

Nouveaux et anciens antiépileptiques : ce que le pédiatre doit connaître

RÉSUMÉ : 60 à 70 % des enfants atteints d'épilepsie sont libres de crises grâce à un traitement bien adapté au syndrome épileptique et aux caractéristiques de l'enfant. Près de 25 % continueront de présenter des crises. Le nombre croissant de nouveaux médicaments antiépileptiques, disponibles depuis ces 25 dernières années, ont permis une amélioration de la prise en charge des enfants épileptiques. Les nouvelles molécules antiépileptiques ont pour but de proposer de nouvelles cibles thérapeutiques, de permettre un meilleur contrôle des crises et une meilleure tolérance.

Sont résumées dans cet article les caractéristiques de ces nouvelles molécules. Pour bien surveiller un traitement antiépileptique, il est important d'en comprendre les modes d'actions, les indications et les effets secondaires.



→ L. VALLÉE
Service de Neuropédiatrie, CHRU,
LILLE.

L'épilepsie se définit par la récurrence d'au moins deux crises d'épilepsie. C'est une pathologie chronique qui affecte 0,8 % de la population et, dans plus de 50 % des cas, elle débute avant 10 ans. Si le diagnostic syndromique électroclinique et le choix du médicament antiépileptique sont bien posés, l'épilepsie est contrôlée par le traitement chez près de 70 % des enfants concernés (*fig. 1*).

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. Chez 20 à 30 % des enfants, l'épilepsie est dite pharmacorésistante du fait de la persistance de crises malgré une prescription, bien conduite et une bonne compliance du traitement par l'enfant [1].

Depuis un siècle, le nombre de nouvelles molécules a augmenté de façon exponentielle. Historiquement, leur

classification était segmentée en trois périodes (*tableau I*).

Durant la première moitié du XX^e siècle, le nombre de médicaments antiépileptiques était essentiellement composé de quatre médicaments (première génération). Entre les années 1950 et 2000, de nouveaux médicaments antiépileptiques ont été découverts, qui ont changé totalement l'approche thérapeutique de l'épilepsie en sensibilisant les médecins sur la sémiologie, la classification en syndrome et leur corrélat aux effets antiépileptiques (deuxième génération). La troisième génération a entraîné une avancée complémentaire, en prenant davantage en considération les modes d'action des différentes molécules et leurs effets secondaires.

Parallèlement au niveau sociétal, la réussite scolaire est devenue prégnante dans l'intégration sociale de l'enfant. Les progrès en neurosciences et le développement des associations de patients ont sensibilisé les professionnels de santé et de l'éducation aux

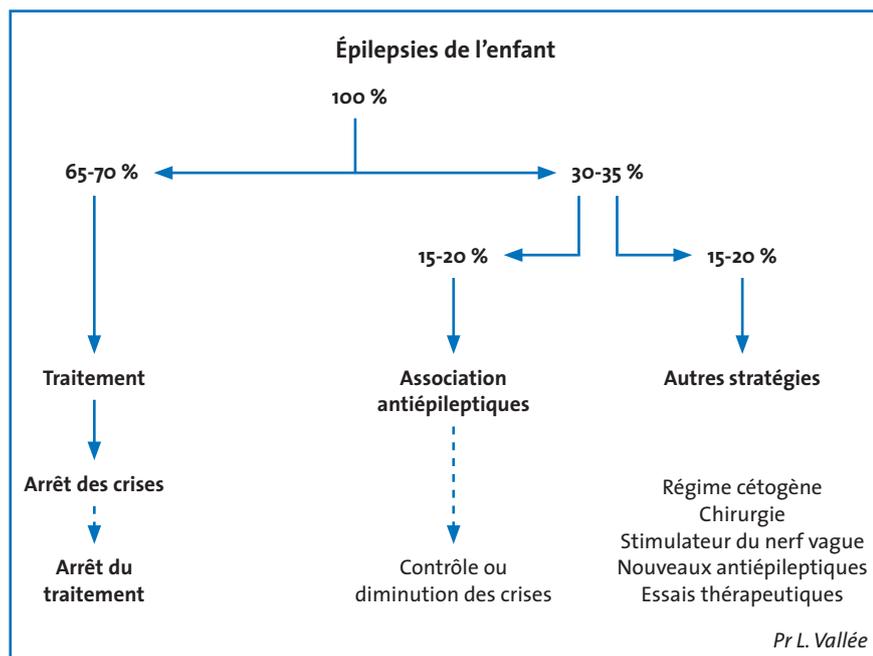


FIG. 1: Pronostic de l'épilepsie de l'enfant.

Première génération		Deuxième génération		Troisième génération	
Phénobarbital	1912	Vigabatrin	1990	Depuis 2000	
Phénytoïne	1938	Gabapentine	1994	Stiripentol	2001
Primidone*	1953	Felbamate	1995	Lévétiracétam	2003
Carbamazépine	1960	Lamotrigine	1995	Prégabaline	2004
Éthosuximide	1962	Clonazépam	1995	Zonisamide	2005
Diazépam	1963	Tiagabine	1997	Rufinamide	2007
Valproate	1960	Topiramate	1998	Lacosamide	2008
*Supprimé de la pharmacopée		Oxcarbazépine	2000	Eslicarbazépine	2009
				Rétigabine	2011
				Pérampanel	2012

TABLEAU I : Les différentes générations d'antiépileptiques utilisés en pédiatrie.

conséquences spécifiques sur le neuro-développement.

Actuellement, le choix des traitements antiépileptiques se fait en fonction du syndrome épileptique électroclinique, des spécificités de l'enfant, des modes d'actions des antiépileptiques et de leur profil pharmacologique (fig. 2). Les

nouveaux antiépileptiques concourent à l'amélioration de leur tolérance grâce à des essais d'efficacité et de tolérance plus exigeants qu'autrefois, avant autorisation de mise sur le marché (AMM), par des modes d'action plus spécifiques. L'exemple le plus caractéristique en a été le phénobarbital (Gardenal®), dont on a démontré plusieurs décennies après sa

commercialisation qu'il était responsable d'une diminution du QI global chez l'enfant, de 8,4 points après 2 ans de traitement préventif des convulsions fébriles comparés aux enfants non traités [2]. Un autre exemple chez l'enfant a été aussi l'obtention de l'utilisation du stiripentol dans le syndrome de Dravet [3].

Pourquoi poursuit-on la recherche de nouvelles molécules antiépileptiques. Il existe des raisons médicales objectives même s'il y a aussi des motivations commerciales. C'est notamment la démonstration des effets indésirables des antiépileptiques sur le cerveau en développement et leurs effets cognitifs délétères, avec le principe que si la molécule recherchée a une action plus spécifique, elle aura possiblement moins d'effets secondaires et une meilleure efficacité potentielle dans un syndrome spécifique. Par conséquent, une collaboration est nécessaire et obligatoire entre les données de la recherche fondamentale et de la clinique appliquée à l'épilepsie de l'enfant. L'exemple paradigmatique en a été l'indication du vigabatrine dans le syndrome de West, démontré en 1990 [4]. La mise en évidence de ses effets secondaires, notamment sa toxicité rétinienne 7 ans après sa mise sur le marché, en a modifié les stratégies de prescription et de surveillance [5].

La recherche est aussi stimulée par le constat d'échappement au traitement antiépileptique malgré une bonne réponse initiale prolongée, parfois durant plusieurs années. Pour la majorité des patients, c'est l'espoir du contrôle définitif des crises épileptiques par de nouveaux médicaments avec le minimum d'effets secondaires ! Les échecs répétés du contrôle du traitement d'une épilepsie en monothérapie conduisent à faire appel à des bithérapies, voire des polythérapies difficiles à gérer en raison des nombreuses interactions médicamenteuses existant entre les antiépileptiques qu'ils soient

LE DOSSIER

Épilepsie

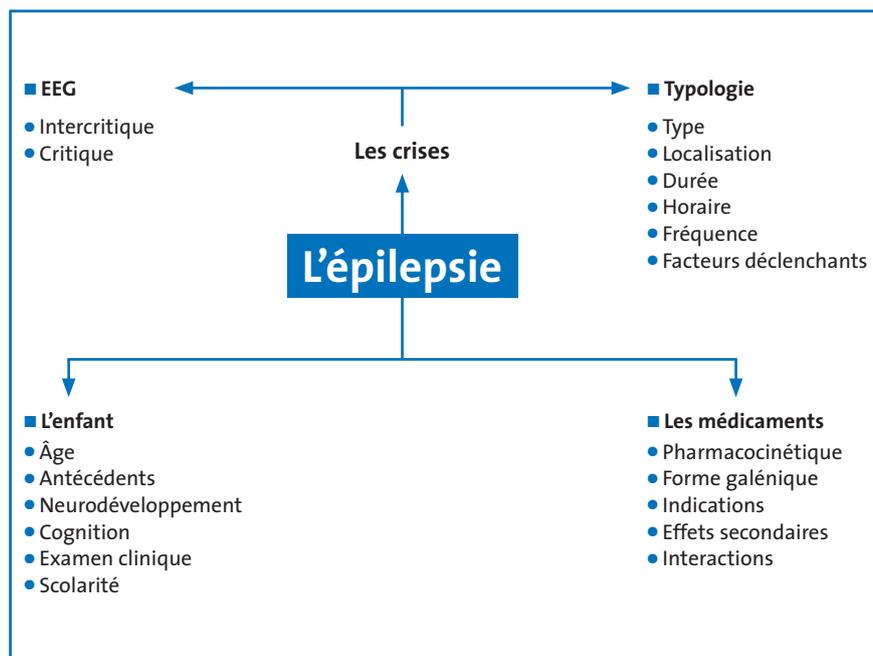


FIG. 2 : Critères de choix d'un antiépileptique chez l'enfant

de première, deuxième ou de troisième génération.

Les régimes cétogènes ont pris une place certaine dans l'arsenal thérapeutique. Il a été démontré l'effet de ce type de régime par comparaison à un traitement placebo [6]. La stimulation du nerf vague et la chirurgie concourent aussi à l'amélioration de la situation des enfants épileptiques.

Principales caractéristiques des antiépileptiques

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. Le potentiel d'action (PA) résulte d'une dépolarisation transitoire de la cellule qui fonctionne en tout ou rien. Il se propage le long de l'axone du neurone, permettant ainsi de transmettre une information. Cette dépolarisation est secondaire à une entrée

de sodium dans la cellule suivie d'une sortie de potassium (dépolarisation suivie d'une repolarisation). Ce PA libère au niveau synaptique des neuromédiateurs. 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 et 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 (N-méthyl-D-aspartate) et AMPA (acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazole-4-propionique) 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^{2+} . Le récepteur GABA est couplé au canal Cl^- . Quand le GABA se fixe sur son

récepteur, il y a une entrée massive de Cl^- 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.

En résumé, les canaux ioniques – principalement les canaux sodiques, calciques et au potassium – constituent les principales cibles des molécules antiépileptiques, soit directement au niveau des canaux ioniques, soit indirectement *via* les récepteurs sus-décrits. Les antiépileptiques ont pour objectif d'améliorer l'inhibition et/ou de diminuer l'excitation pour rééquilibrer les processus électrophysiologiques de la membrane [7]. Ce qui fait la grande diversité des canaux est certes les molécules qui les traversent, mais aussi leurs modalités d'ouverture. Les molécules antiépileptiques vont avoir pour cible principale les canaux dits voltage-dépendants (Na^+ , K^+ , Ca^{++}), le canal Cl^- , les sous-unités des récepteurs au GABA ou au glutamate, les vésicules synaptiques (**tableau II**).

Principes thérapeutiques en clinique

Devant une première crise d'épilepsie, la mise en route d'un traitement n'est pas systématique. Il peut en effet s'agir d'une crise dite occasionnelle, survenant dans un "contexte épileptogène transitoire", qu'il faudra s'efforcer d'identifier et de prévenir. Lorsque la crise inaugurale s'intègre dans un syndrome épileptique bien défini ou révèle une lésion épileptogène, la récurrence des crises est vraisemblable, et l'indication de traiter doit être discutée.

Un traitement antiépileptique ne sera débuté que lorsque les crises sont certaines après un diagnostic clinique et électroencéphalographique positif. Le

Dénomination commune internationale (DCI)	Récepteur GABA	Récepteur NMDA	Récepteur AMPA	Canal sodique	Canal calcique	Commentaires
Eslicarbazépine				+		
Gabapentine	+				+	
Lacosamide				+		
Lamotrigine				+	+	Antiglutamate
Lévétiracétam						Vésicule SV2A synaptique
Oxcarbazépine				+		
Pérampanel			+			
Rufinamide				+		
Stiripentol	+					Potentialise effet des autres antiépileptiques
Sultiame	+					↘ Anhydrase carbonique
Tiagabine	+					
Topiramate	+			+		↘ Anhydrase carbonique
Zonisamide				+	+	↘ Anhydrase carbonique

TABLEAU II : Principal mode d'action des nouveaux antiépileptiques utilisés chez l'enfant.

choix de la molécule antiépileptique doit être adapté à la typologie du syndrome épileptique, aux caractéristiques de l'enfant (âge, scolarité, cognition) (**fig. 2**). Dans près de 70 % des cas, l'épilepsie sera contrôlée.

Cinq grandes études de population suggèrent que 8 % à 28 % des enfants ayant eu au moins deux crises, développent des crises réfractaires au traitement médicamenteux [8]. Pour ces enfants, les traitements diététiques (régime cétogène), la chirurgie de l'épilepsie, le traitement par stimulateur du nerf vague doivent être discutés. Cependant, pour la majorité des patients, l'espoir du contrôle des crises réside dans le développement de nouveaux médicaments. Les nouveaux antiépileptiques ciblent de nouveaux mécanismes d'action sur les canaux ou sous-unités sur les récepteurs. Tous les antiépileptiques ont pour but d'éviter la survenue d'une crise, mais ne guérissent pas l'enfant de l'épilepsie. C'est l'évolution de l'épilepsie bien contrôlée

au cours du neurodéveloppement qui aboutira à sa guérison.

L'arsenal thérapeutique des molécules antiépileptiques (AE) chez les enfants comprend :

- des AE de première génération : carbamazépine (CBZ), clobazam (BEC), clonazépan (CZP), éthosuximide (ETS), phénobarbital (PB), phénytoïne (PHT), sultiame (STM), acide valproïque (VPA), diazépam (DZP) ;
- des AE de deuxième génération : felbamate (FBM), gabapentine (GPT), lamotrigine (LTG), oxcarbazépine (OXC), tiagabine (TGB), topiramate (TPM), vigabatrine (GVB).

Tous ces médicaments peuvent être utilisés chez l'enfant sous réserve des conditions d'âge pour l'AMM (**tableau III**) et de ses indications [9].

Les médicaments les plus récents, dits de troisième génération comprennent l'acétate d'eslicarbazépine (ESL), la lacosamide (LCS), le lévétiracétam (LEV), le

pérampanel (PER), la prégabaline (PGB), la rétigabine (RTG), rufinamide (RUF) et le stiripentol (STP), zonisamide (ZNS). 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

LE DOSSIER

Épilepsie

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.

TABEAU III : Les nouveaux antiépileptiques autorisés chez l'enfant.

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 [10]. Toutefois, les informations sur la sécurité des nouveaux antiépileptiques sont basées sur des courtes périodes de suivi et sur des échantillons de taille réduite. De ce fait, les résultats sur l'efficacité et la sécurité à long terme sont peu évalués (**tableau IV**). Les preuves d'efficacité des nouveaux antiépileptiques dans la tranche d'âge pédiatrique n'ont été pleinement explorées que dans quelques situations.

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. Les coûts de nouvelles molécules, considérablement plus élevés, devraient également être pris en

compte dans le processus de prise de décision de prescription.

En cas de décision de prescription d'un traitement antiépileptique, le choix du premier médicament sera fonction du syndrome. Quelques exemples schématiques :

- s'il s'agit d'une épilepsie partielle idiopathique, on fera appel au valproate de sodium (Dépakine®) ou au lévétiracétam (Keppra®);
- s'il s'agit d'une épilepsie partielle non idiopathique, on fera appel à la carbamazépine (Tégréto®), à l'oxcarbazépine (Trileptal®) ou au lévétiracétam (Keppra®);
- s'il s'agit d'une épilepsie absence, la Dépakine® reste le premier choix; le Zarontin® et le Lamictal® sont à discuter ensuite, ou l'association Lamictal®-Dépakine®;
- s'il s'agit d'une épilepsie centro-temporale (dénommée aussi épilepsie à paroxysmes rolandiques [EPR]), s'il y a indication d'un traitement, la

Dépakine® ou le Keppra® seront proposés en première intention;

- s'il s'agit d'une épilepsie myoclonique, la Dépakine® pourra être proposée, mais le Lamictal® et le Tégréto® seront à éviter car risque d'aggraver les myoclonies;
- s'il s'agit d'un syndrome des spasmes en flexion, le vigabatrine (Sabril®) sera prescrit en première intention.

Le choix d'un deuxième médicament antiépileptique devra prendre en considération les différents paramètres résumés dans la **figure 2**. Le plus souvent on devra faire appel à un neuropédiatre, car le choix adapté de l'antiépileptique conditionne le pronostic ++. En cas de pharmacorésistance ou d'effets indésirables, le recours à un nouvel antiépileptique apporte un effet bénéfique sur le contrôle des crises chez 15 % des patients. L'échec avec un premier antiépileptique suivi de l'échec à un deuxième antiépileptique est un facteur aggravant. Dans une étude de 2011 ana-

DCI	Indications	Effets secondaires	Remarques
Felbamate	Syndrome Lennox-Gastaut, EPP	Toxicités hématologiques ou hépatiques	Bilan biologique tous les 15 jours pendant 3 mois
Gabapentine	EPP, EPSG	Somnolence, trouble de l'humeur	Monothérapie > 12 ans En association > 6 ans
Lacosamide	EPP, EPSG	Vertige, céphalées, nausées, diplopie	AMM > 16 ans
Lamotrigine	EPP, EPSG, EA	Agressivité, irritabilité, céphalées, troubles digestifs, éruption cutanée	Monothérapie autorisée > 16 ans et > 12 ans si épilepsie généralisée
Lévétiracétam	EPP, EPSG	Somnolence, céphalée	Monothérapie autorisée > 1 mois Epilepsie myoclonique > 12 ans
Oxcarbazépine	EPP, EPSG	Somnolence, céphalées, vertiges, hyponatrémie	Monothérapie autorisée > 6 ans
Pérampanel	EPP, EPSG	Vertiges, somnolence	AMM > 12 ans
Rufinamide	Syndrome Lennox-Gastaut	Somnolence, céphalées, vertiges, asthénie	AMM > 4 ans
Stiripentol	Syndrome de Dravet	Anorexie, insomnie, ataxie, nausée, hypotonie	Médicament orphelin, potentialise autres antiépileptiques
Sultiame	POCS	Nausée, hoquet, céphalées, vertiges	ATU nominale
Topiramate	EPP, EPG ?	Perte de poids, paresthésie, somnolence, vertige, nausée, diarrhée, dépression	Traitement de migraine Monothérapie > 12 ans
Zonisamide	EPP, EPSG		Monothérapie : adulte En association > 6 ans

EPP : épilepsie partielle; **EPSG** : épilepsie partielle secondairement généralisée; **EA** : épilepsie absence; **POCS** : pointes-ondes continues du sommeil.

TABLEAU IV : Principaux effets secondaires des nouveaux antiépileptiques rapportés dans la littérature.

lysant la survenue d'effets secondaires, réalisée chez 212 adultes épileptiques nouvellement diagnostiqués et traités comparés à 206 non traités, la prévalence des effets secondaires ne différait pas entre le groupe traité et le groupe contrôle quand le traitement est débuté à faible dose. Les facteurs spécifiques qui affectent la survenue de ces effets secondaires sont les symptômes dépressifs, l'étiologie, l'âge d'apparition des crises et leur répétition; ils sont associés à des scores plus élevés d'effets secondaires [11].

Les nouveaux antiépileptiques

Les anciennes générations d'AE sont efficaces, mais leur tolérabilité et leur

pharmacocinétique présentent de nombreux inconvénients. Plusieurs AE de nouvelle génération ont montré, suite aux essais comparatifs, une efficacité égale et une tolérance égale ou supérieure à celle des AE plus anciens. L'ensemble des molécules de deuxième et troisième générations autorisées en pédiatrie sont résumées dans le **tableau II**. La prégabaline (Lyrica®), l'eslicarbazépine (Zebinix®), la lacosamide (Vimpat®), ont une AMM à partir de 16 ou 18 ans suivant les molécules. Ils sont utilisés chez l'enfant dans le cadre de protocoles thérapeutiques dans les épilepsies pharmacorésistantes.

Tous les antiépileptiques sont utilisés dans une démarche rationnelle, en fonction de leur mode d'action et de leur tolérance et effets secondaires aboutis-

sant, en cas de bithérapie, à l'utilisation de molécules avec des modes d'action complémentaire. On tiendra compte aussi de leur effet métabolique inducteur ou non, pouvant alors augmenter l'élimination des comédications qui sont métabolisées par les mêmes systèmes enzymatiques (topiramate, oxcarbazépine) ou, au contraire, ralentir leur élimination par un effet métabolique inhibiteur (felbamate, rufinamide) [12].

Tous les nouveaux antiépileptiques présentés au **tableau II** peuvent être utilisés en association avec un autre antiépileptique dans les épilepsies partielles, avec ou sans généralisation secondaire de la crise. Le topiramate est autorisé en monothérapie dans le syndrome de Lennox-Gastaut, le sultiame est indiqué dans les POCS (pointes-

LE DOSSIER

Épilepsie

ondes continues) et dans l'épilepsie centrotemporale. Le lévétiracétam est aussi autorisé en monothérapie dans les épilepsies partielles à partir de 12 ans et dans les épilepsies myocloniques. Le **tableau III** résume les principales indications (AMM) publiées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

On doit retenir que les antiépileptiques de première, deuxième ou troisième génération sont à choisir en fonction des caractéristiques du syndrome électroclinique et de l'enfant. Parmi eux, la Dépakine®, le Tégrétol®, le Trileptal®, le Keppra® sont à privilégier en première intention compte tenu de leur ancienneté importante pour les trois premiers, de la bonne tolérance et du nombre important de patients pour le

dernier. Quel que soit l'antiépileptique choisi, le début doit en être progressif et les parents informés – avec tact – des effets secondaires.

Bibliographie

1. DUDLEY RW, PENNEY SJ, BUCKLEY DJ. First-drug treatment failures in children newly diagnosed with epilepsy. *Pediatr Neurol*, 2009;40:71-77.
2. FARWELL JR, LEE YJ, HIRTZ DG *et al*. Phenytoin for febrile seizures--effects on intelligence and on seizure recurrence. *N Engl J Med*, 1990;322:364-369.
3. CHIRON C, MARCHAND MC, TRAN A *et al*. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomized placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet*, 2000;356:1638-1642.
4. CHIRON C, DULAC O, LUNA D *et al*. Vigabatrin in infantile spasms. *Lancet*, 1990;335:363-364.
5. EKE T, TALBOT JF, LAWDEN MC. Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. *BMJ*, 1997;314:180-181.
6. MARTIN K, JACKSON CF, LEVY RG *et al*. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016 Feb 9; 2:CD001903.
7. AUVIN S. Antiépileptiques. *EMC Pédiatrie*, 2013;8:1-12.
8. CAMFIELD P, CAMFIELD C. Special considerations for a first seizure in childhood and adolescence. *Epilepsia*, 2008;49:40-44.
9. CHU-SHORE CJ, THIELE EA. New drugs for pediatric epilepsy. *Semin Pediatr Neurol*, 2010;17:214-223.
10. ROSATI A, DE MASI S, GUERRINI R. Antiepileptic Drug Treatment in Children with Epilepsy. *CNS Drugs*, 2015;29:847-863.
11. PERUCCA P, JACOBY A, MARSON AG *et al*. Adverse antiepileptic drug effects in new-onset seizures: a case-control study. *Neurology*, 2011;76:273-279.
12. ZACCARA G, PERUCCA E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord*, 2014;16:409-431.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.