

ANGELMAN ET EPILEPSIE : DEUXIEME PARTIE LES TRAITEMENTS

Recourir à quels traitements pour prévenir, soulager et traiter les crises d'épilepsie ?
C'est à cette question que Nathalie Dorison, neuropédiatre et nouveau membre du C.M.S.
tente de répondre dans ce numéro d'AFSA *Liaisons*.

« Environ 95% des enfants porteurs d'un syndrome d'Angelman ont une épilepsie qui débute, habituellement, avant 3 ans.

En moyenne les crises seront stabilisées vers 8-9 ans et ont tendance à diminuer avec l'âge, les crises myocloniques et les absences atypiques restant les plus difficiles à contrôler.

Environ la moitié des enfants seront équilibrés sous monothérapie, 30% auront besoin d'une polythérapie. Certains pourront arrêter leur traitement au bout de quelques années (cf article de S. Peudenier).

Traitement d'une crise isolée ou prolongée

Lorsque l'enfant fait une crise convulsive de plus de 5 minutes ou se répétant sur une durée de 15 minutes, un traitement par Benzodiazépines peut être nécessaire pour stopper la crise. Si la crise est courte, il n'y en a pas besoin.

Chez l'enfant, on utilise le plus souvent le Diazepam (Valium®) par voie intrarectale, qui s'injecte comme un suppositoire. La dose est adaptée au poids (0,5mg/kg ; 1Ap=2ml=10mg ; dose maximum 2ml).

Une deuxième injection est parfois nécessaire, mais à faire en présence d'un médecin car il y a un risque de pause respiratoire (apnée).

Pour les adolescents et les adultes, on préfère parfois donner du Clonazepam (Rivotril®) ou du Diazepam (Valium®) en gouttes par la bouche, bien que l'efficacité soit un peu moindre.

Un nouveau traitement, le Midazolam (Buccolam®), est disponible depuis quelques mois ; il se donne par voie intrabuccale et semble aussi efficace que le Valium®.

La prescription est, pour le moment, réservée aux médecins hospitaliers et une demande spécifique doit être faite à la pharmacie de l'hôpital pour l'obtenir, ce qui limite son utilisation. Il a, par ailleurs, un coût élevé.

Médicaments utilisés en traitement de fond

Un traitement de fond, à prendre tous les jours, pour éviter une récurrence, est le plus

souvent débuté après la première crise.

Différents traitements antiépileptiques peuvent être proposés, en fonction du type de crises et de l'âge de l'enfant.

Plusieurs études ont montré que certains médicaments étaient particulièrement efficaces chez les enfants porteurs du syndrome d'Angelman : le Valproate de Sodium (Dépakine®, Micropakine®...), et les benzodiazépines, dont le Clonazepam (Rivotril®), mais également le Clobazam (Urbanyl®) et le Valium®. Ils peuvent être associés pour plus d'efficacité. Ils permettent de contrôler environ 80% des crises.

La Lamotrigine (Lamictal®), l'Ethosuximide (Zarontin®), la Gabapentine (Neurontin®), le Lévétiracétam (Keppra®) sont réputés moins efficaces. Ils sont généralement utilisés en cas de résistance au premier traitement ou de mauvaise tolérance.

Il a, par contre, été rapporté une aggravation, en particulier des myoclonies, sous certains traitements comme la Carbamazépine (Tégréto®) et le Vigabatrin (Sabril®).

Depuis quelques années, de nombreux nouveaux médicaments sont disponibles ; leur efficacité dans le syndrome d'Angelman, en particulier, n'a pas encore fait l'objet d'études spécifiques. Ils occasionnent, en général, moins d'effets secondaires que les « vieux » traitements du type Phénobarbital (Gardenal®), Phénytoïne (Dihydan®).

Les traitements antiépileptiques ont parfois des effets secondaires ; il est important de les signaler à votre médecin s'ils persistent après quelques semaines ou gênent la vie quotidienne. La plupart du temps, ils s'atténuent spontanément et ne nécessitent pas de modification de traitement.

Les modifications du comportement sont les manifestations les plus fréquemment rapportées : fatigue, somnolence, mais parfois aussi une excitation inhabituelle ou des manifestations d'anxiété ou d'agressivité.



Nathalie Dorison

Pour les médicaments les plus fréquents :

Le Valproate de Sodium peut être responsable d'une prise de poids accrue ou d'une perte de cheveux, en particulier chez l'adolescent et l'adulte. La prise de poids peut être limitée par un simple contrôle des apports alimentaires en début de traitement, celui-ci pouvant majorer l'appétit.

Les problèmes hépatiques (hépatite aiguë en particulier) sont rarissimes ; il n'y a pas de raison de surveiller systématiquement le bilan hépatique.

Le Clonazepam peut accroître le bavage et l'encombrement pulmonaire.

La Carbamazépine et la Lamotrigine peuvent occasionner des éruptions cutanées d'origine allergique nécessitant de consulter un médecin en urgence.

Pour les enfants et les adultes prenant des antiépileptiques au long cours, il faut penser à les compléter en vitamine D tous les 4 à 6 mois, en raison du risque accru d'ostéoporose par modification de son absorption et de son utilisation au sein de l'organisme.

Régime cétogène

Le régime cétogène est un traitement basé sur la mise en place d'un régime alimentaire strict, utilisé en particulier si les crises deviennent très fréquentes, résistantes aux traitements usuels, ou en cas d'état de mal épileptique.

On estime que plus de 50% des patients épileptiques qui en ont bénéficié ont une bonne réponse à ce régime avec, soit un arrêt total, soit une diminution de plus de 30% des crises.

Le principe est de limiter l'apport de sucre au niveau des neurones, afin d'abaisser leur seuil épileptogène.

Le régime permet au corps de se mettre en cétose, comme lorsque l'on est à jeun. L'organisme utilise alors l'énergie des matières grasses (les lipides) en les transformant en corps cétoniques, qui vont ensuite être transformés en énergie et utilisés par les cellules pour fonctionner normalement.

On propose au patient une alimentation riche en lipides, limitée en protéines et surtout en glucides ; une supplémentation en vitamines et calcium y est associée afin d'éviter des carences alimentaires.

Il faut éliminer les aliments comme le pain, les céréales, les pâtes, les sucreries, le lait... sous peine de rendre le régime inefficace (attention aux sirops, aux médicaments...).

Ce régime est normocalorique, c'est-à-dire qu'il ne doit pas y avoir de perte ou de prise de poids. Il est le plus souvent bien toléré sur le plan médical et biologique (glycémie, bilan lipidique).

En général, une hospitalisation de quelques jours est nécessaire pour mettre en place le régime et vérifier sa tolérance. Les apports sont strictement contrôlés par une diététicienne, qui va également former la famille à la préparation des repas.

Un lait spécifique est disponible pour les nourrissons, et peut également être utilisé pour les plus grands. Des recettes variées ont été élaborées par les équipes de diététiciennes.

De nombreux établissements ont maintenant l'habitude d'accueillir des patients sous régime cétogène et préparent eux-mêmes les repas adaptés, mais il reste contraignant au quotidien.

Traitement chirurgical

Il est exceptionnel dans le syndrome d'Angelman.

En cas de crises très fréquentes résistantes aux traitements médicamenteux, on peut poser l'indication d'un stimulateur du nerf vague. Un boîtier ressemblant à un pacemaker est implanté dans la paroi thoracique du patient et envoie des impulsions électriques au nerf vague, situé dans le cou, qui transmet l'information au cerveau 24h/24.

Cela permet de diminuer le nombre de crises.

Une intervention appelée **callosotomie** peut être proposée pour limiter les chutes violentes du **syndrome de Lennox**.

Etat de mal

Les états de mal myocloniques répondent le plus souvent à un traitement par des benzodiazépines par voie orale (Rivotril®).

Un traitement par voie intraveineuse peut être proposé en cas d'échec.

Pour les autres types de crises (tonicocloniques, absences atypiques...) une hospitalisation est nécessaire. Un régime cétogène peut être instauré à cette occasion.

Prescriptions particulières

Le Piracétam (Nootropyl®, Gabacet®) ne fait pas partie des antiépileptiques, mais des psychostimulants ; il est cependant efficace sur les myoclonies corticales. Depuis le 1er mars 2012, il n'est plus remboursé, sauf si le médecin prescripteur précise sur l'ordonnance "traitement des myoclonies d'origine corticale du syndrome d'Angelman ».

Les modalités de prescription du Rivotril® ont été modifiées en mars 2012 ; la prescription doit désormais être faite sur ordonnance sécurisée et la posologie doit figurer en toutes lettres ; la première ordonnance doit être établie par un pédiatre ou un neurologue, reste valable 1 an, les renouvellements pouvant être faits par un autre médecin.

Traitements et vie quotidienne

Les traitements antiépileptiques sont des traitements qui sont prescrits le plus souvent pour une durée prolongée (au moins 2 ans). Quelques précautions sont nécessaires pour éviter les surdosages, limiter les effets secondaires tout en contrôlant les crises.

Il est important de donner le traitement régulièrement, en suivant scrupuleusement les dosages prescrits, qui correspondent au poids de votre enfant. Ce dosage doit être revu régulièrement et réajusté au poids. Peu de médicaments nécessitent une surveillance de leur taux par prise de sang en dehors du Valproate de Sodium (prise de sang à faire le matin à jeun avant la prise). Il faut en particulier prévoir un contrôle si les crises sont

plus fréquentes sans explication évidente (maladie intercurrente, oubli de traitement...).

Dans la mesure du possible, le traitement devra être pris à heure fixe, le plus souvent matin et soir. En période de vacances avec heure de lever/coucher plus tardive, ou en cas de décalage horaire, il est conseillé de décaler progressivement les heures de prise du traitement (1h/j)..

Il est possible de mélanger les médicaments à l'alimentation froide ou tiède, en veillant à ce que l'ensemble de la dose soit prise. Pour cela on conseille de les donner dans une petite quantité de nourriture ou de boisson, en début de repas. Si plusieurs médicaments doivent être pris, il est en général possible de les mélanger.

Il faut éviter de les donner dans le biberon car ils risquent de rester en partie sur les parois ou dans la tétine et donc la dose nécessaire ne sera pas absorbée.

En cas d'oubli, il ne faut pas donner double dose à la prochaine prise, mais rester vigilant sur un risque accru de crise dans les jours à venir.

Si le patient vomit moins d'1/4 heure après avoir pris son traitement, il faut le lui redonner intégralement. Si le vomissement survient plus tard, il ne faut lui redonner que la moitié du traitement ou ne rien lui redonner si l'épisode survient très à distance.

En cas d'oubli, ou de trouble digestif (diarrhée, vomissements), le taux de médicament dans le sang sera moindre et il y a donc un risque de faire des crises. En général cet épisode ne donne pas lieu à un changement de traitement de fond, mais peut nécessiter une augmentation transitoire des benzodiazépines par exemple, ou une courte hospitalisation le temps que les choses se stabilisent.

Les modifications importantes et inhabituelles de comportement (hyperexcitation ou au contraire état « stuporeux », apathique) peuvent être la conséquence de crises non visibles ; les parents sont souvent les premiers à reconnaître ces signes et à pouvoir alerter le médecin. La tenue d'un « carnet de crises » peut également être très utile pour adapter le traitement.

N. Dorison

EN SAVOIR PLUS...

Pour les adhérents et/ou professionnels qui désirent en savoir plus sur le sujet, une bibliographie détaillée peut être fournie sur demande formulée à :
presidence@angelman-afsa.org