :**

L'âge moyenne de la population consulté était de **5,91 ans**. SIDENVALL (67) a rapporté une moyenne d'âge au moment du diagnostic de **9,7 ans** tandis que L'âge moyenne des enfants était de **4,3 ans** dans l'étude de LAMINE THIAM (68) ; le résultat de notre étude est donc compris entre ces deux moyennes **(4,3 < 5,91 ans < 9,7)**.

Ces moyennes variées s'expliquent par une répartition de la population pédiatrique en tranches d'âge différents dans les 03 études. La tranche d'âge ]5-10]ans est prédominante (42%) dans notre série.

### **La Résidence :**

On note une prédominance des enfants au centre de notre wilaya.

LAMINE THIAM (68) a montré que la proportion majeure des enfants (**60%**) sont d'origine rural.

Cette prédominance dans notre étude peut être expliquée par le fait que le recours aux soins est plus faible dans les autres régions.

Origine géographique		
Urbaine	08	14,6
Suburbain	14	25,4
Rural	33	60,0

### **La Scolarité :**

La plupart des enfants de notre série étaient d'âge scolaire (**68%**) dont : (**33,33%**) ne sont pas scolarisés ; (**60,41%**) scolarisé (ECOLE ORDINAIRE) et (**06,25%**) (ECOLE SPECIAL).

Dr Nathalie Villeneuve, neuropédiatre rapporte que Les conséquences sur les apprentissages sont très variables d'une épilepsie à l'autre, d'un enfant à l'autre. Elles dépendent d'une multitude de facteurs. Pour certains enfants, l'épilepsie est associée à une déficience intellectuelle : ces enfants ne seront pas capables de réaliser tous les apprentissages académiques, mais pourront dans certains cas avoir des apprentissages leur permettant d'avoir une bonne adaptation dans la vie courante.

Pour le plus grand nombre, l'épilepsie est compatible avec une scolarité ordinaire ou adaptée. La qualité de la scolarité dépend des déficits cognitifs et de leur compensation. (70)

### L'âge De La 1<sup>ère</sup> Crise :

Nous avons obtenu **2,81 ans** comme moyenne d'âge lors de la 1<sup>ère</sup> crise nos résultats sont donc soutenus par ceux de LAMINE THIAM (68) dont L'âge moyen des enfants au début de la maladie épileptique était de **2,5 ans**.

Un âge plus élevé **4ans** était retrouvé par SIDENVALL (67).

Les données de la littérature rapportent un pic de fréquence chez le nourrisson avec une incidence dans la première année de 1/40 000 habitants contre 1/120 000 habitants dans la population générale.

Le cerveau en développement est plus malléable aux stimuli externes, ce qui est généralement considéré comme avantageux en termes de récupération de la fonction. Des conditions environnementales enrichissantes peuvent déclencher une réponse positive dans le cerveau avec les résultats les plus bénéfiques observés pendant la maturation.

Bien que le cerveau en développement soit plus plastique et qu'on s'attende à ce qu'il ait de meilleurs mécanismes de récupération après une blessure, il semble que le cerveau immature ait certains des pires résultats de développement après une insulte importante.

Les blessures et les convulsions déclenchent une stimulation excessive de voies particulières normalement impliquées dans la formation des circuits cérébraux en développement, qui dans ces circonstances favorisent la croissance de projections neuronales générant des connexions et des circuits anormaux et pourraient par la suite conduire à l'épilepsie, à des troubles moteurs et cognitifs. (71)

### Type De Crise :

Le type de crise le plus fréquemment rencontré dans notre étude est **la crise généralisée (62%)**. Nos résultats sont comparables à ceux de plusieurs autres auteurs.

Série	Pays et année de publication	Crises généralisées	Crises partielles
SIDENVALL	Suède 1993	42,6%	52,3%
EL MASRIOUI	Maroc 2013	79,7%	12,6%
THIAM	Sénégal 2020	72,7%	27,3%
NOTRE série	Algérie 2022	62%	30%

Le diagnostic d'une crise épileptique est d'abord clinique. Un interrogatoire bien conduit auprès des proches peut faire soupçonner une comitialité. Grâce aux nouvelles technologies, ces proches, avisés, peuvent emmener au personnel soignant les images d'une crise épileptique enregistrée à la maison. Mais ces derniers, qui constituent l'unique source d'information, ne connaissent pas assez au sujet de l'épilepsie et sont souvent paniqués lors de la survenue des crises. Le diagnostic peut être affiné grâce à l'EEG et à la perspicacité de celui qui mène l'interrogatoire, **il existe dans les études une prédominance des crises généralisées tonico-cloniques avec une moyenne de 59% ± 21.** (72)

### Type de syndrome :

Nos résultats montrent que :

- 02 enfants présentent une épilepsie de type ROLANDIQUE (**03%**).
- 04 enfants présentent une épilepsie de type SD DE WESTE (**05%**).
- 02 enfants présentent une épilepsie de type SD DE LENNOX-GASTAUT (**03%**).

La petite taille de notre échantillon 71 enfants a raréfié le nombre des sd épileptiques.

Série	Pays et année de publication	Sd de West	Sd de Lennox Gastaut	EPR
<b>SIDENVALL</b>	<b>Suède 1996</b>	<b>1,9%</b>	<b>5,8%</b>	<b>17,4%</b>
<b>EL MASRIOUI</b>	<b>Maroc 2013</b>	<b>3,9%</b>	<b>1,9%</b>	<b>03,4%</b>
<b>THIAM</b>	<b>Sénégal 2020</b>	<b>10,9%</b>	-	<b>23,63%</b>
<b>NOTRE série</b>	<b>Algérie 2022</b>	<b>05%</b>	<b>03%</b>	<b>03%</b>

### **ATCD Familiale D'épilepsie :**

Dans notre série ; les ATCD familiale d'épilepsie étaient présent à **(34%)** ; dont la proportion des enfants qui avaient des cousins épileptiques était prédominante **(46%)** puis la parenté du 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> degré avec un même pourcentage à **(21%)** ; cependant la proportion des enfants dont les parents sont atteints est à **(12 %)**.

Dans son étude EL MASRIOUI (69) rapporte une proportion de **(6,3%)** d'épilepsie familiale ; aussi LAMINE THIAM à noter que la présence d'épilepsie familiale était à **(05,4%)**.

L'analyse des facteurs génétiques dans les principaux syndromes épileptiques pourrait permettre d'élargir les connaissances sur l'épileptogenèse. Certains auteurs distinguent les épilepsies à hérédité mendélienne autosomique dominante, mendélienne autosomique récessive et les épilepsies à hérédité complexe. L'identification des gènes à l'origine de l'épilepsie aura des implications pour le diagnostic, ou pour prédire la survenue des crises.  
(73)

### **ATCD Personnels :**

**46%** des enfants de la population étudié avaient des ATCD personnels, dominés par la souffrance fœtale aigu (**10%**) puis la méningite et les convulsions fébriles avec la même proportion **(06%)**.

Le tableau suivant montre les proportions de différents ATCD personnels dans les séries de EL MASRIOUI (69)et LAMINE THIAM (68):

Type d'ATCD	EL MASRIOUI (2013)	Notre série (2022)	THIAM (2020)
<b>SFA</b>	<b>26%</b>	<b>10%</b>	<b>18,1%</b>
<b>Méningite</b>	<b>03%</b>	<b>6%</b>	<b>01,8%</b>
<b>Traumatisme crânienne</b>	<b>06%</b>	<b>4%</b>	<b>01,8%</b>
<b>Convulsion fébrile</b>	<b>11%</b>	<b>6%</b>	<b>07,3%</b>
<b>Encéphalopathie</b>	-	<b>4%</b>	<b>16,4%</b>

Nos résultats confirment ceux de EL MASRIOUI et LAMINE THIAM **l'asphyxie représente la proportion majeure.**

La privation d'oxygène avant ou autour du moment de la naissance entraîne souvent des lésions cérébrales induites par l'hypoxie-ischémie, qui restent une cause fréquente de lésions cérébrales néonatales. (71)

### **Les Comorbidités :**

Durant notre étude on a constaté que certaines enfants présentent des pathologies diverses autre que l'épilepsie dont leur pourcentage est : **(30%)**.

La comorbidité est définie comme la co-occurrence de deux ou plusieurs pathologies chez un même individu, sans que cette association ne soit due au hasard. En d'autres termes, la

prévalence de certaines maladies est plus fréquente dans certaines conditions pathologiques que dans la population générale. Chez les patients souffrant d'épilepsie, la comorbidité psychiatrique et cognitive. (65)

### **EEG : (65)**

Un EEG est nécessaire au diagnostic de l'épilepsie et est pratiqué dans la majorité de la population (**97%**).

Le résultat de l'EEG était normal à (**06%**). EL MASRIOUI (69) dans son étude a trouvé que l'EEG était normal à (**17,4%**).

L'EEG, qui ne doit en aucun cas se substituer à la clinique, peut-être d'une utilité majeure dans la démarche diagnostique.

Certaines indications constituent une urgence, d'autres nécessitent une préparation préalable et une technique particulière d'enregistrement.

#### **Recommandations**

Après la survenue de tout malaise évocateur d'une première crise d'épilepsie, un EEG standard (avec vidéo) est indiqué pour étayer un éventuel diagnostic d'épilepsie et s'inscrit dans une évaluation électro-clinique. Cet EEG standard (avec vidéo) est également utile pour orienter vers un syndrome épileptique particulier

Si l'EEG standard est normal et s'il existe une forte suspicion clinique de crise d'épilepsie, un EEG de longue durée, un EEG de sommeil (éventuellement après privation de sommeil) ou la répétition d'un EEG de sommeil peut être réalisé après l'avis d'un spécialiste.

Chez un enfant de moins de 5 ans, il est recommandé de réaliser un EEG standard (avec vidéo) avec enregistrement pendant le sommeil.

### **Scanner :**

Dans la série de l'étude le scanner était demandé pour 29 enfants (**41%**) ; dont il était pathologique à (**17%**) et normale à (**35%**).

EL MASRIOUI dans son étude rapporte que la TDM réalisée chez 201 enfants (**25,4%**), s'est révélée pathologique dans (**15,9%**).

### **IRM : (65) (74)**

L'IRM était réalisé chez (**39%**) des enfants dont il était pathologique à (**33%**) et normale à (**30%**).

Dans la série de EL MASRIOUI (69) L'IRM s'est révélée pathologique chez 27 patients (**3,4%**).

On peut expliquer cette différence de proportion de la faite que le coût de l'IRM est très cher.

L'IRM doit être la technique d'imagerie préférentielle, le scanner étant réservé aux situations d'urgence ou quand l'IRM ne peut être réalisé.

ILAE dans son actualisation de 2015, considère **qu'une imagerie (préférentiellement l'IRM) doit être réalisée chez tous les enfants de moins de 2 ans présentant une épilepsie.**

L'IRM est la technique d'imagerie de choix pour la détection, l'établissement de la nature et le bilan d'extension de lésions cérébrales à l'origine d'une épilepsie. L'IRM permet aussi de



suivre les répercussions de crises d'épilepsie prolongées sur le parenchyme cérébral et participe à l'élaboration d'un pronostic. L'approche anatomique mais aussi fonctionnelle de l'IRM est précieuse pour poser l'indication éventuelle d'une intervention chirurgicale (et l'orienter) dans un contexte d'épilepsie.

**Recommandations** Le délai recommandé de réalisation de l'IRM après une première crise est de 1 mois si l'examen clinique est normal, sauf cas particuliers à l'appréciation du clinicien pour lesquels le délai doit être raccourci.

### **Les médicaments indiqués : (65)**

L'objectif du traitement médicamenteux est l'absence de crise d'épilepsie associée à une bonne tolérance du traitement, si cela est possible. Si cela n'est pas possible, le traitement médicamenteux vise à réduire le nombre de crises, avec la meilleure qualité de vie possible.

Il n'y a pas d'étude apportant la preuve de la supériorité de l'efficacité et/ou de la tolérance d'une bithérapie d'emblée par rapport à une monothérapie en première intention.

Série	Monothérapie	Bithérapie	Trithérapie
<b>ELMASRIOUI (2013)</b>	<b>78,3%</b>	<b>17,9%</b>	<b>3,8%</b>
<b>Notre série (2022)</b>	<b>83%</b>	<b>14%</b>	<b>03%</b>

L'ensemble de la population est traité avec une monothérapie soit : **83%** ; un résultat qui est confirmé par ceux de ELMASRIOUI **(2013)**.

**Recommandations** On utilisera en première ligne une monothérapie antiépileptique. Lorsque la première ligne de traitement n'est pas suffisamment efficace à dose maximale ou mal tolérée, une autre molécule doit être initiée, également en monothérapie. La période de substitution d'antiépileptique doit être suivie avec attention.

Dans la majorité des cas, il est recommandé d'utiliser une bithérapie antiépileptique lorsque deux monothérapies successives, adaptées au diagnostic de crise ou au diagnostic syndromique et à doses optimales n'ont pas permis un contrôle complet des crises.

Si une bithérapie ne permet pas un arrêt complet des crises ou est mal tolérée, il faut choisir le traitement ou l'association de traitements antiépileptiques ayant permis le meilleur contrôle des crises, tout en ayant une balance bénéfice-tolérance satisfaisante.

Le patient doit être adressé à un centre expert:

- En cas de pharmaco-résistance, c'est-à-dire échec de deux schémas thérapeutiques antiépileptiques bien conduits et bien tolérés, que ce soit en monothérapie ou en polythérapie
- En cas d'épilepsie susceptible d'être accessible à un traitement chirurgical
- En cas d'épilepsie susceptible d'être accessible à un traitement chirurgical

## **Le type de médicament indiqué :**

### **Monothérapie :**

Le Dépakine est le médicament le plus prescrit en monothérapie (72%).

### **Bithérapie et Trithérapie :** (50)

La combinaison de médicaments avec un mécanisme d'action différent peut offrir les meilleures chances d'obtenir des interactions synergiques, bien qu'il existe peu de preuves de ce concept dans les essais cliniques. Ces affirmations se produisent malgré l'absence de consensus sur la question de savoir si les patients pourraient bénéficier d'un médicament alternatif ou de plusieurs antiépileptiques. D'autre part, des DDI PK ont été identifiés pour de nombreux DEA. Par conséquent, il peut être difficile de démêler les changements dans les effets des médicaments dus à une interaction PD des effets associés aux changements dans l'exposition au DEA principal. Compte tenu des contraintes de sécurité et d'éthique, la caractérisation d'éventuelles interactions PD reste difficile en milieu clinique.

## **ADHESION AU TRAITEMENT :** (50)

Le traitement avec des DEA entraîne souvent des effets indésirables cognitifs, comportementaux et physiques. Lorsque de tels effets sont ressentis comme pénibles, il est probable qu'un patient ne respecte pas le régime prescrit et prenne des congés médicamenteux courts ou plus longs, entraînant une faible persistance et éventuellement l'arrêt du traitement.

Alors que certains de ces effets indésirables peuvent être prévenus ou inversés en ajustant correctement la dose pour chaque patient ou groupe, des informations limitées sont disponibles sur l'impact que les congés médicamenteux ont à la fois sur l'efficacité et sur le profil d'innocuité des antiépileptiques. Ce problème est encore aggravé dans l'épilepsie pédiatrique, car l'observance n'implique pas seulement les patients eux-mêmes, mais aussi les parents ou les soignants qui peuvent également interférer avec la prise de médicaments. En fait, l'absence aléatoire de la dose au cours d'une seule journée de traitement peut déjà réduire considérablement les niveaux d'exposition. Une étude récente a révélé qu'environ un quart des patients pédiatriques ne persistaient pas à prendre leur traitement AED prescrit, mais l'impact de l'observance variable sur les résultats du traitement n'a pas été évalué.

### Pronostic : (75)

Groupe pronostique	Taux dans la population pédiatrique	Traitement	Rémission	Exemple
<b>Epilepsies spontanément résolutive</b>	20 – 30 %	Non nécessaire	Spontanée après quelques années	Epilepsie à paroxysmes rolandiques
<b>Epilepsies pharmacosensibles</b>	30 %	Contrôle facile des crises	Sous traitement après quelques années	Absences
<b>Epilepsies pharmacodépendantes</b>	20 %	Contrôle des crises. Retrait du médicament entraîne une rechute. Traitement à vie	Pas de rémission spontanée	Epilepsie myoclonique juvénile Epilepsie symptomatique focale
<b>Epilepsies pharmacorésistantes</b>	13 – 17 %	Ne contrôle que partiellement ou pas du tout les crises en termes de fréquence et/ou intensité		

## **Conclusion :**

---

On estime qu'environ 70 millions de personnes dans le monde souffrent d'épilepsie, dont la moitié sont des enfants, chez qui la prévalence est d'environ 0,5 à 0,8 %.

Cette pathologie se caractérise par des crises récurrentes se manifestant par de brefs épisodes de tremblements involontaires touchant une partie du corps (crises partielles) ; ou l'ensemble du corps (crises généralisées).

A travers notre étude ; nous avons pu décrire sur le plan épidémiologique une légère prédominance masculine ; ainsi que sur le plan clinique une fréquence élevée des crises généralisées ; le sd de west était présente chez 05% des enfants suivi par le sd de Lennox Gastaut et l'épilepsie à paroxysmes rolandique 03% pour chacune.

L'imagerie a révélé un tracé de comitialité dans la plupart des EEG demandée. Or, l'IRM été pathologique que dans 33% des cas étudiés. Une monothérapie à base de valproate de sodium était la plus observée.

Les formes d'épilepsies du nourrisson et de l'enfant sont nombreuses dans leur mode de présentation, leur étiologie et leur âge d'apparition. L'EEG est un examen important tant pour le diagnostic que pour le suivi de l'évolution de la maladie.

Une prise en charge précoce et multidisciplinaire et nécessaire car Le pronostic des épilepsies est principalement lié aux conséquences sur les fonctions cognitives, sur la scolarité, et la vie familiale. Et comme le traitement d'épilepsie chez l'enfant repose principalement sur les médicaments ; alors une stratégie adéquate est de base.

## X. Bibliographie

---

1. Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., ... & Wiebe, S. Définition clinique pratique de l'épilepsie. *EPILEPSIA*. 2014, pp. 55(4), 475-482.
2. ANNONI, Marie. F) . Epilepsie: Principes physiologiques et conséquences cliniques (2h).
3. ROULET-PEREZ, Dr SÉBASTIEN LEBONa et Pr ÉLIANE. Nouvelle classification des crises épileptiques et des épilepsies. *Rev Med Suisse*. 2018, pp. 14 : 74-5.
4. Lebon, S., Campos-Xavier, B., Bonafe, L., Roulet-Perez,. Pédiatrie - 2. Génétique des épilepsies de l'enfant: Pour qui? Comment? Pourquoi?, . *Rev Med Suisse*. 2014, pp. 41213 (Vol.0), p. 110–111.
5. Ingrid E. Scheffer, Samuel Berkovic, Giuseppe Capovilla,.....et Solomon L. Moshe,. La classification des épilepsies de la Ligue Internationale contre l'Epilepsie (ILAE): Document établissant la position de la Commission ILAE pour la classification et la terminologie. *Epilepsia* \*\*(\*). 01 10 2017, p. doi : 10.1111/epi.13709.
6. [Evolution of electro clinical syndromes in dizygotic twins:from childhood to adolescence, about an observation]. Bugeme, M., Kadiebwe, D. M., Kakoma, P. K., & Mukuku, O. (2015), The Pan African medical journal, pp. 20, 48.
7. collège des enseignants de neurologie. [En ligne] 01 10 2022. <https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxieme-cycle/epilepsies-lenfant-ladulte>.
8. NEUROPEDIATRE, Dr CATHERIN CHIRON. FOCUS SUR LES ÉPILEPSIES DE L'ENFANT. *fondation française pour la recherche sur l'épilepsie*. [En ligne] décembre 2015. <https://www.fondation-epilepsie.fr>.
9. Qu'est-ce que le syndrome d'Ohtahara? *netinbag*. [En ligne] <https://www.netinbag.com/fr/health/what-is-ohtahara-syndrome.html>.
10. MD, Angel Hernandez, Elaine Kiriakopoulos MD MSc, Elaine Wirrell MD. ohtahara-syndrome. *Epilepsy foundation*. [En ligne] dimanche 24 novembre 2019. <https://www.epilepsy.com/what-is-epilepsy/syndromes/ohtahara-syndrome>.
11. ohtahara-syndrome. *the international league against epilepsy*. [En ligne] 15 juillet 2022. <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/ohtahara-overview.html#>.
12. EPILEPSY OF INFANCY WITH MIGRATING FOCAL SEIZURES. *the international league against epilepsy*. [En ligne] 15 JULY 2022. <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/infancy-migrating-focal-overview.html>.
13. Angel Hernandez MD, Elaine Wirrell MD. epilepsy infancy migrating-focal-seizures. *EPILEPSY FOUNDATION*. [En ligne] DIMANCHE 24 NOVEMBRE 2019. <https://www.epilepsy.com/what-is-epilepsy/syndromes/epilepsy-infancy-migrating-focal-seizures>.
14. Dr Marc BELLAÏCHE, Aurélie PHAM. *iKB Pédiatrie* . 10 ème EDITION. paris : s.n., 2017. p. 737.
15. Dorothée, VILLE. « L'épilepsie de l'enfant ». *Contraste*. 2013/2 (N° 38), pp. p. 37-57.

16. E. Bourel-Ponchel, A.-G. Le Moing, A. Delignières, A. De Broca, F. Wallois, P. Berquin,. Convulsions infantiles bénignes familiales et non familiales : une entité homogène ? *Revue Neurologique*. 2011, Vol. Volume 167, Issues 8–9, pp. Pages 592-599.
17. Dr Marc BELLAÏCHE, Aurélie PHAM. *IKB Pédiatrie*. 10ème EDITION. paris : s.n., 2017. pp. 735-736.
18. Angel Hernandez MD, Elaine Wirrell MD. infantile spasms west-syndrome. *EPILEPSY FOUNDATION*. [En ligne] 01 SEPTEMBRE 2019. <https://www.epilepsy.com/what-is-epilepsy/syndromes/infantile-spasms-west-syndrome>.
19. *Syndrome de West: à propos d'une observation*. Marcellin Bugeme, Pascal Nawej, Olivier Mukuku. 26 august 2015, Pan African Medical Journal, Vol. 21, p. 258.
20. c.chiron. le sd de west. "*la lettre de neurologie*". 2002, Vol. 5, pp. 128-131.
21. Arsalan Anwar, Sidra Saleem , Urvish K Patel , Kogulavadanan Arumaithurai , Preeti Malik. Dravet Syndrome: An Overview. *cureus*. 26 june 2019, Vol. 11(6), e5006.
22. Charuta Joshi MD, Elaine Wirrell MD. dravet-syndrome. *epilepsy foundation*. [En ligne] 24 MONDAY AUGUST 2020. <https://www.epilepsy.com/what-is-epilepsy/syndromes/dravet-syndrome>.
23. *Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes*. Chrysostomos P. Panayiotopoulos, Michael Michael, Sue Sanders, Thalia Valeta, Michael Koutroumanidis. SEPTEMBER 2008, "BRAIN", Vol. 131, pp. 2264-2286. 9.
24. Angel Hernandez MD, Gregory L. Holmes MD, Robert Fisher MD, PhD. childhood-epilepsy-centrotemporal-spikes. *EPILEPSY FOUNDATION* . [En ligne] Monday February 02 2015. <https://www.epilepsy.com/what-is-epilepsy/syndromes/childhood-epilepsy-centrotemporal-spikes>.
25. CHILDHOOD EPILEPSY WITH CENTROTEMPORAL SPIKES. *the international league against epilepsy*. [En ligne] 15 JULY 2022. <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/ects-overview.html>.
26. panayiotopoulos-syndrome. *the international league against epilepsy*. [En ligne] 15 JULY 2022. <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/panayiotopoulos-eeg.html>.
27. MD, Michael Ciliberto. panayiotopoulos-syndrome. *EPILEPSY FOUNDATION*. [En ligne] 15 FEBRAURY 2020. <https://www.epilepsy.com/what-is-epilepsy/syndromes/panayiotopoulos-syndrome>.
28. *Benign childhood focal epilepsies*. Renzo Guerrini, Simona Pellacani. s4, 04 september 2012, "EPILEPSIA", Vol. 53.
29. MD, Michael Ciliberto. self-limited-late-onset-occipital-epilepsy-gastaut-syndrome. *EPILEPSY FOUNDATION* . [En ligne] 29 july 2020. <https://www.epilepsy.com/what-is-epilepsy/syndromes/self-limited-late-onset-occipital-epilepsy-gastaut-syndrome>.

30. Gregory L. Holmes MD, Robert Fisher MD, Ph.D. childhood-absence-epilepsy. *EPILEPSY FOUNDATION* . [En ligne] 01 septembre 2013. <https://www.epilepsy.com/what-is-epilepsy/syndromes/childhood-absence-epilepsy>.
31. Charuta Joshi MD, Angel Hernandez MD. epilepsy-myoclonic-absences. *EPILEPSY FOUNDATION*. [En ligne] 24 septembre 2019. <https://www.epilepsy.com/what-is-epilepsy/syndromes/epilepsy-myoclonic-absences>.
32. les épilepsies rares. "*les épilepsies de l'enfant et l'adolescent*". [En ligne] <https://epilepsie-robertdebre.aphp.fr/>.
33. EPILEPSIE: PRISE EN CHARGE DES ENFANTS ET DES ADULTS. s.l. : HAUTE AUTORITE DE SANTE , OCTOBRE 2020. pp. 10-13.
34. EPILEPSIE: PRISE EN CHARGE DES ENFANTS ET DES ADULTS. s.l. : HAUTE AUTORITE DE SANTE, octobre 2020. p. 126.
35. Li-Rong Shao, ChristaW. Habela and Carl E. Stafstrom. Pediatric Epilepsy Mechanisms: Expanding the Paradigm of Excitation/Inhibition Imbalance. "*children*". 10 february 2019, Vol. 6, 2, p. 23.
36. Raffaele Falsaperla, Giovanna Vitaliti, Simona Domenica Marino, Andrea, Domenico Praticò, Janette Mailo, Michela Spatuzza, Maria Roberta Cilio, Rosario Foti & Martino Ruggieri. Graph theory in paediatric epilepsy: A systematic review. "*Dialogues in Clinical Neuroscience*". 01 jun 2022, Vol. 23, 01, pp. 3-13.
37. Jensen, Sanjay N. Rakhade & Frances E. Epileptogenesis in the immature brain: emerging mechanisms. "*Nature Reviews Neurology*". 2009, Vol. 5, 7, pp. 380-391.
38. Lagarde, Dr. Epilepsies. Physiopathologie, bases thérapeutiques des épilepsies. 22/12/2017. pp. 5-15.
39. Monasson, Rémi. Biophysique des neurones et leurs interactions. p. 17.
40. [En ligne] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Anti%C3%A9pileptique>.
41. L.Vallée. Nouveaux et anciens antiépileptiques: ce que le pédiatre doit connaître. septembre 2013.
42. Ignacio Málaga, et al. New anti-epileptic drugs in paediatrics. *Anales de Pediatría (English Edition)*. December 2019, Vol. 91, 6, pp. 415.e1-415.e10.
43. PERUCCA, Emilio. An introduction to antiepileptic drugs. '*Epilepsia*'. 2005, Vol. 46, pp. 31-37.
44. Sommerfeld-Klatta, Karina, et al. New Methods Used in Pharmacokinetics and. "*molecules*". 2020, Vol. 25, 21, p. 5083.
45. KANDAR, HKMCC, DAS, Sanjay Kumar, GHOSH, Lakshmikanta, et al. Epilepsy and its Management: A Review. "*Journal of PharmaSciTech*". JANAURY 2012, Vol. 1, 2, pp. 20-26.



46. **NOUVELLES THÉRAPIES D'ÉPILEPSIES.** Judith Kröll, Alexandre N. Datta. 2021, "pédiatrie suisse", Vol. 32.
47. Sylvie Coulon, Isma Azibi, Gérard Willoquet, Michel Biour. **PRESCRIPTION MÉDICAMENTEUSE EN PÉDOPSYCHIATRIE.** Pharmacocinétique des psychotropes chez l'enfant. « *L'information psychiatrique* ». 2018, Vol. 94, 02, pp. 95-100.
48. [En ligne] [http://www.lyc-monnet-franconville.ac-versailles.fr/IMG/pdf/8\\_pharmacocinetiquevd.pdf](http://www.lyc-monnet-franconville.ac-versailles.fr/IMG/pdf/8_pharmacocinetiquevd.pdf).
49. [En ligne] <https://pharmacomedicale.org/>.
50. Sven C. van Dijkmana, Ricardo Alvarez-Jimenez, Meindert Danhofa and Oscar Della Pasquab,c. **Pharmacotherapy in pediatric epilepsy: from trial and error to rational drug and dose selection – a long way to go.** "EXPERT OPINION ON DRUG METABOLISM & TOXICOLOGY". 2016, Vol. 12, 10, pp. 1143-1156.
51. HUE, V., PRUVOST, I., et MARTINOT. Particularités pharmacologiques de l'enfant. Application à la prescription des médicaments et perfusions hydroélectrolytiques. *'pédiatrie'*. 2010, Vol. 01.
52. **PHARMACOLOGIE PEDIATRIQUE: DELA NAISSANCE À L'ADOLESCENCE.** Fonzo-Christe, Dre Caroline. Pharmacie des HUG : s.n., 31 mars 2011.
53. James W. Wheless, MD. *Epilepsy in Children and Adolescents.* [éd.] First edition. s.l. : Wiley-Blackwell, 2013. pp. 146-158. 978-0-470-74123-8.
54. Bridgette L. Jones, B. Pharmacocinétique chez l'enfant. **MANUAL MSD.** [En ligne] 2020. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/principes-du-traitement-m%C3%A9dicamenteux-chez-l-enfant/pharmacocin%C3%A9tique-chez-enfant>.
55. Shorvon, Simon D. **HANDBOOK OF Epilepsy Treatment Forms, Causes and Therapy in Children and Adults.** 2nd edition. s.l. : by Blackwell Publishing, 2005. pp. 66-70.
56. Alberto Verrotti, Alessandra Piccorossi, Stefania Lasorella and Renato Tambucci. **Pharmacotherapy in pediatric epilepsy: rational drug and dose selection.** "EXPERT OPINION ON DRUG METABOLISM & TOXICOLOGY". 2016, Vol. 12, 12, pp. 1393-1396.
57. Élisabeth Autret-Leca, Lamiae Bensouda-Grimaldi, Annie-Pierre Jonville-Béra. **DE L'ÉVALUATION À LA PRESCRIPTION DES MÉDICAMENTS EN PÉDIATRIE.** « *Enfances & Psy* ». 2004, Vol. 25, 01, pp. 81-87.
58. Autret-Leca, E., Marchand, M. S., Cissoko, H., Beau-Salinas, F., & Jonville-Béra, A. P. **Pharmacovigilance en pédiatrie.** "Archives de Pédiatrie". AUGUST 2012, Vol. 19, 08, pp. 848-855.
59. Berg, Anne T. **ATLAS OF EPILEPSY.** [éd.] C. P. Panayiotopoulos PhD. 2010. pp. 1593-1598.
60. Patsalos, Philip N. et Louis, Erik K. St. **The Epilepsy Prescriber's Guide to Antiepileptic Drugs.** [éd.] Third Edition. s.l. : Cambridge University Press, 2018. 978- 1- 108- 45320- 2.

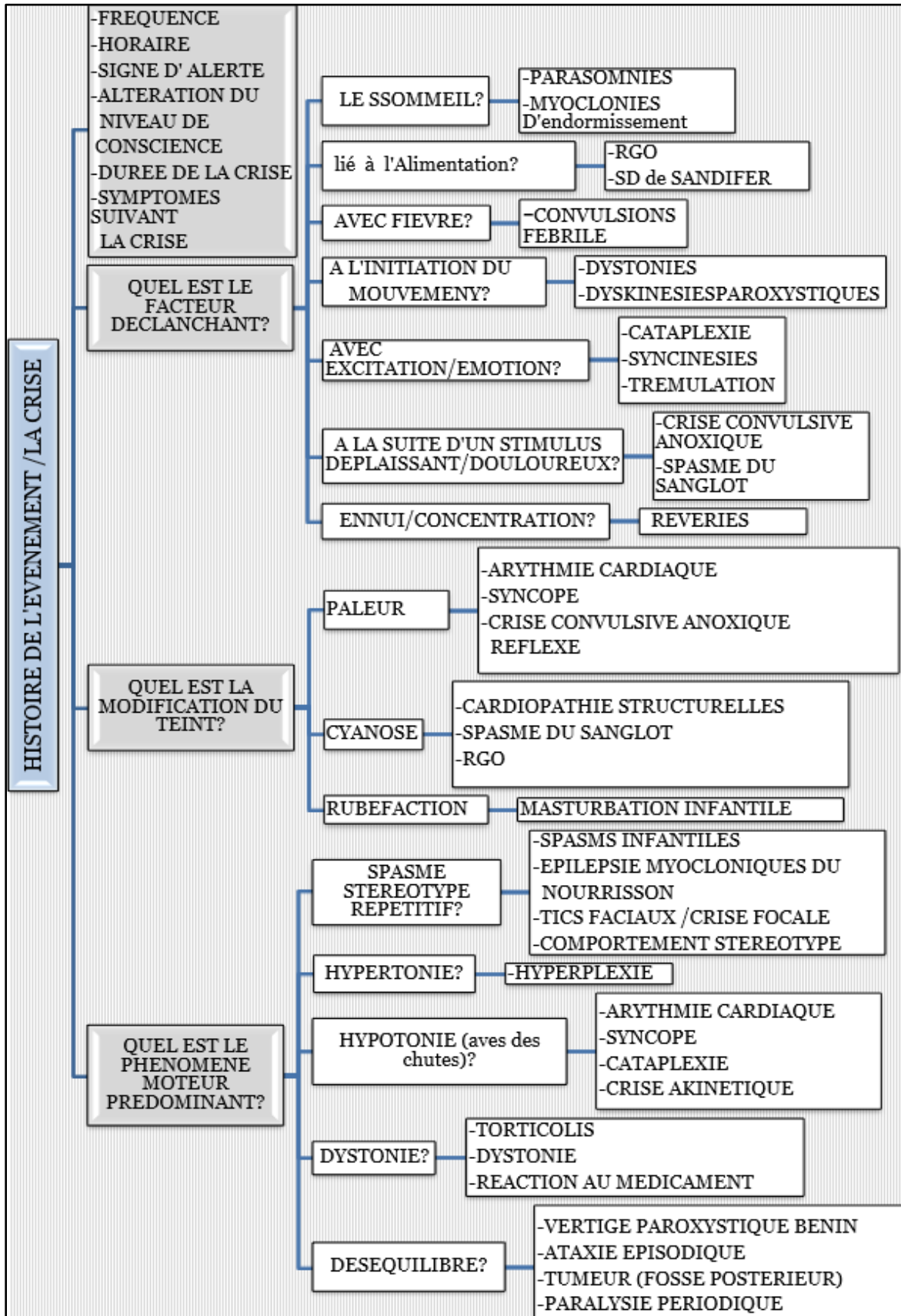
61. James W. Wheless, MD. *Epilepsy in Children and Adolescents*. [éd.] First edition. s.l. : Wiley-Blackwell, 2013. pp. 175-178. 978-0-470-74123-8.
62. *Antiépileptiques et pédiatrie*. Sophie Renet, Anaïs Papon , Elodie Faye , Luc Morin , Stéphane Auvin , Thomas Storme. 01, March 2013, "Journal de Pharmacie Clinique", Vol. 32, pp. 7-16.
63. MILH, M. Traitement des épilepsies de l'enfant : anciens traitements ou nouvelles molécules ? *réalités pédiatriques*. Mai 2013.
64. Les épilepsies de l'enfant. *réseau pédiatrique 974*. 2016.
65. Épilepsies : Prise en charge des enfants et des adultes. s.l. : Haute Autorité de Santé, octobre 2020.
66. ÉPILEPSIE DE L'ENFANT. s.l. : VIDAL, 19 JUILLET 2022.
67. Sidenvall R, Forsgren L, Blomquist H K et Heijbel J. A community based prospective incidence study of epileptic seizures in children. "*Acta Paediatrica*". 1993, pp. 60-65.
68. Lamine Thiam, & Ndiogou Seck , François Niokhor Diouf , Djibril Boiro , Babacar Niang , Salimata Diang Sagna , Adama Coundoul , Pape Mactar Faye , Moustapha Ndiaye , Amadou Lamine Fall , et Ousmane Ndiaye. Caractéristiques cliniques et paramédicales de l'épilepsie de l'enfant à l'Hôpital de la Paix de Ziguinchor : une revue documentaire. "*the PAN AFRICAINE MEDICALE JOURNAL*". 2020, Vol. 37, 387.
69. MASRIOUI, EL. épidémiologie de l'épilepsie de l'enfant à l'hôpital mère-enfant. 2013. thèse n° 42.
70. Villeneuve, Nathalie. ÉPILEPSIE ET SCOLARITÉ. *Recherches & Perspectives*. Décembre 2015, p. 09.
71. Rocha-Ferreira, E., & Hristova, M. Plasticity in the Neonatal Brain following Hypoxic-Ischaemic Injury. . *Neural plasticity*. 2016.
72. *Epilepsy and acute seizures in childhood in sub-Saharan Africa: challenges and hopes*. Kaputu-Kalala-Malu, Célestin. 58, 2016, the pan africain médicale journal", Vol. 23.
73. *Obstetrical, infectious and traumatic factors associated with epilepsy in the rural area of Bangoua (West, Cameroon)*. Kuate-Tegueu Callixte, & Tsinkou Huguette Charlie, Koueméni Lysette, Nguéack-Tsague Georges, Kaptue Lazare,. 389, 2014, " the pan africain journal", Vol. 19.
74. G. Guissarda N. Damrya B. Dana P. David b T. Sékhar a F. Ziérisena C. Christophe a. Imagerie de l'épilepsie chez l'enfant. *Archives de Pédiatrie*. 2005, Vol. 12, 03, pp. 337-346.
75. Rodrigues., Christelle. Optimisation des posologies des antiépileptiques chez l'enfant à partir de données pharmacocinétiques pédiatriques et adultes. . *Neurosciences [q-bio.NC]*. 2018.
76. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. *NICE clinical guideline 137*. january 2012. pp. 79-83.

77. James W. Wheless, MD. *Epilepsy in Children and Adolescents*. First edition. s.l. : Wiley-Blackwell, 2013. p. 24. 978-0-470-74123-8..

# **Annexes**

---

## ANNEXES 1: Diagnostic différentiel de l'épilepsie chez l'enfant et l'adolescent.



## **ANNEXES 2: Antiépileptiques indiquées pour sd épileptiques (76).**

<b>Syndrome</b>	<b>TRT de 1<sup>ère</sup> intention</b>	<b>TRT adjuvant</b>	<b>Autre*</b>	<b>TRT (peut aggraver les crises)</b>
<b>Épilepsie absence ou autre absence syndromes</b>	Éthosuximide Lamotrigine Valproate de sodium	Éthosuximide Lamotrigine Valproate de sodium	Clobazam Clonazépam Lévétiracétam Topiramate Zonisamide	Carbamazépine Gabapentine Oxcarbazépine Phénytoïne Prégabaline Tiagabine Vigabatrin
<b>Épilepsie myoclonique Juvénile</b>	Lamotrigine Lévétiracétam Valproate de sodium Topiramate	Lamotrigine Lévétiracétam Valproate de sodium Topiramate	Clobazam Clonazépam Zonisamide	Carbamazépine Gabapentine Oxcarbazépine Phénytoïne Prégabaline Tiagabine Vigabatrine
<b>Épilepsie avec crise tonique-clonique généralisé seulement</b>	Carbamazépine Lamotrigine Oxcarbazépine Valproate de sodium	Carbamazépine Lamotrigine Oxcarbazépine Valproate de sodium		
<b>Épilepsie généralisée Idiopathique</b>	Lamotrigine Valproate de sodium	Lamotrigine Lévétiracétam Valproate de Sodium	Clobazam Clonazepam Zonisamide	Carbamazepine Gabapentine Oxcarbazépine Phénytoïne Prégabaline Tiagabine Vigabatrine
<b>Épilepsie bénigne Avec pointes Centro-temporales</b>	Carbamazépine Lamotrigine Lévétiracétam Oxcarbazépine Valproate de sodium	Carbamazepine Clobazam Gabapentine Lamotrigine Lévétiracétam Oxcarbazépine Sodium valproate Topiramate	Eslicarbazépine Lacosamide Phénobarbital Phénytoïne Prégabaline Tiagabine Vigabatrine Zonisamide	
<b>Sd de Panayiotopoulos</b>	Carbamazépine Lamotrigine Lévétiracétam Oxcarbazépine Valproate de sodium	Carbamazépine Clobazam Gabapentine Lamotrigine Lévétiracétam Oxcarbazépine Valproate de Sodium Topiramate	Eslicarbazépine Lacosamide Phénobarbital Phénytoïne Prégabaline Tiagabine Vigabatrine Zonisamide	
<b>Sd de Dravet</b>	(Consulter un spécialiste de l'épilepsie pédiatrique) Sodium valproate Topiramate	Clobazam Stiripentol		Carbamazépine Gabapentine Lamotrigine Oxcarbazépine Phénytoïne Prégabaline Tiagabine Vigabatrine
<b>Sd de Lennox–Gastaut</b>	(Consulter un spécialiste de l'épilepsie pédiatrique) Valproate de sodium	Lamotrigine	Felbamate Rufinamide Topiramate	Carbamazépine Gabapentine Oxcarbazépine Prégabaline Tiagabine Vigabatrine

## **ANNEXES 3:Fiche de renseignement**

### **Identification de l'enfant :**

Nom : Prénom :  
Age : Sexe :  
Habitat : Scolarité :

### **ATCD :**

- Familiaux :
  
- Personnels :

### **Date de début de la maladie :**

### **Durée avant le diagnostic :**

### **Type de crise :**

- Crise généralisée
- Crise partielle
- Crise mixte

### **Antiépileptique prescrit :**

### **Evolution :**

### **Effets secondaires :**

### **Médicaments prescrits avec les antiépileptiques :**

### **Imagerie :**

1) EEG :

2) Scanner :

3) IRM :