

## 4 Traitement des épilepsies avec crises de type absences

### Quelle prise en charge chez l'enfant et l'adolescent ?

■ Nous aborderons ici la stratégie thérapeutique des épilepsies-absences de l'enfant, avec une actualité récente issue d'un essai randomisé américain. Nous discuterons également de la prise en charge des épilepsies-absences de l'adolescent qui est différente du fait de la survenue des crises tonico-cloniques généralisées. Enfin, nous aborderons les possibilités thérapeutiques en cas d'épilepsie avec des absences pharmacorésistantes.

Stéphane Auvin\*

Il existe plusieurs syndromes épileptiques comportant des crises de type absence. Parmi les traitements disponibles, un certain nombre de molécules sont bien identifiées comme ayant une efficacité particulière sur les crises absences, telles que l'éthosuximide, la lamotrigine et le valproate. D'un autre côté, certains antiépileptiques peuvent être responsables d'une augmentation de la survenue des absences. Il faut savoir que la carbamazépine et l'oxcarbazépine ont un rôle constamment aggravant dans le cas des absences. Les données cliniques et expérimentales sont assez robustes à ce sujet (1). Mais les erreurs thérapeutiques dans ces syndromes sont rares.

#### PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE CHEZ L'ENFANT

Jusqu'à récemment, il n'y avait pas de données comparatives permettant un choix de traite-

ment parmi les molécules ayant une efficacité sur les absences de l'épilepsie-absence de l'enfant.

- Le groupe d'experts européens, faisant part de son opinion de traitement en 2007 (2), mettait en premier choix de traitement le valproate pour les épilepsies-absences de l'enfant, ainsi que l'éthosuximide et la lamotrigine. Il ne s'exprimait pas sur un ordre de priorité sur un traitement par rapport à un autre, mais le valproate obtenait dans cette évaluation le meilleur score pour une utilisation en première intention.

- L'essai américain publié en 2010 permet maintenant d'avoir une vision plus claire sur le traitement à utiliser en première intention (3). Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle comparant ces trois molécules (éthosuximide, lamotrigine, valproate). Le critère de jugement principal était la disparition des absences après 16 semaines de traitement et le critère secondaire était la présence d'un trouble attentionnel. 453 enfants

ont été inclus dans cette étude : 148 dans le groupe valproate, 156 dans le groupe éthosuximide et 149 dans le groupe lamotrigine. A l'issue des périodes de 16 semaines, le valproate et l'éthosuximide avaient le même taux de disparition des absences (58 % et 53 % ; NS). Ces taux étaient meilleurs que celui observé avec la lamotrigine (29 %) (qui pouvait cependant être augmentée jusqu'à 12 mg/kg/j). Il n'y avait pas de différence entre ces groupes en ce qui concerne les arrêts de traitement en lien avec des effets secondaires. Lors de l'étude des troubles attentionnels, on retrouvait une dysfonction de ces fonctions chez 49 % des patients sous valproate, alors que cela n'était observé que chez 33 % des enfants recevant de l'éthosuximide ( $p = 0,03$ ).

#### AU TOTAL

- Cet essai place donc l'utilisation de l'éthosuximide en première intention dans le cas des épilepsies-absences de l'enfant.
- Il ne faut pas oublier d'avertir la famille des effets secondaires digestifs.

\* Service de Neurologie Pédiatrique, et INSERM U676, Hôpital Robert Debré, Paris

- En cas d'échec, il semble alors logique d'utiliser le valproate.
- En prenant en considération les données de l'essai publié par Glauser, il faut avoir une évaluation précise des fonctions d'attention et de leurs conséquences sur les performances scolaires, ainsi que sur les activités extrascolaires.
- Des recommandations simples peuvent être rapidement mises en place (voir article de G. Bul-teau).
- Après deux monothérapies, il est habituel d'utiliser une bithérapie comme cela est la règle générale.

### PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DE L'ADOLESCENT

Les épilepsies-absences de l'adolescent se caractérisent par la survenue de crises tonico-cloniques généralisées, à côté des crises de type absences. Les absences sont en général moins nombreuses en fréquence quotidienne que dans l'épilepsie-absence de l'enfant. Ces caractéristiques cliniques sont à prendre en compte dans le choix des traitements.

Il faut éviter une extrapolation trop rapide de l'essai sur l'épilepsie-absence publié par Glauser et al. (3). En effet, l'éthosuximide a un effet limité sur la survenue des crises tonico-cloniques généralisées. C'est donc le valproate et la lamotrigine qui ont une place importante dans la prise en charge. L'avis des experts sur les traitements des épilepsies pédiatriques en 2007 était d'ailleurs conforme à cela (2). L'absence de données comparatives ne permet pas de proposer un ordre de priorité dans

l'utilisation de ces molécules.

Même si le nombre de patients avec pharmacodépendance n'atteint pas le niveau de l'épilepsie myoclonique juvénile (4), le risque de récurrence des crises tonico-cloniques généralisées n'est pas négligeable (5, 6). On peut alors envisager dans certaines circonstances d'utiliser la lamotrigine en première intention chez les jeunes filles, si l'on pense que le traitement pourrait être maintenu jusqu'à un âge de désir de grossesse.

### PRISE EN CHARGE DES ÉPILEPSIES AVEC ABSENCES PHARMACORÉSISTANTES

Bien que les épilepsies comportant des absences, comme l'épilepsie-absence de l'enfant et l'épilepsie-absence de l'adolescent, soient des syndromes "relativement" bénins, tous les patients ne sont pas indemnes d'une implication neurocognitive (voir article de G. Bul-teau) et tous les patients ne sont pas répondeurs au traitement. Le taux de rémission après arrêt de traitement reste meilleur dans l'épilepsie-absence de l'enfant que dans l'épilepsie-absence de l'adolescent (7).

#### ÉVOQUER UN DÉFICIT EN GLUT1

Au vu des données récentes, il semble que la première chose à faire devant une épilepsie avec des absences résistantes est d'évoquer des diagnostics différentiels. Il faut bien entendu évoquer un déficit en GLUT1. Cela doit être d'autant plus recherché s'il s'agissait d'une épilepsie comportant des absences à début précoce. En l'absence de données complémentaires sur le

phénotype des patients avec un déficit en GLUT-1, on peut suggérer d'évoquer ce diagnostic en particulier si les caractéristiques cliniques ne sont pas typiques. Des séries plus larges de patients nous amèneront peut-être à affiner cette pratique dans un futur proche. Etant donnée l'implication sur le plan thérapeutique d'une découverte d'un déficit en GLUT1 (efficacité du régime cétogène) et la simplicité diagnostique (ponction lombaire), une recherche assez large peut se discuter, en particulier s'il s'agit d'une épilepsie avec des absences mais n'ayant pas les caractéristiques syndromiques typiques de l'épilepsie-absence de l'enfant ou de l'adolescent.

#### ÉVOQUER UNE ÉPILEPSIE FOCALE GÉNÉRANT DES ABSENCES

En cas de résistance au traitement, il faut savoir évoquer une épilepsie focale qui génère des absences (8). S'il s'agit d'une épilepsie résistante, cela pourra donner accès à certains médicaments traditionnellement moins utilisés dans ces cas. De plus, une exploration et une prise en charge chirurgicale pourront également se discuter.

#### QUELLES STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ?

Dans le cas d'épilepsies avec des absences, des données cliniques suggèrent que des molécules comme le lévétiracétam et le zonisamide puissent être efficaces. Il semble donc logique de les utiliser en deuxième intention en cas d'épilepsie résistante, après les molécules dont l'efficacité est mieux établie.

Le régime cétogène et la stimulation du nerf vague peuvent également avoir un intérêt dans la prise en charge des épilepsies

avec des absences résistantes. Même si les données sont encore limitées dans ces stratégies de recours, elles semblent très encourageantes. Le ratio bénéfice-risque doit être envisagé pour chaque patient afin de faire des choix parmi les combinaisons antiépileptiques, en ayant une appréciation étroite de la tolérance des polythérapies.

### ■ Les antiépileptiques

- Dans une analyse des données de deux premiers essais réalisés avec le lévétiracétam en *add-on* dans les épilepsies généralisées idiopathiques, on retrouvait un total de 15 patients avec épilepsie-absence de l'adolescent ayant reçu du lévétiracétam et 12 ayant reçu du placebo. Chez ces patients, le taux de répondeurs (> 50 %) était de 53 % dans le groupe lévétiracétam contre 25 % dans le groupe placebo ( $p = 0,004$ ) (9).

Dans une étude prospective en ouvert, 21 patients avec épilepsie-absence ont été traités en première intention par le lévétiracétam. A 6 mois, 11 patients sur 21 étaient libres de crise et 1 avait une réduction des absences > 50 % (10).

Dans un essai randomisé plus récent évaluant le lévétiracétam versus placebo, seule une tendance était notée. 9 patients sur 38 étaient répondeurs dans le groupe lévétiracétam alors que 1 des 21 patients du groupe placebo était répondeur ( $p = 0,08$ ) (11).

Que ce soient les résultats de cet essai randomisé ou les autres données disponibles, il semble que le lévétiracétam ait un effet possible sur les absences. Il peut donc être essayé, en particulier pour les formes résistantes dans lesquelles les traitements classiques ont échoué.

- Peu de données sont disponibles sur le zonisamide dans le traitement des absences. Dans les données de l'essai de Kim et al. (12), les auteurs suggèrent que le zonisamide a un effet sur un large type de crises comprenant les absences.

Dans une étude rétrospective incluant des patients avec absences, sans que l'on puisse bien évaluer les différents types de syndromes, 45 dossiers ont été évalués. L'utilisation du zonisamide a permis de rendre libre de crise 51 % des patients. Le taux d'arrêt du médicament était de 4 %, suggérant une bonne tolérance. Les deux effets secondaires les plus fréquents étaient le manque d'appétit et la somnolence (13).

### ■ Le régime cétogène

Le régime cétogène ainsi que le régime d'Atkins sont une solution thérapeutique tout à fait acceptable en cas de pharmacorésistance avérée.

Une série existe dans la littérature : il s'agit d'un travail de l'équipe de Baltimore (14). Dans cette publication, les auteurs reprennent les données publiées et font part de leur propre expérience. Dans le travail de *review*, ils ont identifié 113 enfants avec absence. Parmi ceux-ci, 69 % avaient une réduction de la fréquence des absences > 50 %, et 34 % devenaient libres de crises. Pour son expérience, l'équipe de Baltimore rapporte 21 patients dont l'analyse a été réalisée rétrospectivement. Huit patients avaient reçu un régime cétogène classique et 13 avaient eu un régime modifié d'Atkins (forme de régime cétogène dans lequel les proportions des différents aliments sont plus souples, y compris les sucres). Dix huit patients

(82 %) ont eu une réduction de la fréquence de leurs crises > 50 %, parmi lesquels 10 avaient une réduction de la fréquence des crises de plus de 90 %, et 4 étaient libres de crise. Dans une analyse complémentaire, les auteurs n'ont pas pu mettre en évidence de critères cliniques permettant de prédire le succès de ce type de prise en charge.

### ■ La stimulation du nerf vague

Il semble que le stimulateur du nerf vague puisse faire partie des stratégies de traitement dans les absences résistantes. Peu de données sont disponibles.

On retrouve un travail réalisé chez 16 patients avec une épilepsie-absence de l'enfant pharmacorésistante (15). Chez ces patients, le nombre d'absences était diminué de 31 % à 6 mois, de 67 % à 12 mois et de 76 % à 18 mois. Trois patients sont devenus libres de crise, alors que le nombre de patients avec une réduction de plus de 50 % de la fréquence des crises était de 38 % à 6 mois, 92 % à 12 mois et 88 % à 18 mois.

L'utilisation du stimulateur du nerf vague semble donc se discuter en ayant évalué pour chaque patient le ratio bénéfice-risque.

## CONCLUSION

La prise en charge des épilepsies avec absences dépasse la prise en charge médicamenteuse. Sur le plan des choix de traitement, de récentes données sont venues clarifier la prise en charge initiale de l'épilepsie-absence de l'enfant. Chez les patients ayant des épilepsies avec des absences pharmacorésistantes, une évaluation du ratio bénéfices-risques doit être réalisée à chaque modification thérapeutique.

tique. Outre les antiépileptiques, des procédures de recours comme le régime cétoène ou le régime modifié d'Atkins, ainsi que l'utilisation d'un stimulateur du nerf vague, doivent s'envisager à l'échelle individuelle. ■

#### Correspondance

Dr Stéphane Auvin  
Hôpital Robert Debré  
Service de Neurologie Pédiatrique  
48 Bd Sérurier  
75935 Paris Cedex 19  
E-mail : auvin@invivo.edu

**Mots-clés :** Epilepsie, Absences, Enfant, Adolescent, Antiépileptiques, Valproate, Ethosuximide, Lamotrigine, Zonisamide, GLUT1, Régime cétoène, Régime Atkins, Stimulation du nerf vague, Pharmacorésistance

#### BIBLIOGRAPHIE

1. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev* 2000 ; 22 : 75-80.
2. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord* 2007 ; 9 : 353-412.
3. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 790-9.
4. Auvin S. Treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *CNS Neurosci Ther* 2008 ; 14 : 227-33.
5. Trinkka E, Baumgartner S, Unterberger I et al. Long-term prognosis for childhood and juvenile absence epilepsy. *J Neurol* 2004 ; 251 : 1235-41.
6. Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR et al. Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy: remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 1996 ; 47 : 912-8.
7. Camfield C, Camfield P. Management guidelines for children with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2005 ; 46 (Suppl 9) : 112-6.
8. Kubota F, Shibata N, Shiihara Y et al. Frontal lobe epilepsy with secondarily generalized 3 Hz spike-waves: a case report. *Clin Electroencephalogr* 1997 ; 28 : 166-71.
9. Rosenfeld WE, Benbadis S, Edrich P et al. Levetiracetam as add-on therapy for idiopathic generalized epilepsy syndromes with onset during adolescence: analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Epilepsy Res* 2009 ; 85 : 72-80.
10. Verrotti A, Cerminara C, Domizio S et al. Levetiracetam in absence epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2008 ; 50 : 850-3.
11. Fattore C, Boniver C, Capovilla G et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam in children and adolescents with newly diagnosed absence epilepsy. *Epilepsia* 2011 ; 52 : 802-9.
12. Kim HL, Aldridge J, Rho JM. Clinical experience with zonisamide monotherapy and adjunctive therapy in children with epilepsy at a tertiary care referral center. *J Child Neurol* 2005 ; 20 : 212-9.
13. Wilfong A, Schultz R. Zonisamide for absence seizures. *Epilepsy Res* 2005 ; 64 : 31-4.
14. Grooms LB, Pyzik PL, Turner Z et al. Do patients with absence epilepsy respond to ketogenic diets? *J Child Neurol* 2011 ; 26 : 160-5.
15. Parain D, Demarquay G, Peudenié S et al. Vagus nerve stimulation (VNS) therapy for the treatment of medically refractory childhood absence epilepsy. *Epilepsia* 2006 ; 47 (Suppl 4) : 146.

#### PETITES ANNONCES

### Le centre hospitalier de Mont-de-Marsan RECRUTE UN NEUROLOGUE

- Équipe actuelle de 3 praticiens temps plein
- 30 lits d'hospitalisation complète
  - Dont 4 de soins intensifs (U.N.V)
- Plateau technique complet (E.E.G, électromyographie), à l'exception de la neurochirurgie
- Scanner et I.R.M sur place (2 I.R.M en 2012)

Le centre hospitalier de Mont-de-Marsan, c'est également :

- 1 195 lits et places
- 2 352 salariés, médicaux et non médicaux
- 6 pôles d'activité clinique

La ville de Mont-de-Marsan, c'est aussi :

- La proximité de la côte atlantique et des stations des Pyrénées
- 130 kilomètres de Bordeaux par l'autoroute (A65)
- Paris à 3 heures de Bordeaux en train (T.G.V)
- L'Espagne à environ deux heures de route en voiture.

Convivialité, hospitalité et esprit de fête complètent ce portrait d'un département en tout point accueillant.

Pour tout renseignement, vous pouvez joindre :

- Docteur ONDZE, chef de service, 05 58 05 17 92 ou 06 60 95 64 43, basile.ondze@ch-mt-marsan.fr
- Madame CASTEILLAN, Directrice du personnel médical, 05 58 05 10 70, irene.casteillan@ch-mt-marsan.fr
- Madame BOUQUEREL, Directeur des affaires générales, 05 58 05 10 20, aurore.bouquerel@ch-mt-marsan.fr

