

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN NEUROPÉDIATRIE

P. LEROY (1), J.M. DUBRU (1), J.P. MISSON (1)

RÉSUMÉ : Les antiépileptiques les plus récents utilisés chez l'enfant sont la lamotrigine, le topiramate, l'oxcarbamazépine et le lévétiracétam. Leur efficacité a été prouvée en fonction du type de crise, mais leur prescription est réglementée en Belgique et soumise à des conditions de remboursement. Le traitement des enfants hyperactifs (souffrant d'ADHD ou Attention Deficit Hyperactivity Disorder), qui n'était constitué que de méthylphénidate, peut maintenant être élargi à l'atomoxétine dont le mécanisme d'action est différent.

MOTS-CLÉS : *Traitement antiépileptique - Enfant - Atomoxétine - Méthylphénidate - Troubles de l'attention et hyperactivité*

INTRODUCTION

Les neurologues pédiatres ont pour mission de traiter les enfants en tenant compte des manifestations indésirables des médicaments et, en particulier, des effets néfastes possibles sur leur développement. Trop souvent les nouveaux médicaments n'ont été testés que chez l'adulte et leurs effets secondaires chez l'enfant sont mal connus. Nous ferons le point dans cet article sur les nouveaux antiépileptiques et sur le traitement médicamenteux des enfants présentant un trouble de l'attention et une hyperactivité (ADHD ou «Attention Deficit Hyperactivity Disorder»).

TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX ACTUEL DE L'ÉPILEPSIE

Depuis une dizaine d'années, le traitement de l'épilepsie chez l'enfant, comme chez l'adulte, a spectaculairement évolué. Ceci est dû, d'une part, à la mise au point de nouvelles molécules très efficaces et, d'autre part, au développement de la chirurgie de l'épilepsie (1, 2).

Parmi les nouveaux antiépileptiques disponibles en Belgique, les plus utilisés chez l'enfant sont la lamotrigine, le topiramate, l'oxcarbamazépine et le lévétiracétam.

La lamotrigine (Lamictal®) est active sur les crises généralisées et partielles. Elle est remboursée en monothérapie dès 12 ans et en «add-on» dès 2 ans. Elle agit en inhibant la libération du glutamate et en bloquant l'activation des canaux sodiques voltage-dépendants. Elle est sensible aux inducteurs enzymatiques et son métabolisme est très fortement diminué lorsqu'elle est associée à l'acide valproïque. L'instauration de la lamotrigine doit se faire très lentement, sur

UPDATE IN DRUG THERAPY IN NEUROPEDIATRY

SUMMARY : The most recent antiepileptic drugs used in children are lamotrigine, topiramate, oxcarbamazepine and levetiracetam. Their efficacy is proven, depending on the type of crisis, but in Belgium they are reimbursed only in certain conditions. The treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), which was only constituted of methylphenidate, can now benefit from atomoxetine whose mechanism of action is different.

KEYWORDS : *Antiepileptic drug - Attention deficit hyperactivity disorder - Child - Atomoxetine - Methylphenidate*

plusieurs semaines. Il ne s'agit donc pas d'un traitement que l'on peut instaurer en urgence. La lamotrigine est habituellement très bien tolérée. Son effet secondaire le plus limitant est la possibilité de l'apparition d'une éruption cutanée, pouvant évoluer vers un syndrome de Lyell si le traitement est poursuivi (3-5).

Le topiramate (Topamax®) est remboursé dans notre pays chez les enfants âgés de plus de 2 ans, présentant soit des crises partielles, soit un syndrome de Lennox-Gastaut, soit des crises tonico-cloniques généralisées, réfractaires ou intolérantes aux autres médicaments antiépileptiques. Il agit par blocage des canaux sodiques. Il a aussi une action sur les récepteurs GABA_A. Il est facile d'utilisation, d'instauration assez rapide. Ses principaux effets secondaires sont un effet anorexigène et des changements d'humeur (5).

L'oxcarbamazépine (Trileptal®) est remboursé chez les enfants âgés d'au moins 6 ans présentant des crises partielles, avec ou sans crise tonico-clonique secondairement généralisée. Sa structure est proche de celle de la carbamazépine, mais elle est moins inductrice que cette dernière et elle est mieux tolérée. Elle agit par blocage des canaux sodiques voltage-dépendants (3, 5).

Le lévétiracétam (Keppra®) est remboursé en cas de crises partielles, avec ou sans généralisation secondaire, non suffisamment contrôlées par d'autres antiépileptiques. Son efficacité est remarquable et son action est d'instauration assez rapide. Il est remarquablement bien toléré. Par rapport aux autres antiépileptiques, ses effets secondaires sont très peu limitants (5, 6).

Le choix d'un traitement antiépileptique est particulier chez l'enfant car il faut tenir compte non seulement du type de crise, comme chez l'adulte, mais aussi de l'âge de début des crises, de la pharmacocinétique du produit, et du type éventuel de syndrome épileptique auquel la symptomatologie correspond. Par ailleurs,

(1) Neuropédiatre, Service de Neuropédiatrie, CHR Citadelle, CHU Sart-Tilman, Liège.

une relation de confiance doit être établie avec l'enfant et ses parents afin que l'épilepsie soit vécue le mieux possible psychologiquement par la famille et afin que l'observance thérapeutique soit optimale (1). Les effets neuropsychologiques de certains antiépileptiques doivent être d'autant plus pris en compte lorsqu'il s'agit d'un enfant car l'aspect développemental est, ici, bien sûr primordial. Les nouveaux antiépileptiques ont apporté un meilleur contrôle des crises avec, le plus souvent, une bonne tolérance au traitement, ce qui est d'autant plus précieux lorsqu'il s'agit d'un enfant (7).

ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER (ADHD)

Tout enfant distrait et remuant ne peut pas être qualifié automatiquement de présenter un ADHD. Il existe actuellement des critères précis qui sont bien définis par le DSM IV («Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder») (8, 9). Un ensemble d'évidences neuroanatomiques, génétiques et neurophysiologiques établissent clairement les bases physiopathologiques de l'ADHD. La majorité des gènes impliqués codent pour des transporteurs ou des récepteurs qui régulent la concentration extracellulaire des catécholamines (dopamine et noradrénaline). L'action pharmacologique des médicaments de l'ADHD s'exerce principalement sur le métabolisme de ces transporteurs et de ces récepteurs (10).

Jusqu'en fin de l'année 2006, seul le méthylphénidate (Rilatine®, Concerta®) et ses différentes formes retardées étaient utilisés. Il s'agit d'un médicament appartenant au groupe des psychostimulants dont le mécanisme d'action est de bloquer la recapture de la dopamine au niveau synaptique, en augmentant ainsi sa disponibilité extracellulaire (11, 12).

Depuis peu, l'atomoxétine (Strattera®) est également disponible. Son mécanisme d'action est de bloquer, de façon spécifique, la recapture de la noradrénaline. Elle n'appartient pas au groupe des psychostimulants : elle influence moins l'appétit, le sommeil et la survenue de tics nerveux que le méthylphénidate; elle n'influence pas la croissance et elle n'a pas d'effet euphorisant, mais elle augmente légèrement la fréquence cardiaque et la pression artérielle (13).

D'autres médications sont parfois utilisées mais elles répondent à des indications précises et ont parfois des effets secondaires non négligeables: antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), agonistes alpha-2 noradrénergiques.

CONCLUSION

Qu'il s'agisse d'un antiépileptique ou d'un traitement des troubles d'attention et de l'hyperactivité, les médicaments ne doivent être prescrits chez l'enfant que lorsque le diagnostic est formellement posé. La prescription doit tenir compte de l'âge de l'enfant et des effets secondaires possibles du médicament.

BIBLIOGRAPHIE

1. De Borchgrave B, Delvaux V, de Tournaninoff M, et al.— Therapeutic strategies in the choice of antiepileptic drugs. *Acta Neurol Belg*, 2002, **102**, 6-10.
2. Villeneuve N.— Les antiépileptiques. *Arch Pédiatr*, 2002, **9**, 854-861.
3. Battino D, Estienne M, Avanzini G.— Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs in paediatric patients. Part I: Phenobarbital, primidone, valproic acid, ethosuximide and mesuximide. *Clin Pharmacokinet*, 1995, **29**, 527-586. Part II. Phenytoin, carbamazepine, sulthiame, lamotrigine, vigabatrin, oxcarbazepine and felbamate. *Clin Pharmacokinet*, 1995, **29**, 341-369.
4. Posner EB, Mohamed K, Marson AG.— Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, (3), CD003032.
5. Bergin AM, Connolly M.— New antiepileptic drug therapies. *Neurol Clin*, 2002, **20**, 1163-1182.
6. Glauser TA, Dulac O.— Preliminary efficacy of levetiracetam in children. *Epileptic Disord*, 2003, **5**, S45-50.
7. Aldenkamp AP, De Krom M, Reijns R.— Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia*, 2003, **44** (Suppl 4), 21-29.
8. American Academy of Pediatrics.— Clinical Practice Guidelines : Diagnostis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 2000, **105**, 1158-1170.
9. Kutcher S, Aman M, Brooks SJ, Buitelaar J.— International consensus statement on attention-deficit/hyperactivity disorder and disruptive behaviour disorders: Clinical implications and treatment practice suggestions. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2004, **14**, 11-28.
10. Madras BK, Miller GM, Fischman AJ.— The dopamine transporter and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Bio Psychiatry*, 2005, **57**, 1397-1409.
11. Challman TD, Lipsky JJ.— Methylphenidate : its pharmacology and uses. *Mayo Clin Proc*, 2000, **75**, 711-721.
12. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS.— Relationship between blockade of dopamine transporters by oral methylphenidate and the increases in extracellular dopamine: therapeutic implications. *Synapse*, 2002, **43**, 181-187.
13. Michelson D, Allen A, Busner J, et al.— Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*, 2002, **159**, 1896-1901.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.P. Misson, Service de Neuropédiatrie, CHR Citadelle, CHU Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique.