

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Impacts cognitifs des thérapies médicamenteuses chez les patients pédiatriques ayant souffert d'un accident vasculaire cérébral

Chapellier, Emilie

Award date:
2022

Awarding institution:
Universite de Namur
Université Catholique de Louvain

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

**Impacts cognitifs des thérapies
médicamenteuses chez les patients
pédiatriques ayant souffert d'un
accident vasculaire cérébral**

Auteur : Chapellier Emilie
Promotrice : Pr. Ferrao Santos Susana
Année académique 2021-2022
Master en sciences pharmaceutiques, finalité spécialisée

ATTESTATION DE NON-PLAGIAT

Je soussigné(e)

.....CHAPELIER ETIENNE.....

déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire intitulé :

...EFFETS COGNITIFS DES THÉRAPIES MÉDICAMENTEUSES CHEZ LES PATIENTS.....
PÉDIATRIQUES AYANT SOUFFERT D'UN ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL

Je suis conscient(e) que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à ...VIRTON....., le ...30.../...07.../2022.....

Signature de l'Etudiant,



Table des matières

I.	Liste des abréviations	6
II.	Introduction & fondements généraux	7
1.	Contexte et enjeux	7
2.	Les objectifs poursuivis dans ce mémoire	7
3.	Les fondements théoriques généraux	8
3.1.	Définitions	8
3.1.1.	Qu'est-ce qu'un accident vasculaire cérébral ?	8
3.1.2.	Qu'est-ce que l'épilepsie ?	9
3.1.3.	Quels sont les différents types de crise d'épilepsie ?	10
3.2.	Classification de l'épilepsie	11
3.3.	Épidémiologie des épilepsies	12
3.4.	Épilepsie post-AVC	12
3.5.	Les traitements pharmacologiques	13
3.6.	La résolution de l'épilepsie	13
III.	Comparaison des traitements entre les générations d'antiépileptiques	14
1.	La prise en charge de l'épilepsie	14
2.	Les différentes générations d'antiépileptiques	15
3.	Profil pharmacologique de différents antiépileptiques	16
4.	Comparaison pharmacologique de ces profils	16
IV.	Impacts des antiépileptiques sur les fonctions cognitives	19
1.	Les fonctions cognitives : généralités	19
2.	Les fonctions cognitives dans l'épilepsie	20
2.1.	Déficits cognitifs et épilepsie : une approche multifactorielle	20
3.	Les fonctions cognitives après un AVC pendant l'enfance	21
4.	Les fonctions cognitives et les médicaments antiépileptiques	23
4.1.	Les effets négatifs des antiépileptiques sur la cognition	24
4.2.	Les effets positifs des antiépileptiques sur la cognition	25
4.3.	Fiches cognitives de certains antiépileptiques	25

4.3.1. L'acide valproïque	25
4.3.2. La carbamazépine	26
4.3.3. La lamotrigine	28
4.3.4. Le lévétiracétam	29
4.3.5. Le topiramate.....	30
5. Bilan actuel de l'épilepsie post-AVC et perspectives	32
V. L'alternative de la chirurgie	34
1. Généralités sur la chirurgie de l'épilepsie chez l'enfant	34
2. La chirurgie de l'épilepsie dans le contexte d'un AVC infantile	36
3. Les fonctions cognitives post-opératoires	37
VI. Discussion	39
VII. Conclusion.....	40
VIII. Démarche de recherche bibliographique	42
IX. Bibliographie	43
X. Annexes	50
Annexe 1.....	50
Annexe 2.....	50
Annexe 3.....	51
Annexe 4.....	51
Annexe 5.....	52
Annexe 6.....	52
Annexe 7.....	52

Remerciements

Je tiens à remercier vivement toutes les personnes qui m'ont apporté, de près ou de loin, leur aide quant à la réalisation de ce mémoire.

Tout d'abord, j'exprime ma plus profonde gratitude à ma promotrice, Pr. Ferrao Santos Susana, pour toutes ses informations, réflexions et conseils qui ont nourri mon travail, pour sa disponibilité, ses relectures et corrections afin d'aboutir à cette version.

Ensuite, je remercie l'ensemble de mes proches, ma famille, mes amis de master et mon compagnon pour leur soutien moral, leurs encouragements et leur patience.

Enfin, je suis très reconnaissante envers, Mme Annick van den Ende, ma mère, qui a consacré de nombreuses heures à parcourir mon travail en relecture et en échanges mutuels.

I. Liste des abréviations

AMPA : Acide Aminométhylphosphonique

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVP : Acide Valproïque

CBZ : Carbamazépine et CR-CBZ : Carbamazépine à libération contrôlée

CELF-R : Clinical Evaluation of Language Fundamentals - Revised

CYP : Cytochrome P450

DB : Digit Span Backward

DF : Digit Span Forward

ft4 : Thyroxine libre

GABA : Acide gamma-aminobutyrique

ILAE : International League Against Epilepsy

IRM : Imagerie par résonance magnétique

K-CBCI : Korean version of the Child Behavior Checklist

KEDI-WISC : Korean Educational Development Institute Wechsler Intelligence Scale for Children

LTG : Lamotrigine

LEV : Lévétiracétam

NMDA : Acide N-méthyl-D-aspartique

OR : Odds Ratio

OXC : Oxcarbazépine

P : P-valeur

PHT : Phénytoïne

PPVT – R : Peabody Picture Vocabulary Test - Revised

QI : Quotient intellectuel

REVT : Test de vocabulaire réceptif et expressif

TPM : Topiramate

TOPS : Test de résolution de problèmes

UGT : UDP-glucuronosyltransférases

VF-C : Verbal Category Fluency

WISC-R : Wechsler Intelligence Scale for Children - Revised

WPPSI : Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence

WRAT-R : Wide Range Achievement Test

II. Introduction & fondements généraux

1. Contexte et enjeux

Les lésions vasculaires cérébrales sont multiples et courantes. Toutes les 6 secondes, un accident vasculaire cérébral (AVC) se produit dans le monde. Les taux d'incidence signalés pour l'ensemble des AVC infantiles (ischémiques et hémorragiques) varient de 1,3 à 13,0 pour 100 000 personnes par an (Mallick et O'Callaghan, 2010). Les causes de survenue d'un AVC restent encore assez méconnues. La relative déficience quant au diagnostic approprié de ces accidents au sein de la population pédiatrique conduit trop souvent à une prise en charge tardive entraînant, dès lors, des séquelles graves. Les statistiques parlent d'elles-mêmes : 70 % des enfants présentent des séquelles et dans seulement 20 % des cas, la cause a été identifiée (Linglart, 2016). Parmi les complications durables, on trouve les crises d'épilepsie. L'épilepsie est associée à un risque élevé de handicap, de comorbidité cognitive et psychiatrique, d'isolement social et de décès prématuré. A l'heure actuelle, il existe différents traitements médicamenteux enregistrés et remboursés en Belgique. En cas de monothérapie des crises focales, on retrouve en premier choix, la carbamazépine, la lamotrigine, le lévétiracétam et l'oxcarbazépine, tandis que les alternatives les plus appropriées en second choix sont plutôt le topiramate et le valproate. (Boon et al., 2021).

Il y a, toutefois, des enjeux indéniables à déterminer la meilleure prise en charge possible de ces jeunes patients en vue de favoriser un bon développement cérébral, tout en prenant en compte les éventuels effets indésirables de certains de ces antiépileptiques. De plus, l'amélioration des techniques chirurgicales leur offre également une nouvelle voie lorsqu'on est en présence avérée d'épilepsie réfractaire.

2. Les objectifs poursuivis dans ce mémoire

Après avoir établi les fondements généraux autour des AVC et de l'épilepsie, les objectifs principaux sont, tout d'abord, de déterminer les impacts des antiépileptiques sur les fonctions cognitives de la population pédiatrique post-AVC. Ensuite, la démarche scientifique consistera à comparer des traitements antiépileptiques plus anciens avec la nouvelle génération. Pour finir, un parallèle sera abordé et analysé quant à l'alternative de la chirurgie lors d'une épilepsie pharmaco-résistante.

3. Les fondements théoriques généraux

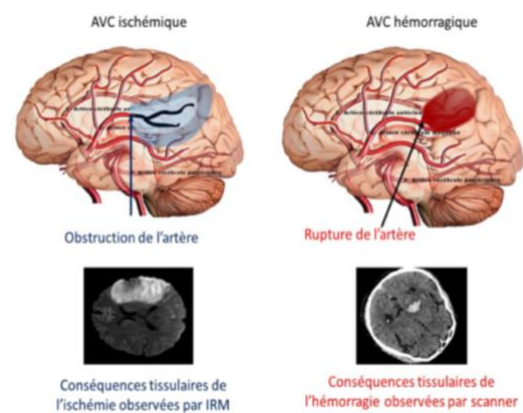
3.1. Définitions

3.1.1. Qu'est-ce qu'un accident vasculaire cérébral ?

On parle d'AVC lorsqu'il se produit soudainement au niveau du cerveau un déficit neurologique d'origine vasculaire causé par un infarctus ou une hémorragie (figure 1).

Cette définition met en exergue l'existence d'une classification des AVC en deux types d'accidents. Il y a les accidents ischémiques qui sont la conséquence d'une oblitération d'un vaisseau sanguin (le plus souvent, une artère cérébrale). Toute la partie du système nerveux en aval de cette occlusion, fréquemment un thrombus, ne reçoit plus brutalement l'oxygène et le glucose indispensables à sa survie et à son fonctionnement. Lorsque l'arrêt du flux sanguin devient durable, cela entraîne des lésions irrémédiables entraînant la mort cellulaire et provoquant l'infarctus. Il en résulte une perte des fonctions cérébrales.

Figure 1 : AVC ischémique - hémorragique et leur imagerie par résonance magnétique (Institut du Cerveau, Hôpital Pitié-Salpêtrière- Paris, non daté)



La deuxième forme possible concerne les accidents hémorragiques. L'hémorragie cérébrale occasionne la formation d'un hématome qui comprime les structures cérébrales normales et les détruit ou les empêche de fonctionner correctement (Linglart, 2016).

D'un point de vue épidémiologique, on dénombre parmi les patients touchés par un AVC, 80 % sont d'origine ischémique et 20 % d'origine hémorragique. Les AVC sont la seconde cause de mortalité mondiale chez les adultes et l'une des dix premières causes de décès chez les enfants (Mallick et O'Callaghan, 2010). Contrairement à l'adulte où l'AVC ischémique prédomine, les taux d'AVC ischémiques et d'AVC hémorragiques sont à peu près égaux chez l'enfant. Les taux d'incidence signalés pour les AVC ischémiques varient de 0,2 à 7,9 pour 100 000 enfants par an et dans le cas des AVC hémorragiques, de 0,7 à 5,1 pour 100 000 enfants par an (Mallick et O'Callaghan, 2010).

En 2010, environ 16 millions de personnes ont été victimes d'un AVC dont 5,7 millions en sont décédées. Les projections pour 2030 s'élèvent à 23 millions (Yannick Béjot et al., 2009). L'AVC est qualifié de pandémie par l'OMS. Les trois-quarts d'entre-elles ont plus de 65 ans. Toutefois, on observe que les AVC progressent chez les plus jeunes, notamment grâce à l'amélioration des réanimations des nouveau-nés en détresse cérébrale et de l'avancée de l'imagerie médicale permettant le diagnostic de lésions cérébrales (Y. Béjot et al., 2009).

L'incidence des AVC néonataux (63/100 000 naissances vivantes par an) est plus élevée que celle constatée chez le nourrisson et pendant l'enfance (1,3 et 13/100 000 enfants par an) (Y. Béjot et al., 2009). Le risque diminue de façon significative après la période néonatale.

Concernant les AVC néonataux ischémiques, les causes les plus fréquentes sont des troubles de la coagulation provenant de la mère (diminution des protéines S et C activées avec une augmentation des facteurs V et VIII ainsi que du fibrinogène lors de la grossesse), des méningites bactériennes ou des traumatismes et des gestes invasifs. Par contre, les informations concernant les AVC néonataux hémorragiques ne sont pas suffisantes pour en déterminer des causes (Y. Béjot et al., 2009).

Habituellement, les nouveau-nés ne présentent pas de symptômes cliniques lors de la survenue d'un AVC. Contrairement à l'adulte, le problème passe fréquemment inaperçu dans un premier temps et n'est, dès lors, pas traité rapidement (Y. Béjot et al., 2009). En général, seul 15 % de ces petites victimes montrent moins de mouvements d'un seul côté de leur corps. Cette faiblesse unilatérale s'observe plus facilement chez les nourrissons plus âgés. Près de 70 % des enfants touchés par un AVC garderont des séquelles toute leur vie, plus ou moins importantes, plus ou moins handicapantes (handicap physique, familial et social) (Linglart, 2016). Leur nature dépend de la localisation et de la taille de l'AVC dans le cerveau. Il peut s'agir de problèmes de motricité, de troubles de la concentration, de crises d'épilepsie, ...

3.1.2. Qu'est-ce que l'épilepsie ?

L'épilepsie est une affection neurologique qui recouvre une famille de maladies dont le point commun est une prédisposition cérébrale à engendrer des crises épileptiques dites « non provoquées », c'est-à-dire spontanées, non expliquées par un facteur causal immédiat.

En 2005, par les résultats d'un groupe de travail de l'International League Against Epilepsy (ILAE), l'épilepsie trouve sa définition conceptuelle comme suit : « *L'épilepsie est un trouble cérébral caractérisé par une prédisposition durable à générer des crises épileptiques et par les conséquences neurologiques, cognitives, psychologiques et sociales de cette affection. La définition de l'épilepsie requiert la survenue d'au moins une crise épileptique.* » « *Une crise épileptique est la présence transitoire de signes et/ou symptômes dus à une activité neuronale excessive ou synchrone anormale dans le cerveau.* » (Fisher et al., 2014).

De ces concepts, des travaux ont été poursuivis par la communauté d'experts afin d'en formuler une définition opérationnelle à des fins de diagnostic clinique. C'est ainsi qu'en 2014 et en concordance avec les usages courants, l'ILAE s'est accordée sur des critères, en l'occurrence : l'épilepsie est une maladie cérébrale définie par la survenance d'un des trois événements suivants :

1. Apparition d'au moins deux crises non provoquées espacées dans un intervalle de plus de 24 heures ;
2. Apparition d'une crise non provoquée et une probabilité de survenue de crises ultérieures au cours des 10 années suivantes similaire au risque général de récurrence (au moins 60 %) observé après deux crises non provoquées ;
3. Diagnostic d'un syndrome épileptique.

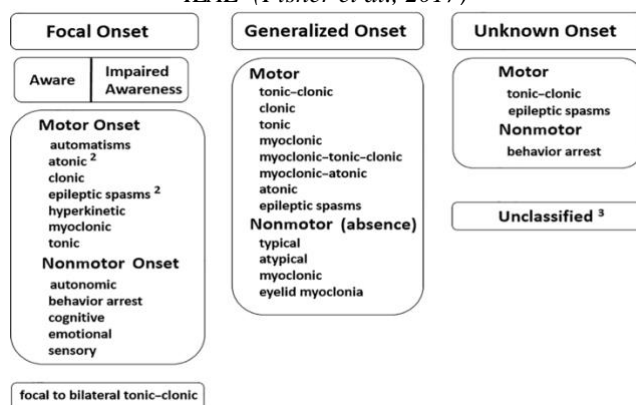
Ainsi, l'épilepsie peut aussi être considérée après une seule crise non provoquée chez les patients présentant d'autres facteurs associés à une forte probabilité d'abaissement permanent du seuil de crise et donc un seuil de récurrence élevé (Fisher et al., 2014).

3.1.3. Quels sont les différents types de crise d'épilepsie ?

Il n'existe pas de description univoque d'une crise épileptique. On peut distinguer schématiquement (figure 2) les crises focales, les crises généralisées et les crises inclassables (Fisher et al., 2017).

Les crises focales prennent naissance dans un secteur cortical limité. Elles se

Figure 2 : Classification des crises épilepsies selon ILAE (Fisher et al., 2017)



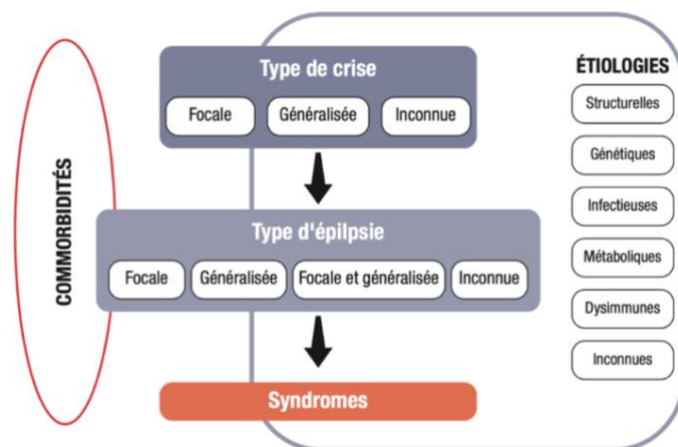
présentent sous des formes très diverses et en fonction des signes cliniques (troubles du langage, de la mémoire, moteurs, sensoriels ou sensitifs...), il pourra en être déduit la région corticale initialement concernée. Les crises focales peuvent s'étendre à l'ensemble du cortex et évoluer vers une généralisation (Fisher et al., 2017). Les crises généralisées surviennent lorsque la décharge neuronale touche les deux hémisphères cérébraux simultanément et se propage dans le cortex. Elles sont de plusieurs types tels que les crises tonico-cloniques et les absences. A ces deux grands types se rajoutent les crises atoniques, les crises toniques, les crises cloniques et les crises myocloniques. En ce qui concerne les crises inclassables, on y retrouve les crises où les signes cliniques sont insuffisants, d'origine inconnue et de sémiologie non typique.

3.2. Classification de l'épilepsie

La classification est l'outil clinique capital dans l'évaluation d'un patient présentant des crises d'épilepsie mais sa portée s'étend bien au-delà. En effet, elle intervient dans la recherche clinique et fondamentale et dans le développement de nouvelles thérapies. Par ailleurs, elle fournit un canevas afin de comprendre le(s) type(s) de crise que présente(nt) le patient ainsi que les facteurs déclencheurs potentiels. Elle informe également sur les risques de comorbidités et enfin, elle guide fréquemment quant au choix des thérapies antiépileptiques en vue d'une prise en charge optimale. Cette classification (figure 3) s'articule autour de 2 axes principaux : le type de crise et l'étiologie (Scheffer et al., 2017).

Le syndrome épileptique, troisième niveau de la classification, se caractérise par « *le groupement d'un certain nombre de symptômes et de signes apparaissant ensemble d'une manière constante et non fortuite* » (Scheffer et al., 2017).

Figure 3 : Classification de l'épilepsie selon L'ILAE (Scheffer et al. 2017)



Dès l'apparition de la première crise d'épilepsie, le médecin vise à déterminer l'étiologie de cette épilepsie. Au sein de cette classification, différents groupes étiologiques ont été reconnus en fonction des implications thérapeutiques potentielles. Souvent, la première démarche aidée par l'imagerie médicale (IRM) permet de diagnostiquer une

étiologie structurelle (comme par exemple, les AVC). Les 5 autres groupes sont d'ordre génétique, infectieux, métabolique et immunitaire ainsi que de causes inconnues. L'épilepsie d'un patient peut être classée dans plus d'une catégorie étiologique sans ordre hiérarchique (Scheffer et al., 2017). De plus, bon nombre d'épilepsies sont associées à des comorbidités comme les troubles d'apprentissage, des problèmes cognitifs et comportementaux. Ceux-ci sont très vastes.

3.3. Épidémiologie des épilepsies

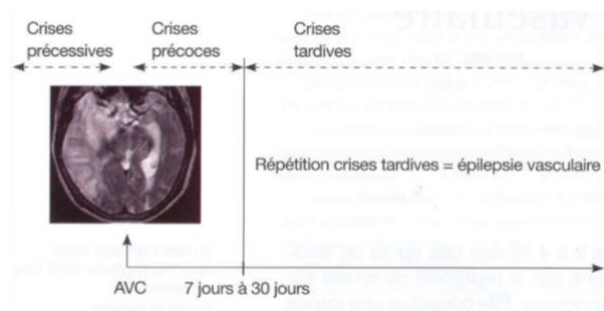
L'épilepsie frappe environ 50 millions de personnes à travers le monde. Une personne sur 150 est concernée (Aaberg et al., 2017), ce qui représente environ 100 000 personnes en Belgique (Boon et al., 2021). L'épilepsie engendre une perte estimée à 13 millions d'années de vie ajustées sur l'incapacité et constitue un peu plus de 0,5 % de la charge de morbidité mondiale (OMS, 2019).

Indépendamment du sexe, l'épilepsie présente une répartition bimodale dépendante de l'âge avec des pics chez les plus jeunes et chez les plus de 65 ans (Camfield et Camfield, 2015). Son incidence est de 48,9 pour 100 000 personnes dans les pays à revenu élevé (OMS, 2019). Chez les enfants, les patients de moins d'un an sont les plus touchés. Le pic se réduit progressivement, se stabilise à partir de l'adolescence et augmente à nouveau après 65 ans.

3.4. Épilepsie post-AVC

L'épilepsie vasculaire est une épilepsie focale symptomatique en rapport à une lésion cérébrale. L'incidence des crises varie entre 2 à 4 % dans les suites d'AVC ischémiques et peut atteindre jusqu'à 16 % dans les suites d'AVC hémorragiques (Holtkamp et al., 2017). L'apparition d'une crise unique suivant l'AVC est appelée crise précoce (3 à 6 % des patients) et celles qui surviennent au-delà de 7 jours post-AVC sont dites tardives (10 à 12 % des patients) (figure 4). Plus ces dernières sont éloignées de l'accident, plus cela constitue un facteur de risque pour une épilepsie qui devra être traitée par un antiépileptique.

Figure 4 : IRM et chronologie des crises après un AVC (Dupont, 2009)



En effet, une prévention primaire avec des médicaments antiépileptiques est difficile à mettre en place à cause des faibles taux d'incidence et de l'absence de prédicteurs de l'épilepsie (Rodríguez et al., 2018). Toutefois, après une crise post-AVC, le risque de récurrence est 70 % supérieur à la normale durant les 10 prochaines années. C'est ce risque qui définit l'initiation à un traitement médicamenteux dans la pratique clinique (Benninger et al., 2017).

3.5. Les traitements pharmacologiques

Les traitements sont basés sur le type d'épilepsie, généralisée ou focale. Ils sont la plupart du temps médicamenteux. Il existe de nombreux antiépileptiques qui réduisent le nombre et l'intensité des crises ou qui permettent de les contrôler de façon à améliorer la qualité de vie des patients. Ils n'agissent pas sur la cause de l'épilepsie. Environ 70 % des crises sont contrôlées par un traitement médicamenteux en mono ou polythérapie (Vallée, 2016). Pour les 30 % des cas restants, on parle d'épilepsie pharmaco-résistante ou réfractaire (Rosati et al., 2015).

De manière générale, les antiépileptiques ont quatre types différents de mécanisme d'action :

- Renforcer l'activité inhibitrice de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) : il va y avoir soit un effet direct avec des agonistes du récepteur GABA_A soit un effet indirect avec une augmentation des concentrations synaptiques en GABA ;
- Diminuer l'activité excitatrice du glutamate : il s'agit des antagonistes des récepteurs glutamatergiques ;
- Stabiliser la membrane neuronale en augmentant le seuil de dépolarisation par l'action sur deux types de canaux importants dans l'apparition des crises : les canaux sodiques et les canaux calciques ;
- Liaison à la protéine 2A vésiculaire présynaptique qui semble être impliquée dans la fusion vésiculaire et l'excrétion cellulaire des neurotransmetteurs.

3.6. La résolution de l'épilepsie

Reprenant les résultats de nombreuses études, l'ILAE a intégré dans sa définition la fin possible de l'épilepsie comme suit : « *l'épilepsie est considérée comme étant résolue chez les patients qui présenteraient un syndrome épileptique âge-dépendant et ont désormais dépassé l'âge correspondant et chez ceux qui n'ont pas eu de crise au cours des 10 dernières années sans avoir pris d'antiépileptique depuis au moins 5 ans* » (Fisher et al., 2014).

III. Comparaison des traitements entre les générations d'antiépileptiques

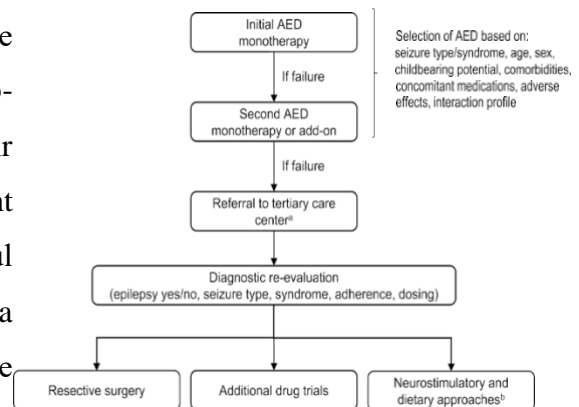
1. La prise en charge de l'épilepsie

La grande majorité des patients diagnostiqués épileptiques sont traités par des médicaments. Il en existe, actuellement, plus d'une vingtaine sur le marché belge. Durant ces trente dernières années, ce nombre est en augmentation grâce aux évolutions en neuroscience et aux développements de nouvelles techniques. La mise sur le marché de molécules dites de nouvelle génération a ouvert la porte à des avancées significatives dans la prise en charge des patients comme, l'adaptation du traitement à leurs besoins très spécifiques (Vallée, 2016).

Le choix d'une médication via un antiépileptique est essentiellement aiguillé par le type de crise que le patient présente. Il doit prendre en compte son âge, son sexe, son potentiel de procréation, son mode de vie, mais également intégrer les comorbidités, les médicaments concomitants ainsi que d'éventuels effets indésirables et interactions médicamenteuses.

La figure 5, ci-contre, résume les recommandations à suivre pour un traitement de l'épilepsie. En général, la prise en charge comporte un traitement aigu des crises convulsives tonico-cloniques et un traitement chronique pour prévenir l'apparition de crises potentielles. Le traitement chronique débute par la mise en place d'un seul antiépileptique avec, si besoin, une adaptation de la posologie. Lorsqu'il est avéré que la monothérapie échoue alors un traitement combinant plusieurs

Figure 5 : Prise en charge de l'épilepsie selon les recommandations belges (Boon et al. 2021)



antiépileptiques est envisagé avant toutes autres alternatives : chirurgie, neurostimulation, approches diététiques, ... (Boon et al., 2021). Ces recommandations restent générales. Pour ce qui concerne la population pédiatrique ayant subi un AVC, les crises sont d'origine focale avec la faculté de se généraliser, le choix de l'antiépileptique se tournera vers des molécules à spectre étroit. Quant à celles à spectres larges, elles sont indiquées pour les épilepsies généralisées et focales.

En Belgique, les différents traitements enregistrés et remboursés pour la monothérapie des crises focales chez les adultes et les enfants sont en premier choix : la carbamazépine (CBZ), la lamotrigine (LTG), le lévétiracétam (LEV) et l'oxcarbazépine (OXC), tandis que le topiramate (TPM) et le valproate (AVP) sont à considérer plutôt comme des alternatives les plus appropriées en second choix (Boon et al., 2021).

2. Les différentes générations d'antiépileptiques

Depuis 1990, la pharmacopée antiépileptique s'est enrichie de nouvelles molécules regroupées en génération sur base d'une classification purement chronologique (tableau 1) (Vallée, 2016).

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 1 : Classification chronologique des différents antiépileptiques selon leur génération (Vallée, 2016)

Le choix de la molécule thérapeutique est une tâche relativement complexe, le demeure quelle que soit la génération d'antiépileptiques et l'est davantage pour une population pédiatrique.

En effet, en règle générale, le premier choix d'un traitement antiépileptique se tourne vers la molécule qui possède le plus haut niveau de preuve d'efficacité au sein des différentes études.

Cependant, il n'existe, actuellement, pas d'évidence scientifique pour recommander un antiépileptique plutôt qu'un autre lors d'épilepsie focale d'étiologie structurale. C'est ainsi que lorsqu'on est en présence de ce type de crise post-AVC, un traitement pharmacologique est généralement prescrit sans qu'aucune recommandation spécifique n'ait été faite jusqu'à présent (Benninger et al., 2017). C'est l'une des raisons de l'importance des expérimentations de nouvelles molécules car plus la recherche en proposera avec un mécanisme d'action précis,

plus il sera possible d'atténuer les effets indésirables potentiels et d'indiquer certains traitements à des syndromes spécifiques.

3. Profil pharmacologique de différents antiépileptiques

Il est intéressant de pouvoir comparer plusieurs molécules appartenant à des générations différentes. En se référant aux traitements les plus couramment prescrits lors de crises focales (CBZ, AVP, LTG, LEV), il est possible d'établir des éléments de comparaison entre les quatre molécules (Tableau 2).

	carbamazépine	valproate	lamotrigine	lévétiracétam
Nom commercial	Tegretol®	Depakine®	Lamictal®	Keppra®
Indication(s)	En monothérapie pour des crises focales ou des crises tonico-cloniques	En monothérapie pour les crises généralisées primaires et épilepsies focales bénignes	En monothérapie pour des crises focales ou des crises tonico-cloniques	En monothérapie les crises focales, les crises myocloniques et les crises tonico-cloniques
Mécanismes d'action	Mécanisme encore incertain : inhibiteur des canaux sodiques voltage-dépendants	1. Inhibition de la GABA transaminase 2. Antagoniste du glutamate 3. Inhibiteur des canaux sodiques voltages dépendant	Inhibiteur des canaux sodiques voltage-dépendant	Mécanisme encore incertain : liaison à la protéine vésiculeuse présynaptique A2
Temps d'absorption	Tmax après 6 heures	Tmax après 4 heures	Tmax après 1 à 3 heures	Tmax 1 à 2 heures
Biodisponibilité	75 à 85 %	90 %	95 %	< 95 %
Liaison aux protéines	75 à 80%	80 à 90 %	55%	< 10%
Métabolisation	Principalement hépatique via les CYP (3A4, 2C8, 3A5, 2B6) et UGT (2B7)	Principalement hépatique via glucuro-conjugaison via UGT (1A6, 1A9, 2B7)	Principalement hépatique via glucuro-conjugaison par UGT (1A4, 1A1, 2B7)	Principalement peu métabolisé mais aussi hydrolyse via une enzyme estérase de type B du sang total
Temps de demi-vie	35 à 40 heures	13 à 19 heures	15 à 35 heures	6 à 8 heures

Tableau 2 : Comparaison pharmacologique des antiépileptiques recommandés dans l'épilepsie avec des crises focales (CBIP,2020), (CBIP,2020), (CBIP,2020), (CBIP,2020).

4. Comparaison pharmacologique de ces profils

La thérapie via des antiépileptiques s'appréhendant comme des traitements à vie, il est opportun d'en connaître le profil pharmacologique et les interactions médicamenteuses potentielles. En

effet, le patient peut être amené à prendre plusieurs antiépileptiques mais également d'autres médicaments liés à la maladie sous-jacente de l'épilepsie ou non.

La plupart des antiépileptiques d'ancienne génération sont loin d'être « idéaux ». Parmi ceux sélectionnés ci-dessus, la CBZ et l'AVP présentent une cinétique non linéaire ce qui implique une adaptation de leur posologie plus complexe que celle du lévétiracétam (Perucca et al., 2003).

Quant au LEV et à la LTG, ils ne sont pas des inducteurs ou des inhibiteurs des enzymes impliquées dans la métabolisation. En effet, la nouvelle génération n'est, en général, pas ou peu métabolisée par la voie hépatique lors de leur élimination. Ceux-ci sont excrétés par voie rénale et se retrouvent principalement dans les urines. Par conséquent, le processus impliqué n'est pas dépendant des cytochromes P450 (CYP) ou des UDP-glucuronosyltransférases (UGT). Ceci diffère d'anciens antiépileptiques comme la CBZ, puissant inducteur de différents CYP ou l'AVP, un de ses inhibiteurs. D'ailleurs, une étude observationnelle prospective a suggéré que, par sa propriété d'inducteur, la CBZ, lorsqu'elle est assignée en monothérapie chez les enfants, est associée à une diminution significative ($p = 0,03$) du taux sérique de thyroxine libre (fT4). La valeur initiale de 1,15 ng/dl est descendue à 1,00 ng/dl après 6 mois et à 0,98 ng/dl après 1 an (Nishiyama et al., 2019). Pendant les 3 premières années de vie, ces hormones thyroïdiennes jouent un rôle primordial dans le développement cérébral et la myélinisation des neurones. Par conséquent, toute anomalie thyroïdienne avérée peut entraîner des troubles cognitifs tels que des altérations de la mémoire à long terme (Ilija et al., 2022). Cependant, cette hypothèse est, de nos jours, insuffisamment corroborée.

Selon une méta-analyse (Zhang et al., 2016), l'AVP, possédant des propriétés d'inhibiteur, est également associé à une concentration T4 faible. A contrario, l'étude a démontré qu'une monothérapie avec le LEV n'engendre pas ou rarement une telle altération des taux d'hormones thyroïdiennes. Les valeurs initiales de thyroxine libre étant de 1,20 ng/dl atteignent 1,17 ng/dl après un mois et 1,18 ng/dl après 6 mois. Il en ressort que ce dernier pourrait présenter des avantages par rapport à la monothérapie par la CBZ et l'AVP chez les jeunes patients (Nishiyama et al., 2019).

Par ailleurs, il arrive que des patients doivent concilier plusieurs antiépileptiques dans leur traitement de l'épilepsie. Cependant, malgré les propriétés inhibitrices et inductrices de

l'ancienne génération, ce sont les antiépileptiques de la deuxième qui recensent le plus d'interactions entre eux. Par exemple, selon la méta-analyse de Patsalos, et al., il a été dénombré 17 interactions pharmacocinétiques pour la LTG. Par sa sensibilité aux effets sur la métabolisation hépatique, il a fallu revoir les schémas posologiques lorsque la molécule était en association avec l'AVP (diminution la clairance de la LTG de 20 % à 60 % selon les différentes études) ou la CBZ (augmentation de la clairance de la LTG de 38 %). De plus, lorsque la LTG est associée avec le LEV, ce dernier voit sa concentration diminuée de 14 %. Quant au LEV, il est impliqué dans moins d'interactions entre antiépileptiques et il a été observé une clairance augmentée de 30 % lors d'une co-administration avec le CBZ (Patsalos, 2013).
(Voir les annexes 1 et 2)

De ces constats, on pourrait être amené à considérer que les molécules de dernière génération soient la nouvelle marche à suivre dans la gestion des crises focales en monothérapie. Toutefois, l'efficacité d'un traitement est, certes, principalement influencée par l'efficacité de l'antiépileptique mais également par sa tolérance. Celle-ci est mesurée par un taux de rétention qui correspond au pourcentage de patients qui reçoivent un médicament au début de la thérapie sont toujours sous traitement après X mois.

Des études comparatives ont analysé l'efficacité en monothérapie de la LTG, de l'AVP et de la CBZ. Il en ressort très clairement que la CBZ et l'AVP engendrent davantage de potentiels effets indésirables et ont des taux de rétention plus faibles que la LTG (figure 6) (Steinhoff et al., 2005). Cependant, d'autres résultats relatifs au temps avant l'apparition de la première crise (figure 7) suggèrent que la CBZ pourrait être supérieure en termes de contrôle des crises que la LTG. Les taux de rémission des crises étaient de 63,0 %, 77,0 % et 83,6 % pour CBZ, AVP et LTG (Nevitt et al., 2018), (Zeng et al., 2015).

Par ailleurs, comme mentionné ci-avant, l'âge impacte le choix du traitement à mettre en place.

Figure 6 : Taux de rétentions selon Kaplan-Meier pour les différents antiépileptiques (Zeng et al.2015)

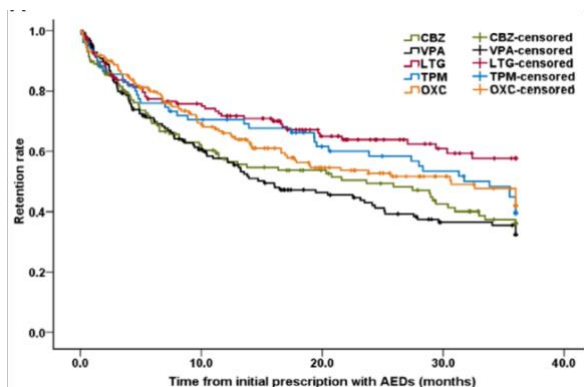
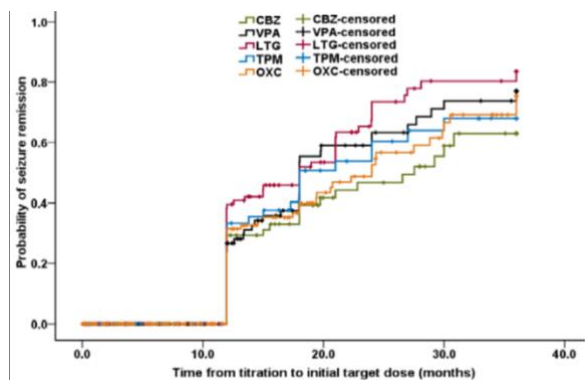


Figure 7 : Temps de rémission des crises selon l'antiépileptique choisi en traitement selon Kaplan-Meier (Zeng et al. 2015)



C'est ainsi que, d'après les recommandations belges relatives aux restrictions, le LEV n'est pas autorisé en monothérapie chez les enfants de moins de 16 ans et la LTG, avant l'âge de 12 ans ou plus. De plus, la clairance apparente du LEV est augmentée de 60 % chez les jeunes enfants (Johannessen et al., 2012).

En guise de conclusion, des nombreuses études constatent que la CBZ et l'AVP se sont avérés être efficaces et cela depuis plus de 50 ans. De plus, il est manifestement apparu que la CBZ et la LTG sont les antiépileptiques les plus utilisés pour traiter l'épilepsie focale nouvellement diagnostiquée sans pour autant avoir démontré la supériorité de la nouvelle molécule par rapport à l'ancienne. Ensuite, il est avéré que la LEV a le profil pharmacocinétique plus favorable et que la LTG reste la mieux tolérée (Perucca et al., 2020), (Campos et al., 2016). Enfin, la rareté des données chez les enfants est largement dépeinte au sein de cette partie qui met en évidence la nécessité de recourir à davantage d'études comparatives avec des critères d'inclusion plus fiables et des suivis appropriés afin de combler les déficiences (Rosati et al., 2018).

IV. Impacts des antiépileptiques sur les fonctions cognitives

1. Les fonctions cognitives : généralités

En tant que fonctions supérieures du cerveau, les fonctions cognitives englobent différents domaines tels que :

- **La mémoire** qui permet de capter, de conserver et de restituer des informations. Il existe plusieurs types de mémoire qui varient en fonction du laps de temps de stockage : la mémoire sensorielle (quelques secondes), la mémoire à court-terme (quelques minutes) et la mémoire à long-terme.
- **L'attention** qui sert à sélectionner une information et à la conserver dans la conscience.
- **Les fonctions exécutives** qui interviennent dans l'organisation et la gestion des comportements face à une situation nouvelle. Elles comprennent trois processus essentiels : l'inhibition, la flexibilité et la planification.
- **Le langage** qui donne lieu à la communication via l'expression orale et qui implique le processus de compréhension linguistique.
- **Les fonctions visuo-spatiales** qui comprennent l'orientation dans l'espace, la perception des objets dans l'environnement ainsi que leur organisation visuelle cohérente.

Quant à la cognition, elle désigne le processus par lequel des informations acquises sont traitées et transformées en connaissances en vue de les mobiliser dans des activités, des comportements ou des fonctionnements (Bruce Hermann et al., 2010).

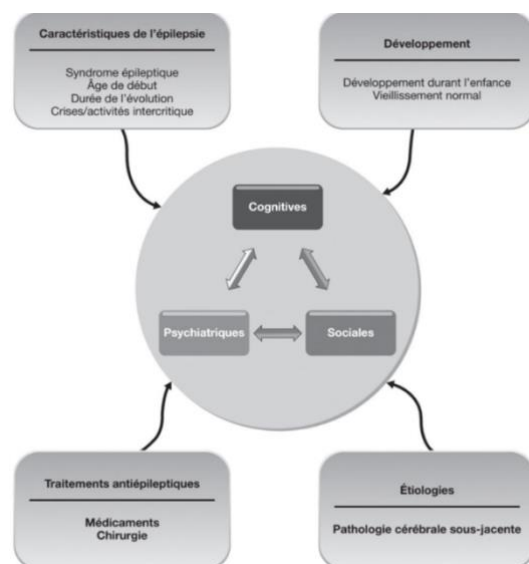
2. Les fonctions cognitives dans l'épilepsie

Par sa définition conceptuelle adoptée par ILAE, l'épilepsie est en lien direct avec ses conséquences sur les fonctions cognitives (Hamed, 2009). Ces comorbidités ont été longtemps considérées comme secondaires ou causées par celle-ci. Cette vision unidirectionnelle a quelque peu été ébranlée, notamment par une étude montrant que 70 % des patients adultes souffrant d'une épilepsie nouvellement diagnostiquée présentaient au moins un déficit cognitif avéré avant la mise en place d'un traitement antiépileptique (Witt et Helmstaedter, 2012). A ce jour, il n'existe aucune preuve que l'activité épileptique et l'apparition de crises seules ont la capacité d'entraîner un déclin cognitif irréversible et permanent (Helmstaedter et Witt, 2017).

2.1. Déficits cognitifs et épilepsie : une approche multifactorielle

Les troubles cognitifs ne doivent, dès lors, pas être considérés comme uniquement un effet indésirable du traitement ou de la maladie mais résultant d'un complexe de facteurs coexistant et interagissant autour du patient. En effet, il existe des relations multifactorielles tri-directionnelles entre les fonctions cognitives, l'aspect psychiatrique et le schéma social de l'individu (Brissart, 2018). A cela s'ajoute une panoplie d'autres composantes interactives telles que : le développement de l'enfant ou le vieillissement cérébral chez l'adulte, l'étiologie, les caractéristiques de l'épilepsie et son traitement, etc (figure 8).

Figure 8 : Approche multifactorielle des troubles des fonctions cognitives (Brissart, 2018)



La pondération de chacun de ces facteurs est variable selon le patient et doit être déterminée individuellement (B. Hermann 2006). Il est donc nécessaire d'effectuer une évaluation diagnostique objective la plus précise possible via, notamment, des bilans neuropsychologiques (Brissart, 2018).

3. Les fonctions cognitives après un AVC pendant l'enfance

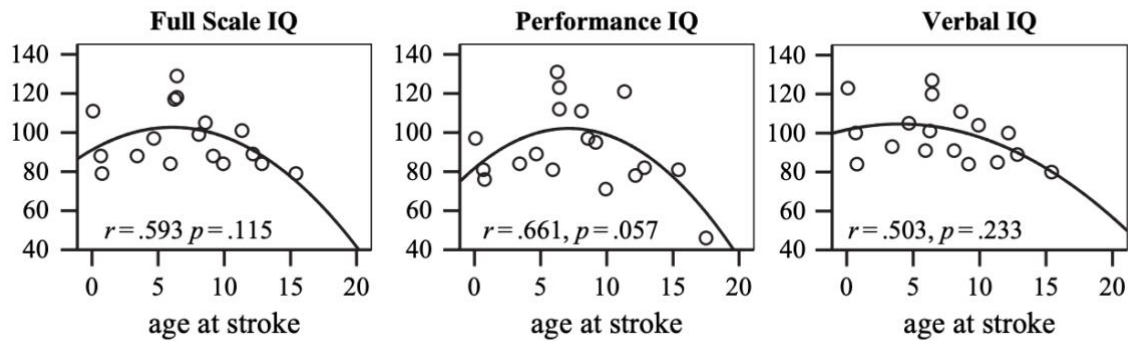
En ce qui concerne un des focus de ce mémoire, en l'occurrence les AVC éprouvés durant l'enfance, la littérature analysant leurs répercussions sur les fonctions cognitives, le comportement et la qualité de vie, est à ce jour encore timidement prolix. Il est vrai que le nombre de cas est assez restreint. Parmi les différents travaux de recherche, il est intéressant d'étayer quelque peu ce sujet par quelques avancées.

Une première recherche reprend l'étude rétrospective des dossiers médicaux (Everts et al., 2008) de 21 enfants, ayant fait un AVC durant leurs 18 premières années, auxquels il a été soumis une batterie de tests cognitifs en guise d'évaluation. Les résultats révèlent que le quotient intellectuel (QI) global moyen de ce groupe (QI = 96,47) se situait dans l'intervalle normal mais légèrement en dessous de la population saine (QI = 100 avec un écart-type de 15), dont 4 présentant une épilepsie et des valeurs plus faibles (entre 77 et 89,2). Il a été observé que les patients souffrant d'un AVC accusent plus de déficits cognitifs divers par rapport à la population en bonne santé : vitesse de traitement ($p = 0,006$), mémoire auditive à court terme ($p=0,002$), compétences arithmétiques ($p = 0,007$), compétences visuo-spatiales ($p = 0,042$) et attention (vigilance ($p = 0,002$) et attention partagée ($p = 0,028$)).

De plus, le QI verbal était meilleur que le QI de performance de façon significative. Il a été démontré que quel que soit le versant hémisphérique touché, les fonctions visuo-spatiales étaient souvent plus réduites que les fonctions verbales. Ceci pourrait indiquer que, dans le processus de récupération après une lésion cérébrale, il y ait une supériorité fonctionnelle des compétences verbales par rapport aux compétences visuo-spatiales et que les séquelles cognitives ne soient pas révélatrices de la latéralisation, ni de la localisation du foyer lésionnel.

Enfin, l'âge au moment de l'AVC semble être le seul facteur déterminant influençant les résultats cognitifs. En effet, une lésion survenue au milieu de l'enfance (5 à 10 ans) a entraîné de meilleurs résultats cognitifs, notamment pour le QI de performance (figure 9), qu'une lésion intervenue au tout début (0 à 5 ans) ou à la fin de l'enfance (10 à 18 ans) (Everts et al., 2008), (Abgottspon et al., 2021).

Figure 9 : Courbes d'estimation (régression quadratique) des scores obtenus au test de WISC-III, l'indicateur pour les capacités intellectuelles, selon l'âge de l'AVC (Everts et al. 2008)



Un second article (Ballantyne et al., 2008) met en exergue les résultats d'une étude longitudinale de 20 ans qui, partant du fait que les compétences intellectuelles et linguistiques peuvent se situer dans la fourchette normale chez les enfants après un AVC périnatal ischémique unilatéral, établissent que la grande plasticité d'un cerveau permet une réorganisation fonctionnelle cérébrale demeurant stable au cours de son développement dans le temps. Jusque-là, les questions soulevées quant au fait de savoir si ces compétences pouvaient subsister au même degré jusqu'à la maturité cérébrale débouchaient sur de nombreuses incohérences et contradictions essentiellement expliquées par des facteurs liés à la robustesse scientifique des études. Dans la littérature, deux hypothèses concurrentes persistaient, à savoir :

- Soit les fonctions cognitives sont stables dans le temps ;
- Soit la cognition peut décliner en raison de la croissance des demandes de tâches dans un cerveau compromis.

Compte tenu de la rareté des cas d'AVC ischémique périnatal et de la disponibilité des sujets, cette recherche a été construite sur une méthodologie solide (lésions documentées par des IRM ou tomodynamomètre, population témoin,...) et réalisée via des tests standardisés (intelligence avec WISC-R, académique avec WRAT-R, linguistique CELF-R et PPVT-R, QI avec WPPSI) effectués à deux moments différents (étude 1 : sur un intervalle d'un an et étude 2 : sur un intervalle de 20 ans) auprès d'une population de 29 enfants et de 38 participants témoins.

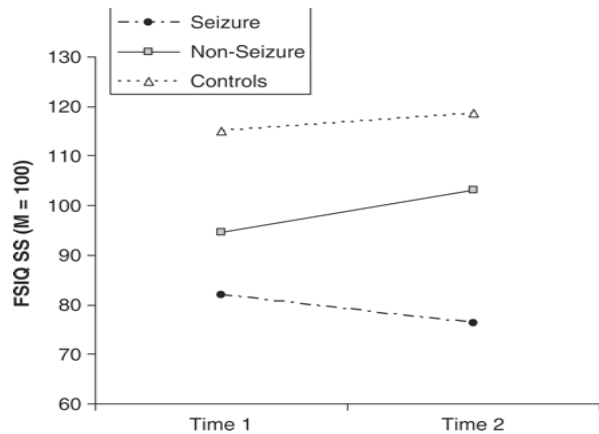
Cette étude a conduit à des conclusions intéressantes :

- Dans un cerveau en développement ayant subi des dommages focaux précoces, il a été démontré l'existence d'une plasticité continue suffisante pour entraîner la stabilité des fonctions cognitives au cours du temps voire leur amélioration ($p = 0,028$) dans certains cas (langage expressif ($p = 0,012$)). Bien qu'étant d'un niveau inférieur à celui des témoins

sains, ce dernier est capable de compenser une blessure précoce et de maintenir un rythme de développement constant.

- Lors d'un AVC durant la petite enfance, il a pu être constaté qu'il n'y a pas de différence de performances cognitives en fonction du côté hémisphérique de la lésion, ni en fonction de la taille de la lésion et cela contrairement à l'AVC chez l'adulte.
- La présence ($p = 0,037$) ou l'absence ($p = 0,009$) de crises épileptiques est un facteur important par rapport au groupe contrôle. Celles-ci limitent la plasticité de sorte qu'il apparaît clairement que, d'une part, les mesures intellectuelles et linguistiques accusent des performances significativement inférieures et que, d'autre part, le cours du développement cognitif est considérablement modifié (figure 10).
- En ce qui concerne les différences observées entre les groupes épileptiques et non épileptiques, l'étude n'a pu mettre en avant avec certitude si celles-ci sont le résultat des crises ou des antiépileptiques. En effet, certains de ces enfants ne prenaient pas de médicaments au moment du test. Parmi ceux qui étaient sous traitement, la majorité n'avait pas une médication constante et prenait l'un des nouveaux antiépileptiques ayant peu de complication cognitive signalée. Dès lors, l'étude suggère que les différences notées sont plus probablement liées à l'épilepsie qu'aux antiépileptiques utilisés.

Figure 10 : Temps moyen 1 et temps moyen 2 pour les groupes avec crises, sans-crisés et témoin (Ballantyne et al. 2018)



4. Les fonctions cognitives et les médicaments antiépileptiques

Comme déjà évoqué, les antiépileptiques réduisent l'excitabilité neuronale. Par conséquent, ils peuvent altérer les fonctions cognitives et devenir ainsi une composante principale dans la survenance de troubles potentiels (Brissart, 2018). Toutefois, leurs impacts sur le comportement des patients sont généralement inférieurs à ceux induits par les crises. Il n'en demeure pas moins que la compréhension de leurs effets indésirables sur la cognition est importante afin d'évaluer au mieux le rapport risque-bénéfice que ces thérapies spécifiques peuvent avoir. Il est encore difficile de préciser avec exactitude leur participation dans l'apparition des troubles cognitifs. (Lasoń, Chlebicka, et Rejdak, 2013).

4.1. Les effets négatifs des antiépileptiques sur la cognition

De façon générale, les effets néfastes des antiépileptiques peuvent être examinés en fonction de leurs mécanismes d'action. Pour rappel, ceux-ci consistent en :

- Au blocage des canaux sodiques : Par cet effet entravant, il s'en suit une interruption lors de la libération de neurotransmetteurs, notamment celle des excitateurs comme le glutamate.
- A l'augmentation de l'activité des récepteurs GABA : Par son activité inhibitrice, le système GABAergique met en place un niveau d'inhibition de fond et réduit l'excitabilité neuronale. Les molécules peuvent agir de deux façons : D'une part, la modulation allostérique des récepteurs GABA_A via une liaison directe sur ceux-ci. Par conséquent, le niveau de neurotransmission inhibitrice GABAergique augmente ainsi que le potentiel post-synaptique inhibiteur. D'autre part, la modulation indirecte en améliorant la synthèse et/ou en diminuant la recapture du GABA, notamment en inhibant la GABA transaminase.
- A la baisse de l'excitation neuronale régie par le glutamate : Par exemple, avec un antagoniste des récepteurs glutamatergiques : acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA) ou acide aminométhylphosphonique (AMPA) post-synaptique (Hamed, 2009).

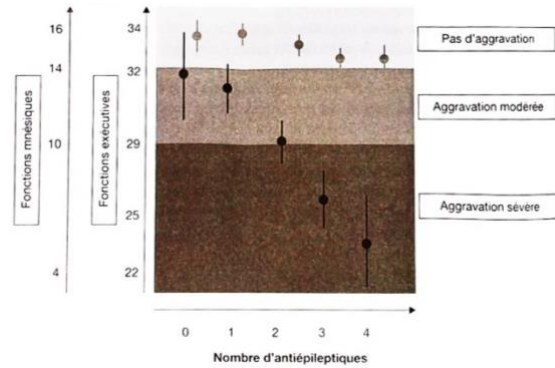
Les conséquences dommageables du système GABAergique seraient plus importantes que celles provoquées par un antiépileptique agissant sur les canaux sodiques. Toutefois, une modulation indirecte du récepteur GABA aurait un effet moindre sur la cognition que lors d'une stimulation directe (Hamed 2009). Il a été postulé qu'un ralentissement mental, des troubles de la mémoire à court terme et un dysfonctionnement du langage seraient dus à l'augmentation de l'activité GABAergique dans le cortex préfrontal. En effet, l'IRM a confirmé que l'administration de TPM, une molécule augmentant les concentrations corticales de GABA, perturbe bien le traitement de l'information dans le cortex préfrontal. A l'aide du test de Stroop (test évaluant les fonctions préfrontales), l'étude a permis de montrer que les patients sous TPM présentent une activité corticale perturbée et un schéma d'activation plus hétérogène par rapport aux individus sains où les zones cérébrales (préfrontales et cingulaire antérieur) sont sélectivement activées (Aldenkamp & Bodde, 2005). **(Voir annexes 3 et 4)**

4.2. Les effets positifs des antiépileptiques sur la cognition

Ces effets seraient essentiellement liés à la réduction de l'activité épileptique ainsi qu'à la modulation des neurotransmetteurs. En effet, des dommages neuronaux peuvent survenir lorsqu'il y a un excès de Ca^{2+} lors d'une trop grande sollicitation du récepteur glutamatergique NMDA post-synaptique (excitotoxicité). Cela se produit quand des concentrations de glutamate sont élevées

(Hamed, 2009). Enfin, il est constaté que les effets secondaires sont généralement plus modestes dans le cadre d'une prise en charge en monothérapie et lorsque les taux sanguins d'antiépileptiques se situent dans les plages thérapeutiques standard (Bromley et al., 2011). Par contre, les personnes suivies en polythérapie avec un haut dosage et un taux sérique élevé rencontrent davantage d'effets indésirables contributeurs de troubles cognitifs, en particulier sur les fonctions exécutives et dans, une moindre mesure, sur les fonctions mnésiques (figure 11) (Witt, Elger, et Helmstaedter, 2015), (Brissart, 2018).

Figure 11 : Evolution des fonctions exécutives et mnésiques selon le nombre d'antiépileptiques administrés (Witt et al. 2015) (Brissart. 2018)



4.3. Fiches cognitives de certains antiépileptiques

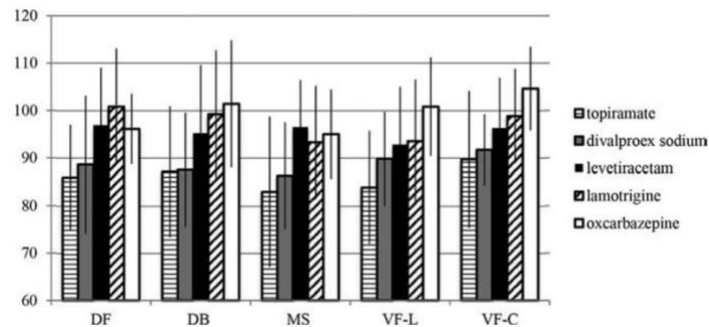
Bien que cela soit encore relativement compliqué, imprécis et non constant, il est essentiel d'évaluer pour chaque molécule son risque cognitif (Brissart, 2018). Des fiches cognitives vont être réalisées en prenant compte les résultats d'études portant sur l'impact cognitif des antiépileptiques sélectionnés chez l'enfant et, dans la mesure du possible, lors d'épilepsie partielle exclusivement (Besag et Vasey, 2021). **(Voir annexe 5)**

4.3.1. L'acide valproïque

Les preuves de l'impact cognitif de l'AVP proviennent en grande partie de comparaisons avec d'autres antiépileptiques. L'une d'entre elles (Burns et al., 2018) a été réalisée à partir d'un échantillon de 98 enfants souffrant d'épilepsie partielle dont les crises ont été maîtrisées par une monothérapie oxcarbazépine (OXC), LEV, LTG, AVP ou TPM. Il a été mis en évidence (figure 12) que ces deux derniers traitements étaient associés à un risque généralement plus

élevé de troubles cognitifs par rapport aux autres molécules. D'une part, la fluidité verbale était significativement plus faible pour les enfants prenant du AVP que pour ceux prenant de la LTG ($p = 0,009$) ou de la OXC ($p = 0,008$). D'autre part, les scores p la mémoire de travail étaient significativement inférieurs à ceux des enfants prenant de la LTG ($p = 0,033$) ou de la OXC ($p = 0,030$).

Figure 12 : Moyennes des scores et les écarts-types pour les tests standardisés de chaque antiépileptique : la mémoire de travail est représentée par les tests Digit Span Forward (DF) et Digit Span Backward (DB) et la fluidité verbale par le test Verbal Category Fluency (VF-C) (Burns et al. 2018)



L'action modeste du AVP sur la cognition est impartie à différents mécanismes, comme la modulation indirecte des neurotransmissions GABA, une réduction des décharges neuronales répétitives via le blocage des canaux Na^+ voltage-dépendants et une amélioration des réponses hyperpolarisantes régies par les récepteurs GABA_A qui inhibent l'activation des récepteurs NMDA d'une manière liée à la dose (Hamed, 2009).

Comme évoqué précédemment lors de l'étude de cohorte prospective comparative regroupant 654 patients adultes atteints d'épilepsie focale sous monothérapie pendant 8 ans (Zeng et al., 2015), les taux de rétention du AVP étaient de 32,4 % après 3 ans et les taux de rémission des crises étaient de 77,0 %. L'incidence des effets indésirables du AVP après 2 mois était similaire à celle des autres antiépileptiques. Par contre, le taux de contrôle des crises était inférieur, ce qui la rendait significativement inférieure à celle d'autres médicaments (AVP vs CBZ/LTG avec $p < 0,01$ et AVP vs TPM/OXC avec $p < 0,05$).

L'AVP semble exercer peu d'interaction sur les fonctions cognitives, néanmoins, des régressions sur la mémoire, les fonctions exécutives et le langage sont observées.

4.3.2. La carbamazépine

Comme pour l'AVP, les preuves de l'effet de la CBZ sur les capacités cognitives au sein de la population pédiatrique proviennent principalement d'études comparatives randomisées avec d'autres antiépileptiques (Besag et Vasey, 2021).

Plus récemment, un essai prospectif, multicentrique de 52 semaines chez 121 enfants atteints d'épilepsie focale a comparé la CBZ au LEV (Jung et al., 2015). Il a mis en lumière qu'il n'y avait aucun changement significatif dans les scores moyens de l'échelle d'intelligence de Wechsler (évaluateur du QI à grande échelle avec $p = 0,61$, du QI verbal avec $p = 0,94$ et du QI de performance avec $p = 0,22$) entre les deux groupes de traitement. Le groupe traité par CBZ a montré une meilleure amélioration du score de la dépression par rapport au groupe traité par LEV après la fin de la période de traitement ($p = 0,027$). Toutefois, une étude comparative, multicentrique et randomisée entre la CBZ et la LTG en monothérapie chez 84 patients mineurs (Eun et al., 2012) a rapporté une augmentation significative du QI de performance après 32 semaines ($p < 0,05$). Le QI à grande échelle et le QI verbal n'ont pas été rapportés comme significativement différents par rapport aux deux groupes. A l'entame de l'étude de Jung et al., des fréquences moyennes de 3,50 crises (CBZ) et de 3,12 crises (LEV) ont été enregistrées pour atteindre des valeurs de 0,15 (CBZ) et de 0,09 (LEV). Les pourcentages moyens de réduction des crises étaient 97,1 % pour CBZ et de 95,7 % pour LEV ($p = 0,686$). Les taux d'abandon rapportés étaient de 34,4 % dans le groupe CBZ et de 26,3 % dans le groupe LEV. Bien que le nombre d'abandons n'ait pas différé grandement ($p = 0,430$), les patients du groupe CBZ étaient plus susceptibles d'abandonner, principalement en raison d'une perte de suivi. En effet, l'incidence des effets indésirables n'était pas significativement différente entre les deux groupes, bien que le taux d'effet soit légèrement plus grand pour la CBZ (46,9 % ; notamment de la somnolence et des éruptions cutanées) que pour le LEV (33,3 % ; anxiété).

De plus, une autre étude observationnelle rétrospective (Operto et al., 2020) rassemblant 172 enfants épileptiques, âgés de 6 à 18 ans et prenant une monothérapie de LEV, AVP, ethosuximide, OXC ou de CBZ (avec un bon contrôle de crises : réduction ≥ 75 %) depuis janvier 2014 à avril 2019, a été réalisée. L'EpiTrack Junior (outil de dépistage des fonctions exécutives particulièrement sensible aux effets médicamenteux) a été le test neuropsychologique standardisé qui a été utilisé à son début. Les scores moyens de l'EpiTrack Junior ont confirmé une altération légère (26,2 % : score entre 29 et 31 points) ou une atteinte significative (49,4 % : score < 28 points) existante mais sans différence significative entre les sous-groupes de traitements. Les analyses post-hoc ont révélé que la moyenne des résultats obtenus sur les patients sous CBZ a diminué de manière statistiquement significative après 9 mois (T3) ($p = 0,039$; avec une détérioration de 43 % et une moyenne de l'EpiTrack de 27,21 (T0) passant à 25,62 (T3)).

Les effets cognitifs de la CBZ sur les enfants sont variables selon les études. Il apparaît néanmoins que le QI global semble peu affecté bien que des interrogations persistent. Cependant, cette molécule fait l'objet d'effets délétères probables sur les fonctions exécutives.

4.3.3. La lamotrigine

Dans la plupart des recherches, la LTG présente l'un des meilleurs profils ne consignant pas ou peu de déficit cognitif observé chez des patients épileptiques adultes. Quant aux données pour les enfants, elles ne permettent pas de s'accorder autour d'effets cognitifs communs (Brissart, 2018).

Dans une étude croisée randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo, 61 enfants atteints d'épilepsie (focale ou généralisée) légère ou bien contrôlée (Pressler et al., 2006) recevaient un traitement d'appoint de LTG suivi d'un placebo ou inversement. Un facteur de confusion, à savoir l'amélioration du contrôle des crises lors d'une administration de traitement, a été évité lors de l'étude comprenant des patients avec ce statut d'épilepsie. Les résultats ont montré que la fréquence des crises n'a pas changé de manière significative (fréquence réduite pour 44 % des patients) avec une moyenne de 3,43 crises contre 3,24 pendant la phase placebo et de 3,21 pendant la phase de LTG.

Dès lors, sur 13 variables cognitives que Pressler et al. ont examinées, aucune n'a été significativement différente sous LTG par rapport au groupe placebo. Parmi elles, des performances légèrement meilleures concernant la précision du traitement de l'information et la vitesse mentale ont été présentées ($p = 0,14$ pour les deux variables). Des valeurs faiblement inférieures ont été décrites pour la capacité de la durée de la mémoire verbale ($p = 0,07$), la reconnaissance retardée (visages avec $p = 0,14$; mots avec $p = 0,17$) et le temps de réaction ($p = 0,23$). L'étude a donc conclu que la LTG a peu ou pas d'effets cognitifs dans certaines limites chez les enfants épileptiques.

Ensuite, afin de confirmer l'étude susmentionnée, Lee et al. ont réalisé un examen rétrospectif des dossiers récoltés de façon prospective à partir de 112 enfants épileptiques nouvellement diagnostiqués et traités par LTG. Ils ont étudié les patients selon plusieurs tests neuropsychologiques, axés davantage sur le langage, comme : le test de résolution de problèmes (TOPS : indicateur des capacités de l'enfant à transformer sa pensée logique en langage), le test de vocabulaire réceptif et expressif (REVT : indicateur des capacités à voir, à entendre et à

comprendre des stimuli linguistiques) et le test urimal d'articulation. Ce dernier n'a pas mis en évidence de changements significatifs après la prise de la LTG ($p > 0,05$). Néanmoins, REVT a permis d'observer chez 77,2 % des patients une augmentation de l'âge linguistique passant de 9,4 ans avant la prise à 9,9 ans après la prise de la LTG ($p < 0,01$). De plus, le score total TOPS a augmenté significativement chez 57,4 % des patients ($p = 0,001$) et s'est aggravé chez 27,7 % (Lee et Kim, 2020).

Enfin, le principe actif possède un effet bénéfique sur les problèmes de comportement comme l'agressivité et l'impulsivité. Par conséquent, certaines améliorations apparentes de la cognition pourraient également être associées à ses effets stabilisateurs de l'humeur (Besag et Vasey, 2021). Précisément, la LTG réduirait l'excitabilité neuronale dans les régions pathogéniques des troubles de l'humeur et dès lors, elle est indiquée comme traitement pour la prévention des rechutes dépressives dans le trouble bipolaire ((Amann et al., 2011) comprenant l'étude de Calabrese et al. (2003) où l'efficacité de la LTG est comparée à un placebo ($p = 0.029$) et celle du lithium ($p = 0.029$ vs placebo) chez des patients bipolaires).

Aucune recherche n'a encore été réalisée pour explorer et expliquer précisément les mécanismes sous-jacents de l'effet bénéfique de la LTG sur la cognition. Néanmoins, la littérature suggère que son effet neuroprotecteur pourrait être attribué à la réduction de l'excitotoxicité (Hamed, 2009). La LTG semble être associée à une amélioration de la cognition neutre, avec un impact potentiellement positif sur le langage, l'attention et le comportement en particulier.

4.3.4. Le lévétiracétam

Comme déjà évoqué ci-avant, l'étude observationnelle rétrospective de Operto et al. s'est penchée sur l'impact d'une monothérapie sur les fonctions cognitives d'un échantillon de 172 enfants épileptiques. Via le test de dépistage EpiTrack Junior, spécifique aux fonctions exécutives, il a été mis en évidence que sur 12 mois, les patients traités par LEV ont montré une amélioration significative de la fonction exécutive ($p = 0,043$) passant d'un score en T0 de 28,19 à 29,48 avec une amélioration de 43 %. Les valeurs d'EpiTrack inférieures à 28 considèrent que le patient présente une atteinte significative mais les valeurs comprises entre 29 et 31 indiquent une déficience légère (Operto et al., 2020).

Ensuite, Lagae et al. ont rapporté les résultats de deux essais prospectifs : le premier sur 67 enfants épileptiques (focales et généralisées) traités par LEV en appoint et le second sur 10 enfants en monothérapie avec la même molécule. A la 20^{ème} semaine, le taux de rétention était de 75 % pour l'ensemble des deux groupes (17 patients sur 77 ont arrêté le traitement au LEV pour manque d'efficacité). Le taux de réduction des crises au sein des deux groupes était de 60 % (efficacité de 81 % en monothérapie vs 50 % en appoint). Le comportement et l'attention ont été évalués jusqu'à 20 semaines de traitement à l'aide d'un questionnaire réalisé par le soignant. Lors du suivi, 27 % (appoint) et 30 % (monothérapie) des enfants avaient amélioré leur vigilance (Lagae, Buyse, et Ceulemans, 2005).

Enfin, au niveau du comportement, le LEV induit des effets négatifs comme l'anxiété, l'irritabilité, l'agressivité, l'instabilité émotionnelle jusqu'à la dépression. A cet effet, dans une revue systématique évaluant l'innocuité du LEV chez les enfants, il a été possible de recueillir 67 articles impliquant 3 174 patients. Respectivement 10,9 % et 8,4 % de tous les effets indésirables rapportés par 21 études prospectives (1 120 enfants) portent sur des problèmes de comportement et de somnolence. Il a été mis en évidence de manière significative ($p < 0,001$) qu'un nombre plus important d'enfants avait des effets secondaires en polythérapie (64 %) plutôt qu'en monothérapie (22 %) avec des arrêts de traitement de l'ordre de 4,5 % (comportement) et 0,9 % (sommolence) ($p > 0,001$) (Egunsola, Choonara, et Sammons, 2016). Ces effets délétères seraient attribués à un de ses mécanismes d'action secondaire, à savoir la modulation des récepteurs glutamatergique post-synaptique, AMPA (Kowski et al., 2016).

Contrairement à une population plus âgée où le profil pharmacologique du LEV montre des avantages, il en subsiste moins pour les enfants où certains effets indésirables persistent. Sur le plan cognitif, il semble exister plutôt un effet positif avec une amélioration des fonctions exécutives et de la vigilance (Brissart, 2018).

4.3.5. Le topiramate

Dans la littérature, le TPM est connu comme l'antiépileptique le plus inquiétant de la nouvelle génération en raison de son profil cognitif défavorable chez l'adulte touchant plusieurs domaines principaux comme les fonctions exécutives, l'attention, la mémoire, le langage et le comportement (Brissart, 2018).

Un essai clinique comparatif multicentrique, randomisé, en simple aveugle de 24 semaines (Kang et al., 2007) a été mené sur 112 enfants souffrant d'épilepsie focale bénigne et recevant une monothérapie de CBZ ou de TPM. Les données des tests neuropsychologiques (KEDI-WISC : indicateur de QI et K-CBCL : indicateur de capacités sociales et de problèmes comportementaux) recueillies sur 88 d'entre eux ont été utilisées afin d'évaluer l'impact du TPM sur les fonctions cognitives. Deux sous-tests ont mis en exergue des divergences significatives entre les deux traitements. D'une part, il y avait une aggravation des résultats aux tests arithmétiques (sous-test de KEDI-WISC ; indicateur de la concentration et de l'attention) avec le TPM ($p = 0,037$) et d'autre part, une amélioration aux tests de labyrinthe (sous-test de KEDI-WISC ; indicateur de l'organisation perceptive et du fonctionnement du lobe préfrontal) avec la CBZ ($p = 0,026$). Les autres différences entre les médicaments n'étaient pas statistiquement significatives, bien qu'il y ait une tendance pour souligner que les problèmes comportementaux (agressivité, psychose, dépression) comportaient des scores inférieurs chez les enfants sous TPM. Au cours de l'étude, la différence dans les fréquences de crise entre les deux groupes n'était pas significative ($p = 0,94$) et aucun des 25 abandons n'était dû à des troubles cognitifs.

Ensuite, chez l'adulte, la fonction la plus touchée est celle du langage avec des difficultés d'accès lexical. Son caractère délétère est essentiellement lié à son action GABAergique. En effet, la molécule va augmenter la quantité de neurotransmetteurs inhibiteurs dans le cortex majoritairement frontal. Il va s'en suivre un ralentissement mental et une atteinte des zones du langage (Hamed, 2009).

Quant aux enfants, l'étude (Burns et al., 2018) précédemment citée, a identifié une altération dans la fluidité verbale. Cette dernière différencierait en fonction de l'antiépileptique ($p = 0,004$), néanmoins le TPM a montré une diminution des capacités de maîtrise des lettres et des catégories par rapport à l'OXC (lettre : $p = 0,001$; catégorie : $p = 0,002$) (figure 12). De plus, elle a pu mettre en lumière deux autres aspects négatifs du TPM, en l'occurrence :

- La mémoire de travail est plus faible parmi les enfants sous TPM par rapport à ceux sous LTG ($p = 0,001$) et sous LEV ($p = 0,046$) ;
- Les fonctions exécutives rencontrent plus de difficultés chez les enfants sous TPM que sous LTG ($p = 0,038$).

Il existe peu d'informations solides sur les effets cognitifs du TPM chez les enfants contrairement aux études réalisées au sein d'une population adulte qui fournissent des preuves sans équivoque concernant les troubles cognitifs. Ici, des troubles de l'attention, de la concentration, du langage et des fonctions mnésiques et exécutives ont été montrés. Il est recommandé de mettre en place un suivi des patients sous TPM (Besag et Vasey, 2021).

5. Bilan actuel de l'épilepsie post-AVC et perspectives

En se concentrant encore quelque peu sur le périmètre touchant les patients ayant subi un AVC, il semble intéressant de mettre en avant une série d'avancées et de perspectives.

Pour rappel, le risque de réapparition de crises après une première crise tardive non provoquée étant observé à hauteur de 70 % au cours de la période de suivi de 10 ans pour l'épilepsie post-AVC, il est souhaité de traiter avec un antiépileptique en prévention secondaire. Il est opportun de préciser qu'en raison du peu de preuves lors de la mise en place d'une molécule, il n'y a toujours pas, à l'heure actuelle, de consensus concernant la supériorité d'efficacité de la nouvelle génération par rapport à l'ancienne pour le contrôle des crises dans ce genre d'épilepsie.

Un rapport de l'ILAE recommande néanmoins quelques molécules dans le contexte des crises focales chez les adultes (principalement dues à un AVC), à savoir une monothérapie méditée par la CBZ et le LEV, bien que des antiépileptiques d'ancienne génération (AVP et phénytoïne (PHT)) restent encore utilisés dans des études cliniques récentes (Tanaka et al., 2021). En pratique, les traitements en monothérapie par la CBZ chez les patients atteints d'épilepsie post-AVC recueillent du succès. En Europe, il s'agit effectivement du traitement de première intention chez l'adulte, alors qu'aux États-Unis, les antiépileptiques de premier choix sont la PHT et la gabapentine et au Japon, le AVP prend cette place (Sarecka-Hujar et Kopyta, 2018).

Une méta-analyse en réseau (Brigo et al., 2018) a repris deux études contrôlées randomisées : l'une comparant la LTG à la carbamazépine à libération prolongée (CR-CBZ) et l'autre, le LEV à la CR-CBZ. Au total 170 patients (majoritairement des hommes âgés d'environ 70 ans avec une prédominance d'épilepsie focale à la suite d'un AVC ischémique) ont été inclus (52 traités au LEV, 32 à la LTG et 86 à la CR-CBZ). L'étude n'a pas permis de mettre en évidence

significativement une différence dans la liberté des crises entre le LEV et la CR-CBZ ($p = 0,08$) et ni entre la LTG et la CR-CBZ ($p = 0,06$). Toutefois, l'apparition d'effets indésirables était plus faible pour le LEV que la CR-CBZ ($p = 0,02$) mais aussi pour la LTG par rapport à la CR-CBZ ($p = 0,05$). Ce qui fait ressortir également de faibles taux d'abandon lors de l'expérimentation pour la LTG par rapport à la CR-CBZ ($p = 0,02$). Quant au LEV, il n'a pas pu se différencier par rapport à la CR-CBZ et aucune différence dans les taux de retrait pour les effets secondaires n'a été montrée ($p = 0,969$). **(Voir annexe 6)**

Des comparaisons indirectes ont pu être effectuées entre le LEV et la LTG. Cependant, elles n'ont pas montré de différence concernant l'absence de crises ($OR = 0,86$). Toutefois, l'apparition d'effets indésirables a été indiquée plus fréquente pour le LEV que pour la LTG ($OR = 6,87$). Les auteurs ont conclu qu'actuellement le LTG et le LEV semblent des options de traitement intéressantes et cela bien que les preuves ne soient pas suffisamment étayées (peu d'études, comparaison indirecte et faible échantillon). Les deux essais inclus suggèrent un certain bénéfice pour l'utilisation de ces médicaments dans la pratique clinique. Néanmoins, les données présentées de la CR-CBZ sont également insuffisantes pour en décourager l'utilisation.

Plus récemment, une étude de cohorte prospective multicentrique (Tanaka et al., 2021), menée pendant presque 5 ans, rassemblant 372 patients (principalement des hommes d'environ 70 ans présentant une épilepsie après un AVC ischémique), s'est opposée à cette dernière déclaration. En effet, l'essai a évalué la fréquence d'apparition des crises, le taux de rétention et la tolérance de l'ancienne génération d'antiépileptiques (notamment CBZ et AVP) à la nouvelle (LTG et LEV). L'étude a permis de démontrer que le risque de récurrence de crises est plus faible pour la nouvelle génération par rapport à l'ancienne ($HR\ brut = 0,42$) avec des taux d'absence de l'ordre de respectivement 38,3 % et 69,6 %. De plus, les taux de rétention étaient significativement ($p < 0,0001$) favorables pour les nouvelles molécules, contrairement aux taux de tolérance où aucune différence entre les groupes n'a été montrée ($p = 0,12$). Ensuite, les taux d'abandon (effets indésirables et inefficacité) sont proches avec des valeurs de 31,8 % et 68,2 % pour l'ancienne génération et 30,4 % et 69,6 % pour la nouvelle. Néanmoins, il faut tenir compte du fait que les sous-groupes n'étaient pas de même grandeur avec LEV ($n = 263$), suivi de CBZ ($n = 26$), lacosamide ($n = 18$) et AVP ($n = 9$). **(Voir annexe 7)**

En ce qui concerne plus spécifiquement la population pédiatrique, il a été très difficile de trouver des recherches comparant différents antiépileptiques dans l'épilepsie post-AVC

(Sarecka-Hujar et Kopyta, 2018). Une grande partie de la littérature développe des résultats axés sur l'efficacité du contrôle des crises et il en devient complexe de trouver des informations sur des mesures éventuelles d'effets sur la cognition chez les enfants. Les données actuelles probantes concernant cette prise en charge médicamenteuse étant insuffisamment étayées, il n'est, dès lors, pas encore possible de créer des recommandations robustes (Moavero et al., 2017).

V. L'alternative de la chirurgie

1. Généralités sur la chirurgie de l'épilepsie chez l'enfant

Comme évoqué précédemment, un certain nombre de patients épileptiques ne réagissent pas aux médicaments et y sont résistants. Cette pharmacorésistance, caractérisée par une probabilité très infime de les rendre libres de crises uniquement en ayant recours aux antiépileptiques, a une prévalence estimée à 33 % pour toutes les épilepsies confondues et à 43% pour les épilepsies focales structurales (Téllez-Zenteno et al., 2014). De plus, la mortalité s'avère de 4 à 7 fois supérieure pour ce type de patients, les comorbidités psychiatriques et neuropsychologiques y sont notamment plus élevées sans oublier l'ensemble des troubles sur le développement psychosocial et cognitif ainsi que les impacts délétères sur la qualité de vie que cette résistance entraîne. Dans ce contexte, une des alternatives permettant de trouver la voie de la guérison de l'épilepsie focale devient peut-être la chirurgie (Widjaja et al., 2020).

En pratique, le diagnostic de pharmacorésistance est posé 1 à 2 ans après celui de l'épilepsie. Le laps de temps entre ces deux diagnostics est important car il peut considérablement influencer la prise en charge chirurgicale et cela d'autant plus chez les enfants (Scavarda et al., 2014). Une intervention chirurgicale plus précoce est non seulement associée à des taux plus élevés d'absence de crises mais elle améliore également les résultats développementaux postopératoires (Braun, 2020).

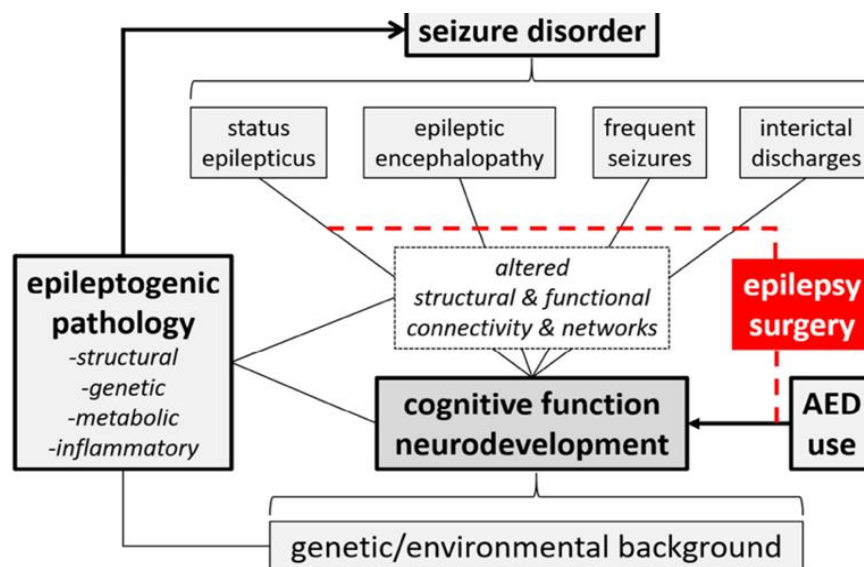
Avant toute décision, le patient sera soumis à une évaluation pré-chirurgicale. Cette démarche va permettre, dans un premier temps, de localiser et délimiter anatomiquement la zone épileptogène. Dans un second temps, il sera possible d'en faire une cartographie fonctionnelle ainsi que des régions corticales avoisinantes.

Il existe plusieurs types de chirurgie de l'épilepsie chez l'enfant. Les plus courantes sont l'hémisphérotomie, l'ablation du lobe temporal, et la cortectomie extra-temporale. L'épilepsie

de l'enfant diffère quelque peu de celle de l'adulte en termes d'étiologie. C'est la raison pour laquelle, même si le répertoire chirurgical est pratiquement le même, les types d'interventions les plus fréquemment effectuées ne sont pas tout à fait les mêmes chez l'enfant. En particulier, nous n'y retrouvons pas la grande proportion de chirurgies temporales que l'on note chez l'adulte. En revanche, les cortectomies extra-temporales de même que les hémisphérotomies, sont plus souvent pratiquées chez l'enfant (Guénot, 2004).

La chirurgie de l'épilepsie a le potentiel d'arrêter l'influence négative des crises et des antiépileptiques (figure 13) et il n'est pas surprenant qu'une intervention précoce améliore les résultats.

Figure 13 : Mécanismes par lesquels la chirurgie de l'épilepsie peut prévenir le déclin cognitif (Braun, 2020)



En effet, le but d'une chirurgie de l'épilepsie chez l'enfant n'est pas seulement l'arrêt des crises mais aussi de mettre fin aux troubles cognitifs et du comportement directement liés à l'activité épileptique. Il y a aussi l'espoir, qu'en cas de succès, les médicaments antiépileptiques puissent être diminués, voire arrêtés et ainsi réduire leurs possibles effets secondaires sur ces fonctions. Bien que le développement déjà altéré ne reprenne pas simplement un chemin normal, « l'optimisation du potentiel cognitif de l'hémisphère restant » est un objectif important de cette intervention neurochirurgicale majeure (Ramantani et al., 2013).

A l'opposé, il y a la crainte que la chirurgie ne provoque des pertes de compétences par la résection ou la déconnexion de régions cérébrales dites « éloquentes », c'est à dire jouant un rôle important dans des fonctions telles que le langage et la mémoire. Bien que l'on pense

qu'une résection plus large ou une déconnexion étendue entraîne un contrôle optimal des crises, ces procédures augmentent le risque de déficits neurologiques ainsi que de problèmes moteurs et mentaux (Kim et al., 2018).

Toutefois, il a été montré que la chirurgie permettait d'obtenir des résultats plus élevés (6,49 fois plus de chance de libération de crises) que le traitement médical. Le résultat chirurgical n'était pas homogène mais variait selon les lieux de chirurgie, les pathologies, l'épilepsie non lésionnelle et l'exhaustivité de la résection de la lésion. En effet, l'absence de crises était la plus élevée pour la chirurgie hémisphérique (OR = 13,1) suivie de la chirurgie lobe temporal (OR = 9,3) puis de la chirurgie lobe extra-temporal (OR = 4,7) et la plus faible pour le traitement médical (Widjaja et al., 2020).

2. La chirurgie de l'épilepsie dans le contexte d'un AVC infantile

Dans un contexte de séquelles étendues d'AVC précoce chez des enfants en âge préscolaire ou scolaire, l'hémisphérotomie est la principale opération réalisée. Cette opération représente environ 20 à 40 % des interventions dans les centres de chirurgie de l'épilepsie de l'enfant (Kallay-Zetchi, 2017). Le but de l'hémisphérotomie est d'isoler ou d'éradiquer fonctionnellement la zone épileptogène qui peut se diffuser dans tout l'hémisphère. Afin d'éviter les complications graves de l'hémisphérotomie anatomique, il existe différentes techniques avec moins de résection et plus de déconnexion. Par exemple, l'hémisphérotomie fonctionnelle garde intacte la partie épileptogène vivante et vascularisée mais cette dernière est fonctionnellement déconnectée du cerveau sain (Kim et al., 2018). Il existe deux grandes variantes de l'hémisphérotomie (latérale et verticale) avec des techniques opératoires restant similaires. Aucune étude n'a montré une amélioration du contrôle des crises avec une approche chirurgicale particulière par rapport à une autre (Lopez, Badger, et Kennedy, 2021).

Comme dans toutes opérations de l'épilepsie, il y a une évaluation pré-chirurgicale. Celle-ci comprend :

1. L'historique complet des crises de l'enfant : la fréquence des crises, l'apparition de l'épilepsie, la sémiologie selon le classement de la ILAE ;
2. L'examen neurologique focalisé sur les déficits neurologiques latéralisés moteurs et/ou sensori-moteurs ;
3. L'examen neuropsychologique ;

4. L'électroencéphalographie pendant 24 heures sous forme de vidéo ;
5. La neuroimagerie médicale comme une IRM cérébrale, par exemple ;
6. Les antécédents familiaux et personnels.

Toutefois, ces procédures augmentent le risque de déficits neurologiques ainsi que de problèmes moteurs et mentaux. Ainsi, la procédure chirurgicale de l'épilepsie doit être choisie en tenant compte de la pathologie, de la sémiologie, de l'état de développement et de l'âge du patient (Kim et al., 2018).

3. Les fonctions cognitives post-opératoires

Les facteurs déterminants à propos du devenir des crises après une chirurgie de l'épilepsie chez l'enfant sont assez bien connus, à l'inverse de ceux ayant trait au pronostic cognitif qui le sont moins (Kim et al., 2018).

Pour la majorité des patients, les fonctions cognitives se voient inchangées après l'opération (Kallay-Zetchi, 2017). En effet, une étude rétrospective (Ramantani et al., 2013) concilie les dossiers médicaux (résultats de l'évaluation pré- et post-chirurgicale) de 52 enfants ayant subi une hémisphérotomie (30 à gauche et 22 à droite) lors d'une épilepsie réfractaire. Parmi eux, 41 enfants ont eu une évaluation standardisée des fonctions cognitives générales (QI). L'arrêt des crises a été obtenu pour 83 % des enfants dont 60 % ont pu arrêter les antiépileptiques. Ces résultats n'étaient pas différents selon l'étiologie du patient ($p = 0,766$), ni du côté opéré ($p = 0,061$). Les seules différences significatives étaient liées au temps tel que la durée de l'épilepsie avant la chirurgie ($p = 0,032$) et l'âge du patient lors de l'opération ($p = 0,021$). Après l'opération, 15 % des enfants présentaient un développement cognitive amélioré, 75 % ne révélaient aucun changement et 10 % montraient une déficience lors du suivi. Les enfants concernés par une amélioration étaient plus âgés au moment de la chirurgie (10 ans en moyenne) ($p = 0,043$) et avaient des lésions acquises (AVC, notamment) ($p = 0,047$).

Ainsi, il est à savoir que l'amélioration des capacités de développement dépend de l'étiologie, de l'absence de crises postopératoires, de la durée de l'épilepsie avant la chirurgie et l'intégrité du cerveau restant (non réséqué ou déconnecté) (Kim et al., 2018). Plus la mise en place d'une chirurgie est rapide, plus celle-ci réduira l'exposition du cerveau aux effets délétères des crises et des médicaments antiépileptiques (Braun, 2020). En effet, l'effet positif principal est que les

décharges épileptiques ne se propagent plus vers l'hémisphère "sain" et diminue les conséquences sur le développement mental chez l'individu.

La littérature s'accorde, notamment, avec cette deuxième étude de cohorte de van Schooneveld qui évalue, au long terme (5 ans après), la cognition après une hémisphérotomie durant l'enfance. Il y montre qu'une stabilité du QI à long terme peut survenir pour la plupart des patients opérés entre 6 mois et 12 ans (van Schooneveld et al., 2016). De plus, selon une étude (Lopez, Badger, et Kennedy, 2021), un des prédicteurs les plus puissants du changement de QI après une chirurgie pédiatrique de l'épilepsie est l'éducation des parents, bien plus que les variables liées à la maladie. Cela suggère qu'une fois l'effet négatif de l'épilepsie active aboli, les capacités cognitives de l'enfant retrouvent le potentiel pour récupérer un niveau déterminé grâce à son bagage génétique et environnemental.

Le langage peut être aussi impacté par la chirurgie. Cela peut devenir d'autant plus inquiétant car les zones linguistiques potentielles se situent dans l'hémisphère gauche. En effet, la littérature rapporte que son développement préopératoire et son évolution post-hémisphérotomie dépendent à la fois du moment de survenue de la lésion (congénitale versus postnatale) et du côté opéré. Ainsi, dans l'étude transversale (Liégeois et al., 2008) incluant 30 enfants ayant fait une hémisphérotomie, il a été observé que les enfants opérés à droite avec une pathologie postnatale développent un langage normal alors que ce n'est pas le cas pour ceux avec une atteinte pré- ou périnatale ($p = 0,025$). Toutefois, l'étude de cohorte (Moosa et al., 2013) se basant sur les dossiers médicaux de 105 enfants ayant subis une hémisphérectomie, n'a pas su mettre en évidence une différence significative dans les résultats du langage entre l'hémisphérectomie droite et gauche. Il a été suggéré que l'hémisphère droit joue un rôle moins important après que la fonction du langage soit établie. Néanmoins, cette même étude a pu démontré que la récurrence des crises après l'opération est un facteur de risque indépendant de mauvaises capacités de langage verbal ($p = 0,04$) et aussi de lecture ($p = 0,006$).

Après une chirurgie de l'épilepsie réussie, le retrait d'antiépileptiques peut être envisagé à un stade précoce et la réduction des médicaments améliore les résultats cognitifs. Par conséquent, tout enfant atteint d'épilepsie focale lésionnelle doit être référé à un centre expérimenté pour évaluer les possibilités d'un traitement chirurgical précoce. Particulièrement, lorsque l'IRM révèle une anomalie épileptogène structurelle distincte qui est accessible et située en dehors des

zones éloquentes, la chirurgie de l'épilepsie doit être considérée comme une option de traitement précoce plutôt qu'en dernier recours (Braun, 2020).

VI. Discussion

Jusqu'à ce jour, la question relative aux traitements thérapeutiques de la population pédiatrique épileptique post-AVC semble peu détaillée et cela d'autant plus, lorsque les aptitudes cognitives sont abordées en vue d'y être analysées.

Pourtant, les études comparatives entre les antiépileptiques de différentes générations sont bien fournies dans la littérature. Les études, plus générales, suggèrent l'administration de la CBZ, du LEV et de la LTG en tant que choix judicieux dans le contexte des crises focales et pointent notamment le haut taux de rémission avec la CBZ, le bon profil pharmacologique du LEV ainsi que la meilleure tolérance rencontrée avec la LTG. Toutefois, plus la question de recherche se précise plus les études se font rares. C'est assez cohérent avec la faible incidence de la population touchée. Les essais cliniques sont, dès lors, de faible ampleur, de courte période d'observation, ouverte et avec des contrôles parfaits inexistantes ou inappropriés. Ces constats limitent la puissance de l'analyse. Ce problème fut rencontré notamment dans la méta-analyse (Brigo et al. 2018) ne comprenant que deux études randomisées sur des échantillons de taille relativement restreinte et ne permettant pas de mettre en évidence des différences significatives.

Par ailleurs, lorsqu'on veut observer des changements au cours du temps, il fait sens de s'appuyer sur les études longitudinales. Cependant, celles-ci sont particulièrement longues, coûteuses et susceptibles d'abandons de patients.

Cette insuffisance de données et de puissance dans les études conduit à un manque de consensus au sein de la communauté des professionnels de la santé.

De ce fait, il me paraît médicalement opportun, lorsqu'un patient présente cette pathologie pour la première fois, de mettre en place des directives construites sur base du plan d'actions suivant :

- Choisir un antiépileptique avec un profil cognitif positif ou neutre.
- Prendre en considération la pharmacologie de l'antiépileptique administré. Il faut pouvoir éviter au mieux toute éventuelle interaction avec d'autres médicaments ainsi que d'assurer

l'absence de crises en veillant à ce que le patient puisse prendre son traitement sans être incommodé d'effets indésirables.

- Faire des bilans neuropsychologiques dès la confirmation du diagnostic mais également lors de la mise en place d'un traitement avec un antiépileptique, puis pendant son administration et à chaque changement de molécule. Cela prend tout son sens, encore plus chez les enfants, sachant que leurs fonctions cognitives peuvent suivre une évolution constante lorsque l'antiépileptique est bien choisi et que les crises sont maîtrisées.
- Essayer de maintenir une monothérapie, dans la mesure du possible, à dose thérapeutique la plus faible. Chaque ajout d'antiépileptique peut être néfaste pour les fonctions cognitives. Si la polythérapie est suggérée, alors il est important de différencier les mécanismes d'action des antiépileptiques afin d'éviter l'accumulation d'effets secondaires. Enfin, si une épilepsie pharmaco-résistante se présente et que les conditions sont réunies pour que le choix l'opération s'impose, il est primordial de rassurer la famille en leur expliquant les bénéfices par rapport à l'absence de crises et à l'arrêt, éventuel, des antiépileptiques.
- Informer le patient et son entourage concernant les effets secondaires à leurs traitements. C'est le rôle direct et majeur du pharmacien à l'officine. Il permet, d'une part, de repérer le déclin cognitif éventuel d'un patient à chaque renouvellement d'ordonnance et, d'autre part, d'assurer la bonne compliance des traitements en exposant les bénéfices de ceux-ci. Il peut, ensuite, référer la personne vers son neurologue quand un problème est détecté.

VII. Conclusion

En se référant, dans un premier temps, à l'un des objectifs de ce mémoire se proposant de comparer les différentes générations d'antiépileptiques afin d'essayer de mettre en exergue la molécule « élite », nous pouvons manifestement conclure qu'il n'est pas permis d'établir un atout significatif dans leur contrôle respectif des crises. Toutefois, il apparaît que le LEV et la LTG possèdent une incidence plus faible de leurs effets indésirables par rapport à la CBZ et que la LTG est la mieux tolérée.

Une seconde intention était de déterminer l'impact des antiépileptiques sur les fonctions cognitives. A cet effet et avant toute chose, il convenait d'appréhender l'épilepsie vasculaire se distinguant par l'apparition d'une crise unique (précoce ou tardive) à la suite d'un AVC qui, plus éloignée soit-elle de l'accident, constitue un facteur aggravé de risque d'épilepsie devant

être soignée via un antiépileptique. Dans ce périmètre d'investigation, il a pu être établi qu'au sein de la population pédiatrique, contrairement à l'AVC chez l'adulte, il n'y a pas de différence de performance cognitive en fonction du côté hémisphérique de la lésion, ni en fonction de sa taille. De plus, la présence ou l'absence de crises épileptiques est un facteur important. Par leurs impacts sur la plasticité, il apparaît clairement que, d'une part, les mesures intellectuelles et linguistiques accusent des performances significativement inférieures et que, d'autre part, le cours du développement cognitif est considérablement modifié. De ces faits, le profil neuropsychologique des antiépileptiques prend tout son intérêt. Il a été démontré que le TPM possède, potentiellement comme chez l'adulte, le profil cognitif négatif et plus particulièrement sur le langage. Quant à l'AVP et la CBZ, ils présentent aussi des effets, mais moindres, sur la cognition. La LTG et le LEV ont, tous deux, un profil cognitif neutre, voire positif avec pour cette dernière molécule des effets néfastes sur le comportement, a contrario de la LTG.

Pour clôturer, l'alternative curative indiquée lorsque les antiépileptiques sont insuffisants dans le contrôle des crises, à savoir, la chirurgie, a été quelque peu explorée. Il a été mis en avant d'excellents résultats en termes d'absence de crises. Les plus grandes valeurs de rémission ont été observées lors d'une hémisphérotomie, puis de la chirurgie du lobe temporal, ensuite de la chirurgie lobe extra-temporal et enfin avec le traitement médical. En termes d'impacts cognitifs, il a été rapporté certains atouts bénéfiques surtout en lien avec le retrait des antiépileptiques.

En guise de prise de recul face à l'examen des recherches documentées dans la littérature, il transparaît assez clairement la nécessité de développer des études sur les différents traitements avec une méthodologie plus stricte (tests neuropsychologiques avant, pendant et après, par exemple) et cela pour la plupart de ces molécules. De plus, l'épilepsie post-AVC dans la population pédiatrique restant encore une pathologie insuffisamment appréhendée, une meilleure appropriation de l'étiopathogénèse est essentielle afin de pouvoir explorer de futures cibles thérapeutiques potentielles. Il serait également intéressant d'étudier, dans le futur, les apports d'une prise en charge globale, notamment d'ordre psychologique. Enfin, comme le recommande l'OMS dans ses dernières résolutions (OMS, 2019) en la matière, il convient d'« Agir contre l'épilepsie », devenant un impératif de santé publique.

VIII. Démarche de recherche bibliographique

J'ai décidé de choisir l'impact des antiépileptiques chez les enfants ayant souffert d'un AVC comme thème de mémoire car cette pathologie touche de plein fouet ma famille. En effet, je suis devenue la tante, le 31 janvier 2019, d'une charmante petite fille, Hermione. Après quelques mois, il lui a été diagnostiqué un AVC néonatal ce qui explique son hémiparésie. Le premier symptôme que ses parents ont remarqué s'est manifesté par la paralysie de sa main droite restant constamment fermée. Il s'en est suivi quelques autres.

De cet évènement, Hermione a fait une crise tardive et est depuis sous lévétiracétam. Tout cela a suscité un profond questionnement chez moi et a, tout naturellement, incité mon travail de recherche. Je me suis demandée quels seraient les impacts que ce traitement pourrait produire sur son être déjà si impacté.

Ensuite, en discussion avec ma promotrice, le Pr. Susana Ferrao Santos, j'ai pu construire le fil conducteur dans mes recherches afin de rassembler les diverses informations, études et analyses relatives à cette question déjà assez précise.

Dans le cadre de ce mémoire, plusieurs bases de données ont été consultées. Tout d'abord, j'ai parcouru de façon précise le site internet *Pubmed* en recherchant dans le MeSH « *epilepsy children* » ainsi que d'autres termes tels que « *antiepileptic drugs* », « *stroke* ». D'autres outils de recherche ont également été employés tels que *Cochrane*, *ClinicalTrials.gov*, *CBIP*, *Google Scholar*, *Science Direct*, ...

Le livre « Neuropsychologie des épilepsies de l'adulte » récemment rédigé par Brissart Hélène et Maillard Louis a attiré mon attention. Il m'a également servi comme base pour mes recherches ainsi que dans la structuration de mon plan de travail et de rédaction. Il n'en demeure pas moins que j'ai été à la recherche de nombreux articles plus spécifiques et adaptés à la population que j'ai étudiée, à savoir la population pédiatrique. Ayant remarqué que le nom de l'auteur Helmstaedter revient à de nombreuses reprises, je me suis penchée particulièrement sur ses recherches dans l'épilepsie.

Pour la sélection des articles, j'ai sélectionné les plus pertinents par rapport à ma question de recherche. Étant donné la limite des connaissances sur le sujet, j'ai limité, dans la mesure du possible, ma recherche à des articles récents en anglais et en français.

IX. Bibliographie

Aaberg, K. M., N. Gunnes, and al. (2017). « Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study ». *Pediatrics* 139(5): e20163908. from <https://publications.aap.org/pediatrics/article/139/5/e20163908/38809/Incidence-and-Prevalence-of-Childhood-Epilepsy-A> (11 juillet 2022).

Abgottspon, S., L. Steiner, N. Slavona, and al. (2021). « Relationship between Motor Abilities and Executive Functions in Patients after Pediatric Stroke ». *Applied Neuropsychology: Child*: 1-11. from <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21622965.2021.1919111> (17 juillet 2022).

Aldenkamp, A. P., and N. Bodde. (2005). « Behaviour, Cognition and Epilepsy ». *Acta Neurologica Scandinavica* 112(s182): 19-25. from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0404.2005.00523.x> (28 juillet 2022).

Amann, B., and C. Born, and al. (2011). « Lamotrigine: When and Where Does It Act in Affective Disorders? A Systematic Review ». *Journal of Psychopharmacology* 25(10): 1289-94. from <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881110376695> (27 juillet 2022).

Ballantyne, A. O., A. M. Spilkin, J. Hesselink, and D. A. Trauner. (2008). « Plasticity in the Developing Brain: Intellectual, Language and Academic Functions in Children with Ischaemic Perinatal Stroke ». *Brain* 131(11): 2975-85. from <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/awn176> (17 juillet 2022).

Béjot, Y., C. Chantegrel, and al. (2009). « Les accidents vasculaires cérébraux du nouveau-né et de l'enfant ». *Revue Neurologique* 165(11): 889-900. from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0035378709000770> (10 juillet 2022).

Béjot, Yannick et al. 2009. « Épidémiologie des accidents vasculaires cérébraux ». *médecine/sciences* 25(8-9): 727-32. <http://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/2009258-9727> (10 juillet 2022).

Benninger, F., and M. Holtkamp. (2017). « Epileptische Anfälle und Epilepsie nach einem Schlaganfall: Inzidenz, Prävention und Behandlung ». *Der Nervenarzt* 88(10): 1197-1207. from <http://link.springer.com/10.1007/s00115-017-0358-3> (10 juillet 2022).

Besag, F., and M. J. Vasey. (2021). « Neurocognitive Effects of Antiseizure Medications in Children and Adolescents with Epilepsy ». *Pediatric Drugs* 23(3): 253-86. from <https://link.springer.com/10.1007/s40272-021-00448-0> (26 juillet 2022).

Boon, P., and S. Ferrao Santos, and al. (2021). « Recommendations for the Treatment of Epilepsy in Adult and Pediatric Patients in Belgium: 2020 Update ». *Acta Neurologica Belgica* 121(1): 241-57. from <https://link.springer.com/10.1007/s13760-020-01488-y> (31 mars 2022).

Braun, Kees P. J. (2020). « Influence of Epilepsy Surgery on Developmental Outcomes in Children ». *European journal of paediatric neurology: EJPN: official journal of the European Paediatric Neurology Society* 24: 40-42. from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31917082/> (5 juillet 2022).

Brigo, F. and al. (2018). « Randomized Controlled Trials of Antiepileptic Drugs for the Treatment of Post-Stroke Seizures: A Systematic Review with Network Meta-Analysis ». *Seizure* 61: 57-62. from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1059131118303443> (31 mars 2022).

Brissart, H, Maillard, L. (2018). « Neuropsychologie des épilepsies de l'adulte. » De Boeck Supérieur, édition neurologie (31 mars 2022).

Bromley, R. L., B. A. Leeman, Gus A. Baker, and Kimford J. Meador. (2011). « Cognitive and Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs ». *Epilepsy & Behavior* 22(1): 9-16. from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S152550501100179X> (17 juillet 2022).

Burns, T. G., N. N. Ludwig, Tiffany N. Tajiri, and Nick DeFilippis. (2018). « Cognitive and Behavioral Outcomes among Seizure-Controlled Children with Partial Epilepsy on Antiepileptic Drug Monotherapy ». *Applied Neuropsychology: Child* 7(1): 52-60. from <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21622965.2016.1241177> (26 juillet 2022).

Camfield, P., and C. Camfield. (2015). « Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children ». *Epileptic Disorders* 17(2): 117-23. from <http://www.john-libbey-eurotext.fr/medline.md?doi=10.1684/epd.2015.0736> (11 juillet 2022).

Campos, M. S. de A. and al. (2016). « Efficacy and Tolerability of Antiepileptic Drugs in Patients with Focal Epilepsy: Systematic Review and Network Meta-Analyses ». *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 36(12): 1255-71. from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/phar.1855> (31 mars 2022).

CBIP, (2020b). « Chapitre 10 – Système nerveux : antiépileptiques à spectre d'activité étroit » (31 mars 2022) from <https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=8821>

CBIP, (2020a). « Chapitre 10 – Système nerveux : antiépileptiques à large spectre d'activité » (31 mars 2022) from https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=8730&trade_family=7229

CBIP, (2020a). « Chapitre 10 – Système nerveux : antiépileptiques à large spectre d'activité » (31 mars 2022) from https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=8755&trade_family=14423

CBIP, (2020a). « Chapitre 10 – Système nerveux : antiépileptiques à large spectre d'activité » (31 mars 2022) from https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=8771&trade_family=14126

Dupont, S. (2009). « Épilepsie vasculaire » *Revue neurologique, Elsevier Masson SAS* (31 mars 2022).

Egunsola, O., I. Choonara, and H. M. Sammons. (2016). « Safety of Levetiracetam in Paediatrics: A Systematic Review » éd. Thimmasettappa Thippeswamy. *PLOS ONE* 11(3): e0149686. from <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0149686> (27 juillet 2022).

Eun, S., and al. (2012). « Effects of Lamotrigine on Cognition and Behavior Compared to Carbamazepine as Monotherapy for Children with Partial Epilepsy ». *Brain and Development* 34(10): 818-23. from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S038776041200071X> (26 juillet 2022).

Everts, R., and al. (2008). « Cognitive Functioning, Behavior, and Quality of Life After Stroke in Childhood ». *Child Neuropsychology* 14(4): 323-38. from <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09297040701792383> (17 juillet 2022).

Fisher, R. S. and al. (2014). « ILAE Official Report: A Practical Clinical Definition of Epilepsy ». *Epilepsia* 55(4): 475-82. from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.12550> (10 juillet 2022).

Fisher, R. S. and al. (2017). « Operational Classification of Seizure Types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology ». *Epilepsia* 58(4): 522-30. from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.13670> (10 juillet 2022).

Guénot, M. (2004). « Indications et risques des techniques neuro-chirurgicales chez l'enfant présentant une épilepsie partielle pharmaco-résistante ». *Revue Neurologique* 160: 203-9. from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0035378704712011> (17 juillet 2022).

Hamed, S. A. (2009). « The Aspects and Mechanisms of Cognitive Alterations in Epilepsy: The Role of Antiepileptic Medications ». *CNS Neuroscience & Therapeutics* 15(2): 134-56. from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1755-5949.2008.00062.x> (17 juillet 2022).

Helmstaedter, C., and J. A. Witt. (2017). « Epilepsy and Cognition – A Bidirectional Relationship? » *Seizure* 49: 83-89. from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1059131117301541> (17 juillet 2022).

Hermann, B. (2006). « Children with New-Onset Epilepsy: Neuropsychological Status and Brain Structure ». *Brain* 129(10): 2609-19. <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/awl196> (17 juillet 2022).

Hermann, B., K. J., Meador, W. D., Gaillard, and J. A. Cramer. (2010). « Cognition across the Lifespan: Antiepileptic Drugs, Epilepsy, or Both? » *Epilepsy & Behavior* 17(1): 1-5. from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525505009006015> (17 juillet 2022).

Holtkamp, M. and al. (2017). « European Stroke Organisation Guidelines for the Management of Post-Stroke Seizures and Epilepsy ». *European Stroke Journal* 2(2): 103-15. from <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2396987317705536> (10 juillet 2022).

Ilija, T. S., and al. (2022). « Is the Prevalence of Thyroid Disease Higher in Children Receiving Antiepileptic Medication? A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Seizure* 94: 117-25. from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1059131121003708> (31 mars 2022).

Johannessen Landmark, C., A., Baftiu, and al. (2012). « Pharmacokinetic Variability of Four Newer Antiepileptic Drugs, Lamotrigine, Levetiracetam, Oxcarbazepine, and Topiramate: A Comparison of the Impact of Age and Comedication ». *Therapeutic Drug Monitoring* 34(4):

440-45. from <https://journals.lww.com/00007691-201208000-00012> (31 mars 2022).

Jung, D. E. and al. (2015). « Neuropsychological Effects of Levetiracetam and Carbamazepine in Children with Focal Epilepsy ». *Neurology* 84(23): 2312-19. from <https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0000000000001661> (26 juillet 2022).

Kallay-Zetchi, C., E., Roulet-Perez. (2017). « Impact cognitif de la chirurgie de l'épilepsie de l'enfant. » : *Epileptologie*, 191-195. From https://www.epi.ch/wp-content/uploads/Artikel-Roulet_4_17.pdf (15 juillet 2022).

Kang, H-C., and al. (2007). « The Effects on Cognitive Function and Behavioral Problems of Topiramate Compared to Carbamazepine as Monotherapy for Children with Benign Rolandic Epilepsy: Effets of topiramate compared to carbamazepine ». *Epilepsia* 48(9): 1716-23. from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2007.01160.x> (27 juillet 2022).

Kim, J., P., Eun-Kyung, K-W., Shim, and K., Dong Seok. (2018). « Hemispherotomy and Functional Hemispherectomy: Indications and Outcomes ». *Journal of Epilepsy Research* 8(1): 1-5. from <http://www.j-epilepsy.org/journal/view.php?doi=10.14581/jer.18001> (17 juillet 2022).

Kowski, A. B., and al. (2016). « Specific Adverse Effects of Antiepileptic Drugs — A True-to-Life Monotherapy Study ». *Epilepsy & Behavior* 54: 150-57. from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525505015006228> (17 juillet 2022).

Lagae, L., G. Buyse, and B. Ceulemans. (2005). « Clinical Experience with Levetiracetam in Childhood Epilepsy: An Add-on and Mono-Therapy Trial ». *Seizure* 14(1): 66-71. from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1059131104001888> (27 juillet 2022).

Lasoń, W., M. Chlebicka, and K., Rejdak. (2013). « Research Advances in Basic Mechanisms of Seizures and Antiepileptic Drug Action ». *Pharmacological Reports* 65(4): 787-801. from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1734114013710600> (17 juillet 2022).

Lee, S. H., and S. J., Kim. (2020). « Effects of Lamotrigine on Problem-Solving Abilities in Newly Diagnosed Pediatric Patients with Epilepsy ». *Journal of Clinical Neurology* 16(1): 46. from <https://www.thejcn.com/DOIx.php?id=10.3988/jcn.2020.16.1.46> (26 juillet 2022).

Liégeois, F., and al. (2008). « Language after Hemispherectomy in Childhood: Contributions from Memory and Intelligence ». *Neuropsychologia* 46(13): 3101-7. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0028393208002753> (17 juillet 2022).

Linglart, C. (2016). « AVC de l'enfant ». *Revue Francophone d'Orthoptie* 9(2): 68-70. from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1876220416300152> (10 juillet 2022).

Lopez, A. J., C., Badger, and B. C., Kennedy. (2021). « Hemispherotomy for Pediatric Epilepsy: A Systematic Review and Critical Analysis ». *Child's Nervous System* 37(7): 2153-61. from <https://link.springer.com/10.1007/s00381-021-05176-x> (17 juillet 2022).

Mallick, A. A., and C. J. K., O'Callaghan. (2010). « The Epidemiology of Childhood Stroke ». *European Journal of Paediatric Neurology* 14(3): 197-205. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1090379809001615> (10 juillet 2022).

Moavero, R., M. E., Santarone, C., Galasso, and P. Curatolo. (2017). « Cognitive and Behavioral Effects of New Antiepileptic Drugs in Pediatric Epilepsy ». *Brain & Development* 39(6): 464-69. from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28202262/> (10 juillet 2022).

Moosa, A. N. V. and al. (2013). « Long-Term Functional Outcomes and Their Predictors after Hemispherectomy in 115 Children ». *Epilepsia* 54(10): 1771-79. from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.12342> (28 juillet 2022).

Nevitt, S. J, C. T., Smith, J., Weston, and A. G., Marson. (2018). « Lamotrigine versus Carbamazepine Monotherapy for Epilepsy: An Individual Participant Data Review » éd. Cochrane Epilepsy Group. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. from <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001031.pub4> (31 mars 2022).

Nishiyama, M. and al. (2019). « Lipid and Thyroid Hormone Levels in Children with Epilepsy Treated with Levetiracetam or Carbamazepine: A Prospective Observational Study ». *Epilepsy & Behavior* 90: 15-19. from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525505018307698> (31 mars 2022).

OMS. (2019). « Agir contre l'épilepsie : Un impératif de santé publique ». *Résumé. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO* (10 juillet 2022).

Operto, F. F. and al. (2020). « Effects on Executive Functions of Antiepileptic Monotherapy in Pediatric Age ». *Epilepsy & Behavior* 102: 106648. from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525505019306675> (26 juillet 2022).

Patsalos, P. N. (2013a). « Drug Interactions with the Newer Antiepileptic Drugs (AEDs)--Part 1: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions between AEDs ». *Clinical Pharmacokinetics* 52(11): 927-66. from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23784470/> (31 mars 2022).

Patsalos, P. N. (2013b). « Drug Interactions with the Newer Antiepileptic Drugs (AEDs)--Part 2: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions between AEDs and Drugs Used to Treat Non-Epilepsy Disorders ». *Clinical Pharmacokinetics* 52(12): 1045-61. from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23794036/> (31 mars 2022).

Perucca, E., M. J., Brodie, P., Kwan, and T., Tomson. (2020). « 30 Years of Second-Generation Antiseizure Medications: Impact and Future Perspectives ». *The Lancet Neurology* 19(6): 544-56. from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442220300351> (31 mars 2022).

Perucca, E., and S. I., Johannessen. (2003). « The Ideal Pharmacokinetic Properties of an Antiepileptic Drug: How Close Does Levetiracetam Come? » *Epileptic Disorders: from International Epilepsy Journal with Videotape* 5 Suppl 1: S17-26 (31mars 2022).

Pressler, R. M. and al. (2006). « Effect of Lamotrigine on Cognition in Children with Epilepsy ». *Neurology* 66(10): 1495-99. from <https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/01.wnl.0000216273.94142.84> (26 juillet 2022).

Ramantani, G., and al. (2013). « Seizure Control and Developmental Trajectories after Hemispherotomy for Refractory Epilepsy in Childhood and Adolescence ». *Epilepsia* 54(6): 1046-55. from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.12140> (17 juillet 2022).

Rodríguez L., F., Matías Alet, and S. F. Ameriso. (2018). « Post-stroke epilepsy ». *Medicina* 78(2): 86-90. from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29659357/> (10 juillet 2022).

Rosati, A., and al. (2018). « Comparative Efficacy of Antiepileptic Drugs in Children and Adolescents: A Network Meta-Analysis ». *Epilepsia* 59(2): 297-314. from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.13981> (31 mars 2022).

Rosati, A., S., De Masi, and R., Guerrini. (2015). « Antiepileptic Drug Treatment in Children with Epilepsy ». *CNS drugs* 29(10): 847-63 from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26400189/> (31 mars 2022).

Sarecka-Hujar, B., and I., Kopyta. (2018). « Poststroke Epilepsy: Current Perspectives on Diagnosis and Treatment ». *Neuropsychiatric Disease and Treatment* Volume 15: 95-103. from <https://www.dovepress.com/poststroke-epilepsy-current-perspectives-on-diagnosis-and-treatment-peer-reviewed-article-NDT> (17 juillet 2022).

Scavarda, D., and al. (2014). « Déconnexions sus-insulaires de la zone épileptogène (ze) guidée par SEEG : une alternative vraiment fonctionnelle à l'hémisphérotomie en présence d'une épilepsie réfractaire post-AVC sylvien étendu chez l'enfant ». *Neurochirurgie* 60(6): 338. from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0028377014001866> (17 juillet 2022).

Scheffer, I. E., and al. (2017). « ILAE Classification of the Epilepsies: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology ». *Epilepsia* 58(4): 512-21. from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.13709> (10 juillet 2022).

van Schooneveld, M. M.J., and al. (2016). « The Spectrum of Long-Term Cognitive and Functional Outcome after Hemispherectomy in Childhood ». *European Journal of Paediatric Neurology* 20(3): 376-84. from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S109037981600009X> (27 juillet 2022).

Steinhoff, B. J., and al. (2005). « The LAM-SAFE Study: Lamotrigine versus Carbamazepine or Valproic Acid in Newly Diagnosed Focal and Generalised Epilepsies in Adolescents and Adults ». *Seizure* 14(8): 597-605. from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1059131105001664> (31 mars 2022).

Tanaka, T., and al. (2021). « Antiseizure Medications for Post-stroke Epilepsy: A Real-world Prospective Cohort Study ». *Brain and Behavior* 11(9). from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/brb3.2330> (17 juillet 2022).

Téllez-Zenteno, J. F., and al. (2014). « A Validation of the New Definition of Drug-Resistant Epilepsy by the International League Against Epilepsy ». *Epilepsia* 55(6): 829-34. from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.12633> (27 juillet 2022).

Vallée. (2016). « Nouveaux et anciens antiépileptiques – ce que le pédiatre doit connaître » – *Service de Neuropédiatrie, CHRU, Lille – Réalités pédiatriques* 203

Widjaja, E., and al. (2020). « Seizure Outcome of Pediatric Epilepsy Surgery: Systematic Review and Meta-Analyses ». *Neurology* 94(7): 311-21. from <https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.00000000000008966> (17 juillet 2022).

Witt, J.-A., C. E., Elger, and C., Helmstaedter. (2015). « Adverse Cognitive Effects of Antiepileptic Pharmacotherapy: Each Additional Drug Matters ». *European Neuropsychopharmacology* 25(11): 1954-59. from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924977X1500245X> (20 juillet 2022).

Witt, J.-A., and C., Helmstaedter. (2012). « Should Cognition Be Screened in New-Onset Epilepsies? A Study in 247 Untreated Patients ». *Journal of Neurology* 259(8): 1727-31. from <http://link.springer.com/10.1007/s00415-012-6526-2> (17 juillet 2022).

Zeng, Q-Y. and al. (2015). « Comparative Long-Term Effectiveness of a Monotherapy with Five Antiepileptic Drugs for Focal Epilepsy in Adult Patients: A Prospective Cohort Study » éd. Jonathan H Sherman. *PLOS ONE* 10(7): e0131566. from <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0131566> (31 mars 2022).

Zhang, Y-X., and al. (2016). « Effects of Antiepileptic Drug on Thyroid Hormones in Patients with Epilepsy: A Meta-Analysis ». *Seizure* 35: 72-79. from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1059131116000224> (30 juillet 2022).

Page web : <https://institutducerveau-icm.org/fr/avc/causes-facteurs-personnes-risques/> : Institut du cerveau et de la moelle épinière, hôpital Pitié-Salpêtrière, 2006.

X. Annexes

Annexe 1 : Variations attendues dans les concentrations plasmatiques lors de co-administration d'antiépileptiques (Patsalos, 2013)

Added AED	Pre-existing AED																								
	CBZ	CLB	CZP	ESL-a	ESM	FBM	GBP	LCM	LTG	LEV	OXC	PMP	PB	PHT	PGB	PRM	RTG	RFN	STP	TGB	TPM	VPA	VGB	ZNS	
CBZ	-			ESL↓		FBM↓			LTG↓	LEV↓	H-OXC↓	PMP↓						RTG↓	RFN↓	STP↓	TGB↓	TPM↓	VPA↓		ZNS↓
CLB		-																	STP↑						
ESL-a				-					LTG↓					PHT↑							TPM↓	VPA↓			
FBM	CBZ↓	CLB↓	CZP↑			-			LTG↑				PB↑	PHT↑								VPA↑	VGB↓		
	CBZ-E↑	DMCLB↑																							
GBP						FBM↑	-								PGB↓										
LCM								-			H-OXC↓														
LTG			CZP↓						-	LEV↓								RTG↑					VPA↓		
LEV										-															
OXC	CBZ↓								LTG↓	LEV↓	-	PMP↓	PB↑	PHT↑				RFN↓				TPM↓			
PMP	CBZ↓	CLB↓							LTG↓		OXC↑	-											VPA↓		
PB								LCM↓	LTG↓	LEV↓	H-OXC↓		-					RTG↑	RFN↓	STP↓	TGB↓	TPM↓			ZNS↓
PHT				ESL↓		FBM↓		LCM↓	LTG↓	LEV↓	H-OXC↓	PMP↓		-	PGB↓			RTG↓	RFN↓	STP↓	TGB↓	TPM↓			ZNS↓
PGB															-						TGB↓				
PRM									LTG↓							-		RFN↓	STP↓	TGB↓	TPM↓				ZNS↓
RTG									LTG↓				PB↑				-								
RFN	CBZ↓								LTG↓				PB↑	PHT↑				-							
STP	CBZ↑	CLB↑			ESM↑								PB↑	PHT↑		PRM↑						VPA↑			
TGB																							VPA↓		
TPM				ESL↓					PMP↓					PHT↑										VPA↓	
VPA						FBM↑			LTG↑										RFN↑			TPM↓	-		
VGB	CBZ↑↓													PHT↓					RFN↓						-
ZNS	CBZ-E↑																								-

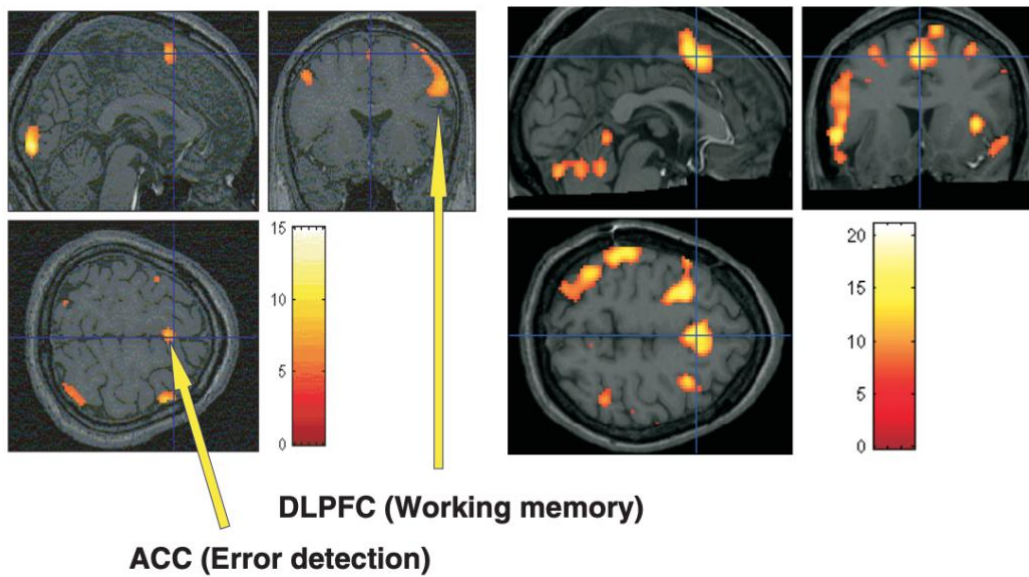
CBZ carbamazépine, CBZ-E carbamazépine-10,11-époxyde (active métabolite de CBZ), CLB clobazam, CZP clonazépine, DMCLB N-desméthylclobazam (active métabolite de CLB), ESL-a eslicarbazépine acétate, ESL eslicarbazépine (active métabolite de ESL-a), ESM éthosuximide, FBM felbamate, GBP gabapentine, H-OXC 10-hydroxycarbazépine (active métabolite de OXC), LCM lacosamide, LEV lévétiracétam, LTG lamotrigine, OXC oxcarbazépine, PB phénobarbital, PHT phénytoïne, PGB prégabaline, PMP pérampanel, PRM primidone, RFN rufinamide, RTG rétigabine, STP stéiripentol, TGB tiagabine, TPM topiramate, VGB vigabatrine, VPA valproïque, ZNS zonisamide

↓, a usually minor (or inconsistent) decrease in plasma level; ↓, a usually clinically significant decrease in plasma level; ↑, a usually minor (or inconsistent) increase in plasma level; ↑, a usually clinically significant increase in plasma level

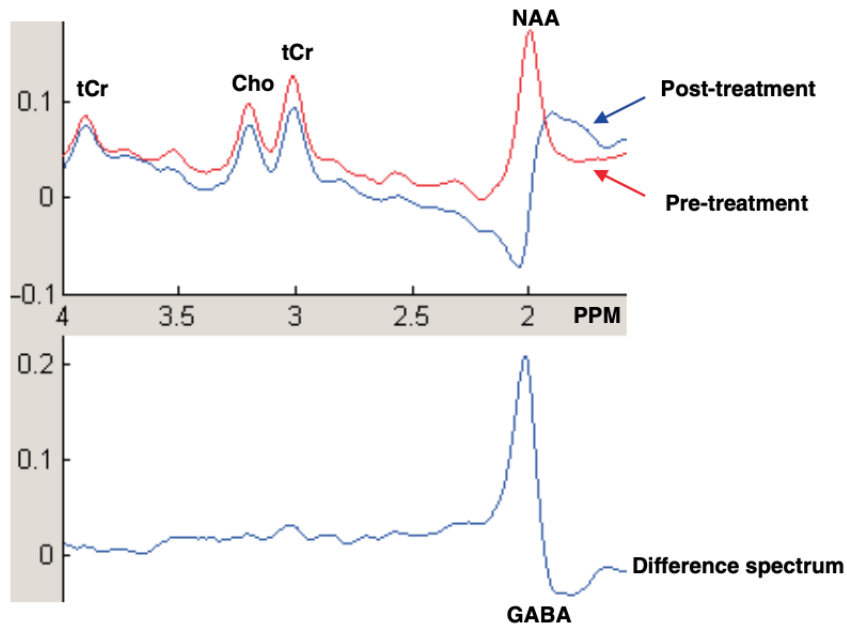
Annexe 2 : Caractéristiques principales des antiépileptiques à propos de leur métabolisation, leurs interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, y compris leurs nombres (Patsalos, 2013)

AED	Metabolism (hepatic)	Propensity to interact metabolically with other AEDs		Number of attributable interactions (AED vs. AED)	
		Affects other AEDs	Affected by other AEDs	Pharmacokinetic interactions	Pharmacodynamic interactions
Eslicarbazépine acétate	Substantial (>99 %)	Minimal	Minimal	9	1
Felbamate	Moderate (50 %)	Minimal	Minimal	15	0
Gabapentine	Not metabolised	Non-interacting	Non-interacting	2	0
Lacosamide	Moderate (60 %; demethylation)	Non-interacting	Minimal	4	5
Lamotrigine	Substantial (90 %)	Minimal	Moderate	17	5
Levétiracétam	Minimal (30 %; non-hepatic)	Non-interacting	Minimal	8	3
Oxcarbazépine	Substantial (90 %)	Minimal	Minimal	14	0
Pérampanel	Substantial (>98 %)	Minimal	Moderate	10	0
Prégabaline	Not metabolised	Non-interacting	Non-interacting	6	0
Rétigabine (ezogabine)	Moderate (70–80 %)	Minimal	Minimal	6	0
Rufinamide	Substantial (98 %)	Minimal	Minimal	13	0
Stéiripentol	Moderate (75 %)	Substantial	Substantial	10	0
Tiagabine	Substantial (98 %)	Minimal	Minimal	5	1
Topiramate	Moderate (50 %)	Minimal	Minimal	10	4
Vigabatrine	Not metabolised	Non-interacting	Non-interacting	3	3
Zonisamide	Moderate (65 %)	Minimal	Minimal	4	0

Annexe 3 : IRM de l'activation cérébrale selon le test de Stroop chez des patients non traités (à gauche) et des patients atteints d'épilepsie partielle recevant du topiramate 200 mg/jour (à droite) (Aldenkamp & Bodde, 2005)



Annexe 4 : Spectre de résonance magnétique obtenu dans le lobe frontal gauche d'un patient épileptique partiel avant et après traitement par topiramate 200 mg/j (Aldenkamp & Bodde, 2005)



Annexe 5 : Aperçu général des différents domaines touchés par les antiépileptiques chez les enfants et adolescents (Lagae, 2017)

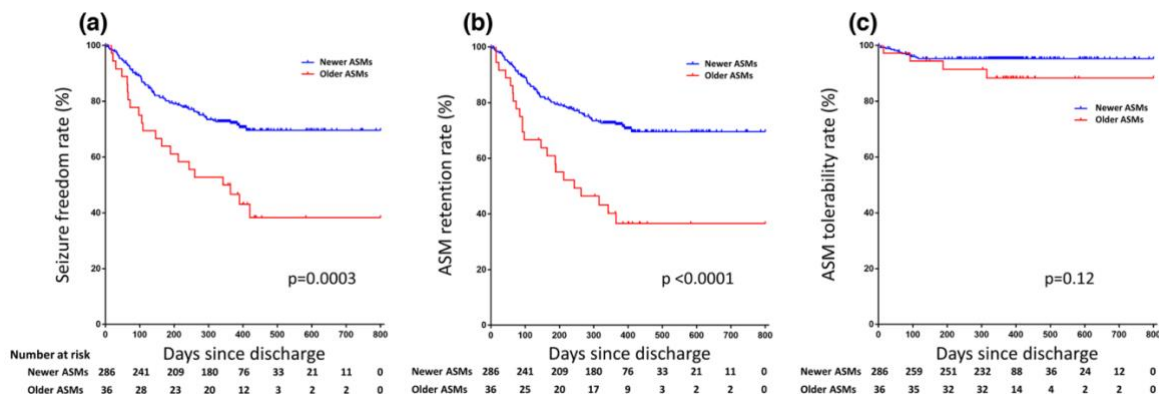
Antiepileptic agent	Affected domains		
	Attention	Memory	Language
Carbamazepine	▼	▼	
Clobazam	▼	0	▼
Felbamate	(▼)		
Gabapentin	▼	0	0
Lamotrigine	0	0	0
Levetiracetam	0	0	
Oxcarbazepine	▼/▲	0	
Phenobarbital	▼	▼	▼
Phenytoin	▼	▼	
Tiagabine	0	0	0
Topiramate	▼	▼	▼
Valproic acid	▼	▼	0
Vigabatrin	0	0	0
Zonisamide	(▼)		(▼)

▼ negative effect, ▲ positive effect, () possible effect, 0 no deficits, AED anti-epileptic drug

Annexe 6 : Nombres et pourcentages de l'échantillon de la liberté de crises, la survenue d'effets secondaires et les abandons à cause d'effets indésirables pour l'étude de Gilad et al. et Consoli et al. (Brigo et al., 2018)

	Gilad et al., 2007		Consoli et al., 2012	
	LTG	CR-CBZ	NIV	CR-CBZ
Liberté de saisie	23 (72%)	14 (44%)	49/52 (94%)	46/54 (85%)
Apparition d'effets indésirables	2/32 (6%)	12 (38%)	17/52 (33%)	21/54 (39%)
Retrait pour effets indésirables	1/32 (3%)	10 (31%)	3/52 (6%)	4/54 (7%)

Annexe 7 : Courbes de Kaplan-Meier des antiépileptiques de nouvelle génération (n = 286) par rapport aux plus anciennes (n = 36) pour la récurrence des crises, le taux de rétention et la tolérance de l'antiépileptique (Tanaka et al., 2021)



L'épilepsie vasculaire est une épilepsie focale symptomatique en rapport à une lésion cérébrale. Il n'existe pas encore un consensus sur la façon la plus adéquat de traiter cette branche de l'épilepsie. Cependant, celui-ci se tournera vers des antiépileptiques à spectre étroit. En Belgique, les différents traitements enregistrés et remboursés pour la monothérapie des crises focales chez les adultes et les enfants sont la carbamazépine, la lamotrigine, le lévétiracétam et l'oxcarbazépine en premier choix.

L'objectif de ce travail est de comparer les différentes générations d'antiépileptiques repris dans les recommandations, d'évaluer leurs impacts potentiels sur la fonction cognitive de l'enfant et d'envisager la chirurgie comme une alternative lorsque la médication ne suffit pas.

A cette fin, ce travail parcourt les principes théoriques de l'épilepsie, l'AVC et les fonctions cognitives, toujours dans un contexte de lésions cérébrales chez l'enfant.

Parmi les traitements étudiés, la lamotrigine semble être la molécule la plus intéressante, notamment car elle est la mieux tolérée et ne présente que peu d'effets sur la cognition. Toutefois, la carbamazépine possède de bons taux de rémission et le lévétiracétam possède un profil pharmacologique favorable, ainsi qu'un profil cognitif positif.

De plus, les progrès de la chirurgie de l'épilepsie permettent de rapporter des résultats nettement plus favorables que les traitements médicamenteux lors des épilepsies réfractaires en termes de résolution de crises. C'est une alternative curative qu'il faut envisager plus tôt lors de la prise en charge des enfants.

Lors de prochaines générations d'antiépileptiques, la recherche doit se pencher davantage sur des études comparatives chez les enfants avec des méthodologies plus strictes de sorte que l'évaluation des fonctions cognitives soit établie de manière plus efficiente. Ainsi, il sera possible d'établir des recommandations applicables à l'épilepsie post-AVC au sein de la population pédiatrique.

Vascular epilepsy is defined as a symptomatic focal epilepsy related to a brain lesion. Among scholars, no consensus exists on the most appropriate way to treat this branch of epilepsy. However, it will likely tend to narrow-spectrum antiepileptics. In Belgium, the different treatments registered and reimbursed for monotherapy of focal seizures for both adults and children are carbamazepine, lamotrigine, levetiracetam and oxcarbazepine, as first choices.

The objective of this work is to compare the different generations of antiepileptics listed in the recommendations, to assess their potential impacts on child's cognitive function, and to evaluate surgery as an alternative when medication is not enough.

For this purpose, this work covers the theoretical principles of epilepsy, stroke, and cognitive functions, always in the context of brain damage in children.

Among the treatments studied, lamotrigine seems to be the most interesting molecule, because it is best tolerated and bears fewer effects on cognition. However, carbamazepine demonstrates better remission rates and levetiracetam has a favorable pharmacological profile, as well as a positive cognitive profile.

In addition, the progress made in epilepsy surgery allow for significantly more favorable results than drug treatments in refractory epilepsies in terms of seizure resolution. It is a curative alternative that should be considered earlier in childcare.

For the next generations of antiepileptics, research should concentrate more on comparative studies focusing on childcare with stricter methodologies, in a way that the evaluation of cognitive functions can be established more effectively. Therefore, it would be possible to develop recommendations applicable to post-stroke epilepsy within the pediatric population.