



Mise au Point

Prise en charge des épilepsies de l'enfant

Management of epilepsies in children

Pr Moustapha Ndiaye, Neuropédiatre, Professeur Titulaire des Universités
Service de Neurologie, CHU Fann, Université Cheikh Anta Diop de Dakar, Sénégal

Résumé

La prise en charge des épilepsies de l'enfant doit être globale et avoir pour objectif d'améliorer la qualité de vie de l'enfant par un contrôle complet des crises et une absence d'effets indésirables. Elle repose sur les médicaments antiépileptiques, la chirurgie et les moyens non pharmacologiques comme la Stimulation vagale et le Régime cétoène). Les médicaments antiépileptiques « anciens » comme « nouveaux » sont efficaces dans 70 à 80% des cas. La différence fondamentale entre les « anciens » et les « nouveaux » médicaments antiépileptiques réside dans le fait que les « anciens » sont inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques, ce qui prédispose à des interactions médicamenteuses avec donc des effets indésirables. L'efficacité des « nouveaux » médicaments sur les crises n'est pas supérieure à celle des « anciens » mais ils ont une meilleure tolérance et une pharmacocinétique plus simple et donc moins d'interactions médicamenteuses. Le choix des molécules dépend entre autres de la maladie épileptique et des comorbidités, de l'exigence de qualité de vie du patient et du contexte socio-sanitaire et des habitudes du

médecin. Certaines épilepsies sont « chirurgicales » et doivent d'emblée être orientées vers des équipes multidisciplinaires dédiées pour une prise en charge efficace. Cette chirurgie s'adresse aux épilepsies partielles pharmaco résistantes et aux encéphalopathies épileptogènes. Lorsque les médicaments antiépileptiques et la chirurgie sont inefficaces, le recours aux moyens non pharmacologiques comme le Régime cétoène et la Stimulation vagale chronique peut permettre une réduction de la fréquence des crises.

Mots clés : épilepsie, enfant, prise en charge

Abstract

The child's management of epilepsies must be global and aim to improve the quality of life of the child through a complete control of seizures and a lack of adverse effects. It is based on antiepileptic drugs, surgery and non-pharmacological means such as vagal stimulation and ketogenic diet). Both "old" and "new" antiepileptic drugs are effective in 70-80% of cases. The fundamental difference between "old" and "new" antiepileptic drugs is that "old" drugs are enzyme inducers or inhibitors,

which predisposes to drug interactions with undesirable effects. The effectiveness of "new" drugs on seizures is no greater than that of "old" drugs, but they have better tolerance and simpler pharmacokinetics and therefore fewer drug interactions. The choice of molecules depends inter alia on epileptic illness and co-morbidities, the patient's quality of life and the socio-health context and habits of the physician. Some epilepsies are "surgical" and must be directed to multidisciplinary teams dedicated to effective management. This surgery is for partial resistant epilepsies and epileptogenic encephalopathies. When antiepileptic drugs and surgery are ineffective, the use of non-pharmacological means such as the Ketogenic Diet and Chronic Vagus nerve stimulation can reduce the frequency of seizures.

Keywords: epilepsy, Child, Management

I. Introduction

L'épilepsie est un problème santé publique et «Plus 4/5 des 50 millions de personnes touchées par l'épilepsie vivent dans les pays en voie de développement PVD et plus de 90% des personnes atteintes ne reçoivent pas un traitement approprié » (Scott et al., 2001 ; Meyer et al., 2010). Les principes de la prise en charge sont universels mais doivent intégrer le contexte socio-sanitaire défavorable dans certaines régions (ex : Afrique) et les disparités régionales et sociales. Il est impératif de traiter une épilepsie du fait du retentissement cognitif, psychoaffectif et social de la maladie, cependant il faut s'assurer de la certitude du diagnostic. Cette prise en charge doit être globale et avoir pour objectif d'améliorer la qualité de vie de l'enfant par un contrôle complet des crises et une absence d'effets indésirables. Les piliers de cette prise en charge sont les médicaments antiépileptiques, la Chirurgie et les Moyens non

pharmacologiques (Stimulation vagale ; Régime cétogène).

II. Moyens disponibles

1. Médicaments antiépileptiques (MAE)

Ils permettent le contrôle de l'Épilepsie dans 70 à 80 % des cas. On distingue les médicaments de « 1 ère » génération apparus sur le marché avant 1990 et les « nouveaux » médicaments dits de « 2 ème » et « 3 ème » génération après 1990.

Les Molécules de « 1 ère » génération sont constituées principalement du Phénobarbital, de la Phénytoïne, de la Carbamazépine, du Valproate de sodium, des Benzodiazépines et de l'Ethoxusimide, ce sont des « médicaments essentiels » pour l'OMS.

Les Molécules de « 2 ème » et « 3 ème » génération apparues après 1990 regroupent plusieurs drogues dont les plus utilisées en pratique quotidienne sont le Vigabatrin, la lamotrigine, la fosphénytoïne, l'oxcarbazépine, le lévétiracetam, le topiramate, le felbamate, la gabapentine, la tiagabine et autres.

1.1 Mécanismes d'action des médicaments antiépileptiques

Les mécanismes d'action des médicaments antiépileptiques (MAE) reposent sur les connaissances de la physiopathologie. Schématiquement on distingue :

- Les MAE qui renforcent l'inhibition gabaergique
- Les MAE qui réduisent l'excitation glutamatergique.
- Les MAE qui réduisent la conductance des canaux ioniques Na⁺ et Ca⁺

D'autres mécanismes d'action existent mais sont encore méconnus.

Ces mécanismes peuvent être intriqués pour un même médicament.

1.2 Propriété des MAE

La différence fondamentale entre les « anciens MAE de 1^{ère} Génération » et les « nouveaux MAE de 2 et 3^{ème} Génération » réside dans leurs propriétés intrinsèques. Les anciens MAE sont inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques. Ces propriétés les prédisposent à des interactions médicamenteuses avec donc des effets indésirables. Les inducteurs enzymatiques (Phénobarbital, Phénytoïne, Carbamazépine) accélèrent le métabolisme des médicaments co-prescrits à l'opposé des inhibiteurs enzymatiques (Valproate de sodium) qui diminuent le métabolisme des médicaments co-prescrits. Ces interactions médicamenteuses peuvent se faire avec les antiépileptiques, les oestroprogestatifs oraux, les Salicylés, les antibiotiques (ex : Macrolides) et les anti-vitamines K et autres.

1.3 Médicaments antiépileptiques de « 1^{ère} génération »

Le Phénobarbital (PB) reste l'antiépileptique le plus prescrit dans les « pays en voie de développement » du fait de son accessibilité, de son spectre large et de sa demi-vie longue qui autorise une prise vespérale. Il est actif sur tous les types de crises à l'exception des absences. « Phenobarbitone monotherapy has equivalent efficacy in children with partial-onset and generalised tonic-clonic seizures » (Kwan and Brodie 2004). « Typical absences would be the commonest form of epilepsy in childhood potentially exacerbated by phenobarbitone use » (Wilmshurst and Ronald van Toorn 2005).

Les effets indésirables cognitifs et comportementaux sont connus depuis longtemps. « Studies on phenobarbitone, especially in children, have demonstrated irritability, hyperactivity, aggression, inattentiveness, sleep disturbances and

increased depression. » (Lee 1981; Farwell 1990; Riva 1996 ; Sulzbacher 1999). Du fait de la fréquence de ces effets indésirables, le PB n'est plus prescrit en monothérapie de première intention dans les pays industrialisés (Thomas 2004) mais « Its relatively low cost and favourable cost–efficacy ratio, which is lower than that of any other anti-epileptic drug in current use, makes the drug affordable and suitable for use in low- and middle-income countries, where cost-effectiveness often supersedes other priorities. » (Neshan B Ilangaratne 2012).

Les effets indésirables cognitifs et comportementaux peuvent être amoindris par l'usage de doses faibles, entre 1 et 2 mg/Kg/J. « In both China and India, the world's two most populous nations, phenobarbitone is used as the front-line anticonvulsant through community-based health worker-driven projects, in an attempt to reduce the treatment gap. » (Aldenkamp and Vermeulen 2002)

La Phénytoïne est un médicament qui a un spectre large et est relativement accessible. Une bonne hygiène bucco-dentaire en plus de la supplémentation en acide folique pourraient diminuer l'incidence de l'hypertrophie gingivale et des difficultés cognitives. (R. Arya 2011 ; Aray and Gulati 2012 ; Hernandez 2005).

La Carbamazépine doit être réservée aux épilepsies focales.

La Phénytoïne et la Carbamazépine ne doivent pas être prescrites dans les épilepsies avec absences et les épilepsies avec myoclonies car elles ont un effet aggravant sur ces types de crises.

Le Valproate de Sodium reste le traitement de choix des épilepsies idiopathiques et non idiopathiques de l'enfant (Wheless et al., 2007)

mais ses effets tératogènes limitent son utilisation chez les jeunes filles et adolescentes en âge procréer (Torbjorn Tomson et al.,2015). “Given the accumulating evidence linking fetal valproate exposure to congenital malformations, cognitive impairments, and autism, the use of valproate in women of childbearing potential should be minimized. Alternative medications should be sought. If no alternative effective medications can be found, the lowest effective dose of valproate should be used.” (Kimford and David 2013).

Les corticoïdes en renforçant l'inhibition gabaergique ont un effet antiépileptique. Plusieurs variétés existent (ACTH, Prednisone, autres) mais leurs effets secondaires (Cardiomyopathie, Néphropathie, Insuffisances rénale et surrénale, Infections, Troubles neuropsychiatriques) lors d'une utilisation au long cours restent une préoccupation. Ce sont des produits réservés aux encéphalopathies épileptogènes comme le syndrome de West, le syndrome des POCS (Pointes ondes continues du sommeil), Landau-kleffner KS, autres encéphalopathies.

Les Benzodiazépines restent les médicaments de l'urgence épileptique (état de mal épileptique) mais peuvent être utilisées comme traitement additif dans les encéphalopathies épileptogènes.

L'efficacité de ces médicaments sur les crises n'est pas supérieure à celle des « anciens MAE » mais ils ont une meilleure tolérance et une pharmacocinétique plus simple. Ils ont moins d'interactions médicamenteuses et sont de plus en plus utilisés en 1^{ère} intention pour certains d'entre eux. Parmi ces médicaments, l'Oxcarbamazépine, l'Acide Gamma butyrique, la Lamotrigine et le Lévéritracétam sont les plus utilisées en pédiatrie. L'Oxcarbamazépine est un analogue de la Carbamazépine avec des propriétés thérapeutiques semblables mais n'est pas un inducteur enzymatique et présente donc moins de problèmes

d'interactions médicamenteuses.

L'acide Gamma butyrique inhibe de façon sélective et irréversible la GABA transaminase. C'est un médicament de choix dans le Syndrome de West (monothérapie). La principale complication reste le rétrécissement concentrique du champ visuel qui est lié à la durée de l'exposition et aux doses cumulées. Les autres effets indésirables sont la fatigue, l'irritabilité, l'hyperactivité, les troubles gastro-intestinaux, l'insomnie, l'hypertension, ou l'hypotension et la prise de poids. Elle doit être évitée dans les myoclonies et les absences car susceptibles de les aggraver.

La Lamotrigine inhibe les canaux Na⁺, diminue la neurotransmission glutamatergique et est indiquée dans les épilepsies idiopathiques et le traitement additif des épilepsies réfractaires (Asl Çelebi 2008 ; Karen 2008; Kayani and Sirsi 2012). Se méfier de sa toxicité neurologique et cutanée surtout en de Coprescription avec le Valproate de sodium ou de doses élevées d'emblée. Elle aggrave les myoclonies dans le syndrome de Dravet et certaines épilepsies généralisées idiopathiques. À noter cependant son association synergique avec le Valproate de Sodium : “ a considerable proportion of patients who failed to respond to VPA and LTG separately improved when the two drugs were combined, although serum levels of both agents were lower during combination therapy. These findings suggest that VPA and LTG exhibit a favorable pharmacodynamic interaction in patients with refractory partial epilepsy.” (Pisani 1999).

Le Felbamate est réservé au syndrome de Lennox Gastaut et présente un risque d'aplasie médullaire et une hépatotoxicité sévère.

L'antiépileptique idéal est un antiépileptique efficace, tolérant, facile de prise et accessible et sans interactions médicamenteuses. Ces propriétés doivent guider le choix des médicaments

antiépileptiques. Les indications thérapeutiques dépendent de l'expression électroclinique des crises, du substratum neurologique et extra-neurologique, des indications spécifiques et de la tolérance des médicaments et de l'exigence de qualité de vie du patient.

2. Chirurgie d'exérèse ou Chirurgie palliative

Certaines épilepsies sont « chirurgicales » et doivent d'emblée être orientées vers des équipes multidisciplinaires dédiées pour une prise en charge efficiente dont la première étape est l'évaluation pré-chirurgicale. Cette chirurgie s'adresse aux épilepsies partielles pharmaco-résistantes et aux encéphalopathies épileptogènes.

La chirurgie d'exérèse (résection corticale focale ou hémisphérectomie) concerne les épilepsies focales potentiellement pharmaco résistantes.

La chirurgie palliative (Transections sub-piales multiples, Callosotomie, autres) est proposée aux enfants présentant une encéphalopathie épileptogène avec cependant comme résultats attendus une diminution de la fréquence et/ou la sévérité des crises.

3. Moyens non pharmacologiques

Régime cétoène et Stimulation vagale.

Le Régime cétoène consiste à une alimentation faite de grandes quantités de matières grasses et de faibles quantités d'hydrates de carbone, de protéines et d'eau. Ce mélange induit une cétose qui aurait un effet antiépileptique. Les encéphalopathies épileptogènes restent les principales indications du régime cétoène.

La Stimulation vagale chronique consiste en

l'implantation d'une électrode connectée à un pacemaker. Le mécanisme d'action est peu connu et l'objectif est plus de réduire que de supprimer les crises. Elle s'adresse aux encéphalopathies épileptogènes.

III. Indication des traitements antiépileptiques

1. Epilepsies avec absences et/ou Myoclonies

1. 1 Syndromes épilepsies absences

Épilepsie Absence de l'enfant

Épilepsie Absence de l'adolescent

Épilepsie avec Absences myocloniques

Antiépileptiques à utiliser : Ethosuximide, Valproate sodium, Lamotrigine

Antiépileptiques à éviter : Carbamazépine, Oxcarbazépine, Phénytoïne, Vigabatrin, Gabapentine

1. 2 Syndromes épileptiques avec myoclonies

Epilepsie Myoclonique Bénigne

Syndrome Myoclonique sévère (syndrome de Dravet)

Épilepsies myocloniques progressives et non progressives

Epilepsie Myoclonique Juvénile

Antiépileptiques indiqués : Valproate sodium, Lévicétéram, Benzodiazépines

Antiépileptiques à éviter : Carbamazépine, Phénytoïne, Vigabatrin, Gabapentine

1. 3 épilepsie partielle idiopathique et non idiopathique

Les principaux syndromes épileptiques partiels

idiopathiques sont l'épilepsie à paroxysmes centro-temporaux (EPCT), épilepsie à paroxysmes occipitaux, Autres. Les principaux MAE (VPA, CBZ, PB, PHT, OXC, LMT, Autres) sont d'égale efficacité, le choix est guidé par les habitudes du médecin et le contexte psychosocial. Attention à l'évolution vers un POCS : certaines molécules peuvent induire une évolution défavorable (ex : CBZ dans les EPCT).

Dans les épilepsies partielles non idiopathiques, les mêmes molécules sont utilisées et une bi ou trithérapie peut être nécessaire. Il faut veiller aux interactions médicamenteuses.

1. 4 Encéphalopathies épileptogènes

Posent d'énormes difficultés sur le plan thérapeutique et imposent souvent des combinaisons thérapeutiques qui majorent le risque d'effets indésirables. Il faut veiller aux choix des molécules qui peuvent avoir dans certains cas des effets aggravants sur les crises. L'usage des corticoïdes est fréquent en cas d'encéphalopathie épileptogène et il faudra veiller aux effets potentiels d'une corticothérapie au long court.

Syndrome de Dravet : Valproate sodium-Benzodiazépines à fortes doses + Stiripentol.

Syndrome de West : le choix se fait entre la corticothérapie +++ et le Vigabatrin.

La corticothérapie repose sur plusieurs molécules (Prednisolone 40 à 60 mg/J per os pour 2 semaines puis dégression sur 2 semaines) ou Adrenocorticotrop hormone (40 à 60 UI en intramusculaire pour 2 semaines). La réponse est obtenue en 1 à 2 semaines et un « longer treatment (months) reduces the relapse rate ».

Vigabatrin à la dose 100-150 mg/kg est introduit

progressivement avec 50 mg/Kg/j à J1 puis 100 mg/kg/J à J2-3 puis 150 mg/kg/J. La réponse est obtenue dans les 2 semaines chez les répondeurs (43%). «Vigabatrin is effective and well-tolerated as first-line therapy for infantile spasms. The major trials in Europe, Canada, and the US reported complete resolution of IS in 35–75% of cases. » (Djuric 2014). «Long-term outcome in the patients treated with vigabatrin was similar to the outcome in patients treated with adrenocorticotrop hormone or corticosteroids, as reported in earlier studies ».

Dans certains cas, une association Valproate sodium (15-100 mg/kg/j)-Benzodiazépine à fortes doses peut également être utilisée.

Syndrome de Landau-Kleffner et POCS : Corticothérapie, Benzodiazépines. Les MAE classiques sont inefficaces et pourraient même aggraver « l'état de mal électrique ».

Syndrome de Lennox-Gastaut : Une polythérapie est souvent nécessaire et tous les MAE en particulier Felbamate peuvent être essayés.

IV. Management du traitement

Tous les MAE impactent à des degrés variables sur les fonctions cognitives et comportementales et le challenge est de faire la balance entre les bénéfices attendus et les risques liés à l'usage d'un quelconque médicament. Il importe d'avoir une certitude diagnostique avant de commencer le traitement d'une affection chronique. Le choix des molécules dépend entre autres de la maladie épileptique et des comorbidités, de l'exigence de qualité de vie du patient, du contexte socio-sanitaire et des habitudes du médecin. L'hygiène de vie, en particulier un sommeil de qualité, est essentielle. Il faut privilégier de principe la monothérapie et user de 2 ou 3 MAE en monothérapie avant toute polythérapie. L'instauration du traitement doit être progressive

par paliers et sur plusieurs jours pour éviter certaines réactions allergiques. Lorsque les crises sont maîtrisées et que l'enfant n'a pas de difficultés cognitives et/ou comportementales, la surveillance est clinique et les EEG de contrôle ne sont pas nécessaires de même que les dosages des antiépileptiques. La durée du traitement est variable (2 à 3 ans voire à vie) et l'arrêt de ce traitement doit être progressif en cas d'indication. Il faut en outre tenir compte des situations particulières comme la contraception, la grossesse et l'allaitement.

Conclusion

Les épilepsies restent une préoccupation quotidienne des pédiatres et des neuropédiatres malgré les avancées notables dans la compréhension des mécanismes sous-jacents et la physiopathologie de la maladie épileptique.

Ces avancées ont néanmoins permis l'amélioration de la prise en charge des épilepsies.

Correspondance

Moustapha Ndiaye (ngouille@hotmail.com)

Reçu: 31 Déc, 2017 ; **Accepté:** 02 Jan, 2018; **Publié:** 06 Jan, 2018

Service de Neurologie, CHU Fann, Université Cheikh Anta Diop de Dakar, Sénégal

© Journal of african clinical cases and reviews 2018

Conflits d'intérêts: Aucun

Références

Aldenkamp AP, Vermeulen J. Effects of antiepileptics on cognition. *Rev Neurol* 2002; 34: 851-856.

Alexis Arzimanoglou, Jacqueline French, Warren T Blume, J Helen Cross, Jan-Peter Ernst, Martha Feucht, Pierre Genton, Renzo Guerrini, Gerhard Kluger, John M Pellock, Emilio Perucca, James W Wheless. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol* 2009; 8: 82–93

Arya R, Gulati S, Kabra M, Sahu J.K, Kalra V. Folic acid supplementation prevents phenytoin-induced gingival overgrowth in children. *Neurology* 2011: 76, 1338-1343

Aslı Çelebi, Dilek Yalnızoğlu, Güzide Turanlı, Haluk Topaloğlu Sabiha Aysun, Meral Topçu. Lamotrigine in children with refractory Epilepsy. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2008; 50: 426-431

Bogdan J. Wlodarczyk, Ana M. Palacios, Timothy M. George, and Richard H. Finnell. Antiepileptic Drugs and Pregnancy Outcomes. *Am J Med Genet A.* 2012 ; 158A(8): 2071–2090

Crawford, P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs* .2002 : 16, 263—272.

George L. Morris III, David Gloss, Jeffrey Buchhalter, Kenneth J. Mack, Katherine Nickels, Cynthia Harden. Evidence-based guideline update : Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology . *Neurology* 2013 ; 81 : 1453–1459

Jacqueline R. Farwell, Young Jack Lee, Deborah G. Hirtz, Stephen I. Sulzbacher, Jonas H. Ellenberg, and Karin B. Nelson. Phenobarbital for Febrile Seizures-Effects on intelligence and on seizure recurrence. *N Engl J Med* 1990; 322:364-369

James W. Wheless, Dave F. Clarke, Alexis Arzimanoglou, Daniel Carpenter. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion,

2007. *Epileptic Disord* 2007; 9(4) 353-412

Jo M Wilmshurst, Ronald van Toorn. Use of phenobarbitone for treating childhood epilepsy in resource-poor countries. *SAMJ* June 2005, Vol. 95, No. 6

Kayani S, Sirsi D. The safety and tolerability of newer antiepileptic drugs in children and adolescents. *Journal of central nervous system disease* 2012;4:51-63.

Kimford J Meador, Gus A Baker, Nancy Browning, Morris J Cohen, Rebecca L Bromley, Jill Clayton-Smith, Laura A Kalayjian, Andres Kanner, Joyce D Liporace, Page B Pennell, Michael Privitera, and David W Loring* for the NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 March ; 12(3): 244–252.

Kimford J. Meador, Gus A. Baker, Nancy Browning, Morris J. Cohen, Rebecca L. Bromley, Jill Clayton-Smith, Laura A. Kalayjian, Andres Kanner, Joyce D. Liporace, Page B. Pennell, Michael Privitera, David W. Breastfeeding in Children of Women Taking Antiepileptic Drugs Cognitive Outcomes at Age 6 Years. Loring, for the Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs (NEAD) Study Group. *JAMA Pediatr.* 2014;168(8):729-736.

Kwan P, Brodie MJ. Phenobarbital for the treatment of epilepsy in the 21st century: a critical review. *Epilepsia.* 2004 ; 45(9):1141-9.

Lisa Forsberg and Katarina Wide. Long-term consequences after exposure to anti epileptic drugs in utero. *Ther Adv Drug Saf* (2011) 2(5) 227_234

Milena Djuric, Ruzica Kravljanc, Biljana Tadic, Natasa Mrljes-Popovic and Richard E. Appleton. Long-term outcome in children with infantile spasms treated with vigabatrin: A cohort of 180 patients. *Epilepsia*, 55(12):1918–1925, 2014

Miquel Raspall-Chaure, Brian G Neville, Rod C Scott. Miquel Raspall-Chaure, Brian G Neville, Rod C Scott. The medical management of the epilepsies in children: conceptual and practical considerations. *Lancet Neurol* 2008; 7: 57–69

Neshan B Ilangaratne,a Nilanka N Mannakkara,a Gail S Bella & Josemir W Sander. Phenobarbital: missing in action. *Bull World Health Organ* 2012;90:871–871A

Prabaharan Chellamuthua, Suvasini Sharmab, Puneet Jainb, Jaya Shankar Kaushikb, Anju Setha, Satinder Anejab. High dose (4 mg/kg/day) versus usual dose(2 mg/kg/day) oral prednisolone for treatment of infantile spasms: An open-label, randomized controlled trial. *Epilepsy Research* (2014) 108, 1378—1384

Puneet Jain, Suvasini Sharma, and Manjari Tripathi. Diagnosis and Management of Epileptic Encephalopathies in Children. *Epilepsy Research and Treatment* (2013), Article ID 501981, 9 pages

Roberto Horacio Caraballoa, Pierangelo Veggiotti, María C. Kaltenmeier, Elena Piazza, Beatriz Gamboni, María Francisca Lopez Avaria, Daniel Noli, Javier Adi, Ricardo Cersosimo. Encephalopathy with status epilepticus during sleep or continuous spikes and waves during slow sleep syndrome: A multicenter, long-term follow-up study of 117 patients. *Epilepsy Research* (2013) 105, 164—173

Roberto Riva, Fiorenzo Albani , Manuela Contin, Agostino Baruzzi. Pharmacokinetic Interactions Between Antiepileptic Drugs. *Clin-Pharmacokinet* (1996) 31: 470.

Stephen Sulzbacher, Jacqueline R. Farwell , Nancy Temkin.Late Cognitive Effects of Early Treatment with Phenobarbital . *Clinical Pediatrics* 1999; (38) I 7, . 387 – 394 Torbjorn Tomson, Anthony Marson, Paul Boon, Maria Paola Canevini, Athanasios Covanis, Eija Gaily, Reetta Kalviainen, and Eugen Trinka. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia*, 56(7):1006–1019, 2015

Tracy A. Glauser, Avital Cnaan, Shlomo Shinnar, Deborah G. Hirtz, Dennis Dlugos, David Masur, Peggy O. Clark, Peter C Adamson, and for the Childhood Absence Epilepsy Study Team. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: Initial monotherapy outcomes at 12 months. *Epilepsia*, 54(1):141–155, 2013

W. Wheless, Dave F. Clarke, Alexis Arzimanoglou, Daniel Carpenter. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion,

2007. James Epileptic Disord 2007; 9 (4) 353-412

Pour citer cet article:

F. Pisani, G. Oteri, M.F. Russo, R. Di Perri, E. Perucca, and A. Richens Panigrahi I, Kalra J. Refractory Complex Partial Seizures: Evidence for a Pharmacodynamic Interaction. The Efficacy of Valproate-Lamotrigine Comedication in Anti epileptic drug therapy: an overview of foetal effects, J Indian Med Assoc, 2011, 109(2):108–110.

Ndiaye Moustapha .Prise en charge des épilepsies de l'enfant.
Jaccr Africa 2018; 2(1): 1-9.