

Résumé

Le terme d'encéphalopathie épileptique (EE) regroupe des syndromes épileptiques différents, où l'épilepsie est directement responsable d'une dégradation cognitive et/ou motrice du nourrisson ou de l'enfant. La préservation de ce potentiel de développement dépendra donc du contrôle des crises et de la normalisation de l'EEG par un traitement adapté et le plus précoce possible. Le diagnostic syndromique représente un élément clé de ce traitement et du pronostic, car malheureusement, certaines formes de ces épilepsies s'avèrent presque constamment réfractaires. Les approches thérapeutiques varient selon le type d'EE et sont toujours débattues actuellement, témoignant de la difficulté à trouver une médication efficace et à réaliser des études rigoureuses sur des syndromes épileptiques rares et souvent de cause hétérogène. Une revue des traitements actuels des syndromes de West, Lennox-Gastaut, Doose, Dravet ainsi que des absences myocloniques est présentée.

Mots clés : Encéphalopathie épileptique, anti-épileptiques, corticothérapie, syndrome de West

Epileptologie 2009; 26: 181 – 189

Treatment of Epileptic Encephalopathies: Review and Topical Outline

The term epileptic encephalopathy (EE) includes various epileptic syndromes where the epilepsy is directly responsible for the child's cognitive and/or motor deterioration. The preservation of development will thus depend on seizures control and normalization of the EEG by appropriate and early treatment. The diagnosis of the epileptic syndrome is essential for therapy and prognosis, some being unfortunately almost completely refractory. Therapeutic approaches will vary with the type of EE and are still debated, reflecting the difficulty in finding effective drugs and to conduct controlled studies on rare epileptic syndromes with often heterogeneous etiologies. A review of the current treatments of West, Lennox-Gastaut, Doose, and Dravet syndromes as well as epilepsy with myoclonic absences is presented.

Keywords: Epileptic encephalopathy, treatment, antiepileptic drugs, steroids, West syndrome

Sébastien Lebon et Eliane Roulet-Perez,
Unité de Neurologie et Neuroréhabilitation Pédiatrique, Département Médico-Chirurgical de Pédiatrie, CHUV, Lausanne

Behandlung von epileptischen Enzephalopathien: Überblick und Aktuelles

Der Ausdruck "Epileptische Enzephalopathie" (EE) schliesst verschiedene epileptische Syndrome ein, wo die Epilepsie direkt für einen kognitiven und/oder motorischen Rückschritt verantwortlich ist. Dieser kann nur durch die Kontrolle der Anfälle und die Normalisierung des EEGs dank vorzeitiger und passender Behandlung vermieden werden. Die Diagnose des epileptischen Syndroms ist wichtig für die Behandlung und Prognose, da leider einige Epilepsieformen fast vollständig therapieresistent sind. Die therapeutischen Vorgehen unterscheiden sich dann je nach der Art der EE und werden noch diskutiert. Das zeigt die Schwierigkeit, effektive Medikamente zu finden und kontrollierte Studien über seltene Syndrome mit oft verschiedenen Ursachen zu leiten. Die heutigen Behandlungen für West-Syndrom, Lennox-Gastaut-, Doose- und Dravet-Syndrom sowie Epilepsie mit myoklonischen Absenzen werden hier vorgestellt.

Schlüsselwörter: Epileptische Enzephalopathie, Behandlung, Antiepileptika, Steroide, West-Syndrom

Introduction

Le terme d'encéphalopathie épileptique (EE) désigne un groupe de pathologies épileptiques de l'enfant ou du nourrisson différentes, mais ayant en commun une détérioration cognitive, sensorielle et/ou motrice secondaire à une activité épileptique majeure, consistant en de fréquentes crises et/ou en la présence d'abondantes anomalies épileptiques électroencéphalographiques (EEG) interictales [1]. Cet impact sur le développement, indépendamment de la cause sous-jacente, ainsi que le risque de séquelles à long terme nécessitent une prise en charge active précoce, avec pour but, à la fois le contrôle des crises et la normalisation de l'EEG. Un suivi clinique et de l'EEG, mais aussi du développement est donc indispensable à l'évaluation d'une réponse thérapeutique.

De nombreux traitements ont été développés avec plus ou moins de succès selon le type d'EE ; on distingue les prises en charge par médicaments anti-épileptiques conventionnels ou par corticostéroïdes et les prises en charges non médicamenteuses comme le régime céto-gène, la stimulation vagale ou bien, dans certaines indi-

cations limitées, la chirurgie. Actuellement, les différentes approches thérapeutiques sont toujours débattues et varient d'une équipe ou d'un pays à l'autre. Ceci témoigne de la difficulté à trouver un traitement efficace et à réaliser des études rigoureuses sur des syndromes épileptiques rares et souvent de cause et de nature hétérogène.

Le but de cet article est surtout de passer en revue les prises en charge admises de différents types d'EE et d'aborder quelques nouvelles voies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses. Seront traités successivement le syndrome de West (SW), le syndrome de Lennox Gastaut (SLG), l'épilepsie myoclonono-astatique (EMA ou syndrome de Doose), le syndrome de Dravet (épilepsie myoclonique sévère du nourrisson : EMSN) et le syndrome d'absences myocloniques.

1. Le syndrome de West

Le SW est une des EE les mieux décrites avec un début entre 3 et 12 mois. Le diagnostic repose sur la combinaison de salves de spasmes épileptiques, d'une détérioration psychomotrice et, à l'EEG, d'un tracé très désorganisé asynchrone (hypsarythmie). Les étiologies sont variées, d'origine congénitale ou acquise [2].

L'objectif du traitement est, à la fois une normalisation clinique et EEG. Les deux traitements ayant montré leur efficacité par des études contrôlées sont le vigabatrin (VGB) et l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) [3]. Ces médicaments constituent le traitement de référence en première intention, hormis au Japon où la vitamine B6 est utilisée initialement [2]. Il reste, cependant, une incertitude quant au meilleur traitement, les deux ayant des effets secondaires potentiellement graves. Dans deux études comparatives, le VGB a été montré un peu moins efficace que l'ACTH, mais mieux toléré [4, 5]. Plusieurs antiépileptiques conventionnels ont aussi été essayés, avec une efficacité ponctuelle sur de petits groupes de patients, mais aucune étude n'a fait la preuve de la supériorité de l'un d'entre eux sur le VGB et l'ACTH. Ils ne sont pas recommandés en première intention.

La carbamazépine (CBZ) peut aggraver ces patients à la phase active de la maladie. Elle constitue cependant un traitement de suite de choix après l'ACTH et/ou le VGB en cas de spasmes symptomatiques d'une lésion avec apparition de crises partielles secondaires [2].

1) Vigabatrin

Le VGB est un analogue structurel de l'acide gamma-amino-butyrique (GABA). Il a aussi une action sur son métabolisme inhibant sa dégradation et stimulant sa libération. Le résultat est donc une augmentation du taux de GABA au niveau du système nerveux central [6].

La posologie se situe entre 50 et 150 mg/kg/j. Le

délai moyen d'action est globalement rapide, avec une réduction des SI dans un délai de 3 à 21 jours. En 2005, dans le cadre du VGB Infantile Spasms Study Group, une posologie élevée de VGB (100 à 150 mg/kg/j) donnait une réponse plus rapide au bout de trois jours de traitement [6, 7]. En cas de bonne réponse au traitement, celui-ci ne devrait pas être administré plus de 6 mois eu égard au risque visuel (cf ci-dessous) [8] ; les non-répondeurs devraient bénéficier d'un changement au profit de l'ACTH au bout de trois semaines d'essai.

L'efficacité du VGB a été démontrée par une étude en double aveugle contre placebo quelle que soit l'étiologie des spasmes infantiles (SI) [2, 9, 10, 6]. En 1991, Chiron et al. rapportaient une réduction >50% des SI chez 68% d'une série de 71 patients avec syndrome de West corticorésistant [11]. Dans les formes symptomatiques de sclérose tubéreuse de Bourneville, sa supériorité par rapport aux stéroïdes a été mise en évidence [12]. En monothérapie de première intention, le VGB est plus efficace chez les nourrissons traités avant l'âge de 3 mois que plus tard. Le taux de contrôle des spasmes atteint 90% dans les formes symptomatiques de maladie de Bourneville et de dysplasie corticale focale et 70% dans les formes cryptogéniques sans retard psychomoteur avant les premiers spasmes [2].

Trois études comparatives entre le VGB et les stéroïdes ont été faites chez des patients ayant un SW d'étiologie variée, mais exclusion de la maladie de Bourneville. Les deux ont montré une meilleure efficacité à court terme des stéroïdes sur le contrôle des spasmes avec, cependant, un taux de rechute plus grand avec ces derniers et une meilleure tolérance du VGB [4, 5, 13].

Les effets secondaires les plus observés sont une sédation, une irritabilité, une insomnie ou une hypotonie. Le problème majeur avec le VGB est le risque de rétrécissement concentrique du champ visuel (RCCV), corrélant avec la quantité cumulée des doses administrées ; cet effet secondaire d'apparition lentement progressive, mais le plus souvent irréversible, a une prévalence variable selon l'âge et la durée d'exposition [6]. Cependant, aucune étude n'est disponible sur une population de nourrissons de moins de 1 an ou ayant un SW. L'incidence et la prévalence du RCCV ont été étudiées dans des populations d'enfants de plus de 8 ans et dans le cadre d'épilepsies partielles complexes. La prévalence était de 15% (n=524). Le délai d'apparition le plus précoce était objectivé après 11 mois d'exposition au VGB [7, 14]. La progression du RCCV était minime sous traitement, déterminée par un périmètre de Goldmann à une moyenne de deux ans d'intervalle [15].

Dans le cadre du SW le bénéfice attendu est donc supérieur au risque potentiel de développer un RCCV, et ce, d'autant plus qu'il n'y a pas de preuve d'une atteinte rétinienne grave chez le nourrisson. Dans le cadre de la sclérose tubéreuse de Bourneville, où le VGB peut s'avérer la seule molécule efficace sur les SI et plus tard sur les crises partielles, un monitoring du champs visuel s'impose tous les 3 mois pour les 18 premiers mois de

traitement puis tous les 6 mois [8, 15]. En cas d'âge trop jeune, ou de non collaboration de l'enfant pour réaliser un examen du champ visuel, l'examen de choix est l'électrorétinogramme. Deux examens sont nécessaires pour conclure à une anomalie, beaucoup de jeunes enfants pouvant avoir des anomalies transitoires sur un examen isolé [6, 15, 16].

Enfin, plusieurs articles ont rapportés des hypersignaux T2 sur les IRM cérébrales de patients sous VGB. Ces hyper-intensités sont localisées dans les noyaux gris centraux, les thalami, la commissure antérieure, le corps calleux, ou le tronc cérébral et sont réversibles après l'arrêt du traitement. Elles sont asymptomatiques et leur origine n'est pas clairement déterminée ; sur la base de modèles animaux, un œdème intramyélinique a été évoqué [4, 17].

2) ACTH

L'ACTH constitue le traitement de première intention aux USA et au Japon (à côté de la vitamine B6). Son efficacité a été démontrée dans plusieurs travaux avec un contrôle des SI obtenu dans 50 à 100% des cas depuis le 1er cas rapporté par Sorel et Dusaucy-Bauloye en 1958. Des analogues de synthèse (tétracosactide) ont été utilisés avec une efficacité comparable [13]. Un des principaux problèmes est la détermination d'une dose optimale permettant une bonne efficacité et limitant les effets secondaires potentiellement graves. Plusieurs études ont été réalisées pour essayer de déterminer une dose optimale en comparant des groupes recevant un faible dosage (0,01 mg/kg/j = 1UI/kg/j) versus de hautes doses (0,025 à 0,1mg/kg/j = 2,5 à 10UI/kg/j) ; une étude japonaise ne trouvait pas de différence significative en terme d'efficacité entre des doses à 0,005 mg/kg/j (0,5UI/kg/j) et 0,025 mg/kg/j (2,5UI/kg/j). De plus, le taux de « pseudo-atrophie » cérébrale était plus bas et l'intensité plus modérée dans le groupe faible dose [18, 19]. Hrachovy et al. sur une étude similaire n'a pas trouvé de différences significative en terme d'efficacité mais un pourcentage d'hypertension artérielle moins important dans le groupe faible dose [20]. Un protocole personnalisé a été proposé par Riikonen et son groupe, en partant de très faibles doses puis en augmentant progressivement en doublant la dose toutes les deux semaines selon la réponse électro-clinique [21, 22]. Globalement les taux de réponses étaient superposables entre les différentes séries, avec environ 60% de bons répondeurs [18-22].

Le délai d'efficacité est rapide, entre 7 à 12 jours, tant en terme de disparition des SI que de normalisation de l'EEG. Cependant, une amélioration comportementale nécessite plusieurs semaines de traitement. Une durée de 4 à 6 semaines est donc recommandable. Le taux de rechute est d'environ 30% ; dans ces cas une deuxième cure d'ACTH est conseillée si le patient a été bon répondeur [23].

Les effets secondaires sont fréquents et constituent un inconvénient majeur du traitement. On note une hypertension artérielle avec cardiomyopathie qui apparaît de façon constante après un mois de traitement à doses élevées (80-120UI) mais disparaît une fois le traitement baissé puis arrêté. Ce risque est plus important en cas d'utilisation d'ACTH sous forme dépôt [21, 23]. Des infections avec risque de sepsis sont les principales causes de décès secondaires au traitement. Une « pseudo-atrophie cérébrale » transitoire apparaît rapidement, pouvant parfois occasionner des hématomes sous durax [2, 24]. Insomnie, irritabilité, agitation, apathie sont très fréquents au début du traitement ; les parents doivent en être avertis [2, 22]. Ont été rapportés des cas d'insuffisances rénale, surrénale, rétention de sodium, néphrocalcinose et glycosurie. Ces effets secondaires sont d'autant plus fréquents et marqués que la dose utilisée est élevée.

3) Corticothérapie orale

Elle constitue une alternative à l'ACTH du fait d'une meilleure tolérance avec un taux d'effets secondaires beaucoup moins important. Seulement 5 études à petits effectifs ont examiné son efficacité. Une étude contrôlée randomisée a montré de meilleurs résultats après deux semaines d'ACTH à haute dose qu'après deux semaines de prednisone [25]. La prednisolone, à une dose de 2mg/kg/j donnait un taux de 36-39% bon répondeurs et de 28-42% sur le plan EEG. La plupart des études concluaient à une efficacité limitée de la voie orale, la question se posant, pour les bons répondeurs, de l'évolution naturelle de la maladie ou d'un réel effet [25-29]. L'American Academy of Neurology concluait en 2004 à une absence de données suffisantes pour conclure à l'efficacité de la voie orale dans le SW [10].

4) Autres

• Valproate (VPA)

Avant l'ère du VGB, plusieurs observations isolées rapportaient une efficacité du VPA à des doses entre 20-60mg/kg/j, avec une bonne tolérance. Une étude montrait 73% de bons répondeurs clinique et 91% EEG à 6 mois. Les bons répondeurs l'étaient dans les deux semaines en majorité ; on notait 23% de rechutes. Une thrombopénie était présente chez 33% patients, nécessitant une baisse des doses. Une autre étude montrait un arrêt des spasmes dans 72% des cas à 3 mois avec des posologies élevées allant de 25 à 100mg/kg/j. Cependant, aux posologies élevées (100mg/kg/j) la tolérance était médiocre avec hypotonie majeure [2, 30, 31].

• Benzodiazépines (BZD)

Il s'agit essentiellement du nitrazépam, très peu utilisé actuellement compte tenu du risque d'hypotonie majeure à la dose de 1mg/kg/j et de l'apparition de nouvelles molécules plus maniables. Le taux de bons répondeurs va de 30-54% des cas selon les études ; sur le plan EEG, la résolution de l'hypsarythmie était obtenue dans 46% des cas ; le taux de rechute était de 15% (une étude) [32, 33].

• Vitamine B6

C'est le traitement de première intention au Japon. La pyridoxine est utilisée à fortes doses (1 à 2,4 g/j) avec des taux de succès assez faibles allant de 5 à 29% [34]. Là encore, la question se pose de l'efficacité réelle ou de l'évolution naturelle de la maladie. De plus, à ces doses, il existe un risque élevé de saignement gastrique dû au pH très acide du produit.

• Topiramate (TPM), zonisamide (ZNS), sulthiame, felbamate (FLB), immunoglobulines IV (IgIV)

La plupart de ces molécules ont été essayé soit dans des pays ne disposant pas du VGB ou chez les patients non répondeurs au VGB et/ou à une corticothérapie. L'efficacité est globalement modeste pour tous ; le FLB peut rendre service, mais en raison de sa toxicité son utilisation doit être pensée au cas par cas. Les IgIV ont été essayées en première intention en monothérapie avec un taux de réponse faible de 10% [2, 35-40].

• Régime cétogène

Quelques cas sont rapportés avec une bonne efficacité chez des patients non répondeurs au VGB et aux corticoïdes [2]. Il est peu convaincant en première intention [41].

• Chirurgie

La chirurgie doit être considérée précocement en cas de SI symptomatiques avec épileptogénèse focale (tumeur, porencéphalie, dysplasie corticale) et résistance au traitement. Dans ces cas, environ 60% des enfants opérés deviennent libres de crises, les meilleurs résultats étant obtenus pour des petites lésions [42]. L'indication chirurgicale est plus difficile en cas de dysplasie, du fait de la difficulté diagnostique aux âges de survenue du SW. En effet, il peut être difficile d'identifier la lésion par IRM avant l'âge de 18 mois, tant que la myéline n'est pas mature permettant de bien apprécier les limites substance blanche-substance grise [2].

II. Le syndrome de Lennox-Gastaut (SLG)

Le SLG est une forme sévère d'épilepsie débutant généralement entre 3 et 5 ans. Il peut apparaître suite à des lésions cérébrales survenues en période pré, péri ou post natale ou chez des enfants auparavant sains dans environ 30% des cas [23]. Les crises peuvent survenir de novo ou faire suite à des spasmes infantiles. Le SLG associe plusieurs types de crises dont la triade bien connue de crises toniques, atoniques et absences atypiques ; cependant d'autres types de crises peuvent être présentes comme des myoclonies, des crises tonico-cloniques généralisées (CTCG), partielles cloniques ainsi que des états de mal non convulsifs (EMNC). Des anomalies EEG typiques mais non pathognomoniques telles que des pointes ondes lentes interictales bifrontales et des rythmes rapides généralisés de courte durée et de grande amplitude sont décrites [43]. Le dysfonctionnement cognitif s'installe progressivement ou s'aggrave, s'il était déjà présent.

La prise en charge des patients atteints de SLG est complexe. Elle s'explique non seulement par la grande diversité des crises, une pharmacorésistance quasi constante et l'existence d'un fort taux de co-morbidités. En plus des troubles cognitifs souvent sévères, des troubles du comportement et psychiatriques (anxiété, dépression, psychose) sont fréquents dans le SLG et il faut les traiter en plus de l'épilepsie ; par ailleurs, le clinicien doit être attentif à ne pas aggraver ces troubles par la médication anti-épileptique. L'existence de crises de différentes impose souvent une polythérapie anti-épileptique. Cette médication souvent importante, non seulement augmente le risque d'effets secondaires, mais aussi le risque d'aggravation de certains types de crises [43-45]. Compte tenu de la pharmacorésistance, la liberté de crises ne doit pas être l'objectif majeur, le maniement trop fréquent d'anti-épileptiques pouvant être plus néfaste pour le patient que le bénéfice attendu. Le but du traitement sera surtout d'atteindre un équilibre entre la tolérance d'un minimum de crises pas trop gênantes au quotidien et d'un minimum d'effets secondaires pour permettre la meilleure intégration sociale possible. Trois buts doivent être à l'esprit du clinicien [43] :

- Minimiser le nombre de chutes dues aux crises atoniques
- Réduire le nombre de crises quotidiennes permettant à l'enfant une intégration sociale/scolaire spécialisée
- Prévenir/ou traiter rapidement les crises convulsives prolongées et les EMNC.

1) TTT médicamenteux

• Anti-épileptiques conventionnels

Compte tenu de la coexistence de crises différentes, le traitement de première intention doit être à large spectre et particulièrement actif sur les crises toniques, atoniques ainsi que sur les absences. Aucun médicament n'a été montré vraiment efficace [46]. Cependant, le VPA est le premier choix, utilisé par la plupart des cliniciens [43]. Des doses élevées (> 40mg/kg/j) peuvent être nécessaires. Des études randomisées en double aveugle ont montré l'efficacité de la lamotrigine (LTG) [47, 48] et du TPM [49] en add-on particulièrement sur les crises atoniques. Le FLB a été aussi montré efficace dans une étude contrôlée mais, compte tenu de sa toxicité, son utilisation est limitée [50]. Un contrôle des crises est rare sous monothérapie et souvent un essai de plusieurs médicaments doit être fait. Une association de VPA avec la LTG ou le TPM devrait être préférée [23].

En deuxième ligne, les BZD, en particulier le clobazam ayant un effet moins sédatif, ont une bonne efficacité en add-on, notamment avec le VPA [46]. Cependant, il est préférable de les utiliser de manière transitoire car elles constituent le traitement de choix des états de mal (EM) convulsifs et non convulsifs, un emploi prolongé pouvant réduire leur efficacité dans de telles situations [2, 43]. De plus, à forte dose, elles peuvent favoriser la survenue de crises toniques. Une irritabilité ou une somnolence sont fréquentes. L'éthosuximide (ESM) est aussi indiquée en cas d'absences atypiques prédominantes et le lévétiracétam (LEV) en cas de myoclonies et/ou CTCG [43]. Le rufinamide, qui est une nouvelle molécule prometteuse active sur les CTCG, toniques et atoniques, est utilisée depuis peu, mais le recul est encore faible [45, 51]. En cas de crises atoniques fréquentes, l'utilisation du FLB doit être discutée.

Le VGB, la phénytoïne (PHT) et la CBZ doivent être utilisées avec prudence, des exacerbations de crises étant rapportées [44]. Les stéroïdes peuvent être utiles en cas d'EM absence réfractaire [46, 52]. Des mesures non pharmacologiques seront aussi à considérer.

2) Traitements non pharmacologiques

i. Régime cétogène

Plusieurs articles rapportent une efficacité du régime cétogène dans les cas réfractaires. Freeman et Vining (2001) montraient une diminution rapide des crises atoniques et myocloniques chez plus de 50% des patients de leur série [53]. Ferrie et Patel (2009) proposent son utilisation précocement après qu'un ou deux anti-épileptiques de la seconde ligne de traitement aient échoués. Les facteurs limitants sont la mise en place, le

maintien et la tolérance d'un tel traitement qui peut être difficile chez ces enfants. Une attention particulière devra être portée aux patients sous TPM, le régime cétogène renforçant le risque d'acidose métabolique [45, 54].

ii. Stimulation du nerf vague (VNS)

La VNS peut être efficace en cas de crises atoniques prédominantes. Après 6 mois de stimulation, une moyenne de réduction des crises de 46-58% a été rapportée avec cependant une baisse de 88% des crises atoniques. Dans le suivi à long terme aucuns effets indésirables n'étaient notés en terme de comportement ; une amélioration comportementale était même rapportée chez quelques patients [55-57].

iii. Chirurgie

La callosotomie antérieure a longtemps été le traitement palliatif de choix en cas de crises atoniques fréquentes et incontrôlables. Les résultats sont cependant moins bons concernant les CTCG. Enfin, l'impact d'un tel acte chirurgical a peu été étudié dans cette population et dépend de l'état de base de l'enfant [43, 58, 59].

Une stimulation cérébrale profonde du noyau thalamique centromédian a montré de bons résultats dans une petite série de patients (13 dont 9 enfants) avec 80% de réduction de la fréquence totale des crises ; une amélioration de l'autonomie était aussi rapportée par les auteurs [60].

III. L'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson ou syndrome de Dravet (EMSN)

L'EMSN apparaît dans la première année de vie chez des nourrissons sains. Il se manifeste initialement par des EM fébriles cloniques répétées partiels ou généralisés. Après 1 an, les EM surviennent aussi sans fièvre et sont associés à d'autres types de crises dont des absences atypiques, des myoclonies et des crises partielles. L'EEG est normal au début de la maladie puis montre des anomalies multifocales et/ou généralisées. Une pharmacorésistance est constante ainsi que l'apparition, après l'âge de 2 ans, d'un retard de développement, de troubles du comportement et d'une ataxie [61].

Le traitement est très souvent difficile, bien que plusieurs médicaments aient été démontré efficaces, dont le VPA, le phénobarbital (PB), les BZD, le LEV, le TPM, le bromure de potassium (KBr), le stiripentol (STP) ainsi que la diète cétogène [62].

Le STP a montré une bonne efficacité en combinaison avec le clobazam dans une étude randomisée, contrôlée [63]. Il s'agit d'un inhibiteur du cytochrome p450,

permettant d'augmenter la concentration des métabolites actifs des médicaments qui lui sont associés (norclonazepam notamment), et a une action modulatrice sur le GABA. Une réduction des crises de plus de 50% était notée dans 71% des cas dans le groupe STP versus 5% dans le groupe placebo [63]. Un suivi à long terme montrait une baisse significative de la fréquence et de la durée des crises et du nombre d'épisodes d'état de mal dans le groupe avec VPA+clobazam+STP [64]. Malgré son efficacité en add-on, il n'est, cependant, pas systématiquement utilisé car non disponible dans certains pays dont la Suisse.

Le LEV, en add-on, dans une série de 28 patients, a permis une réduction des crises de plus de 50% avec une bonne efficacité, particulièrement sur les myoclonies, les CTCG et les crises partielles avec une bonne tolérance [65]. Plusieurs études rétrospectives et un essai clinique ont démontré l'intérêt du TPM en add-on [66-68]. L'association VPA-TPM a été recommandée dans les pays ne disposant pas de STP [69]. A long terme, cependant, une large étude rétrospective montrait une diminution de l'efficacité du TPM au cours d'une moyenne de 30 mois de traitement [70].

Le ZNS et le KBr, deux médicaments particulièrement utilisés au Japon, sont aussi des agents de choix contre les CTCG, mais aussi contre tous les autres types de crises ainsi que les EM [71, 72]. Les BZD (clobazam, clonazepam) peuvent être ajoutées au traitement de fond avec de bons résultats sur les différents types de crises, mais la résistance et les effets secondaires sont fréquents ; une utilisation temporaire est, si possible, recommandée [63, 69].

Récemment, le vérapamil, un inhibiteur calcique, a permis, en adjonction au traitement anti-épileptique, une diminution significative des crises dans deux cas rapportés. Les mécanismes discutés par les auteurs seraient : 1) une action inhibitrice de la molécule sur une protéine transporteur transmembranaire qui participerait, in situ, au phénomène de pharmacorésistance ; 2) une régulation de la dépolarisation membranaire anormale, induite par la dysfonction du canal sodique SCN1a, en modulant l'influx calcique anormal dans les neurones. Les posologies sont augmentées progressivement jusqu'à 1 à 1,5 mg/kg/j, la tolérance était rapportée bonne sous réserve d'une surveillance cardiologique et tensionnelle. Un patient a cependant échappé après 13 mois de traitement [73].

Malgré cet arsenal thérapeutique, le contrôle des crises reste extrêmement difficile. Aux mesures médicamenteuses doivent être associés des mesures physiques : les vaccinations potentiellement pyrogènes doivent être accompagnées de mesures antithermiques voire même d'une augmentation temporaire des anti-épileptiques. Les bains chauds doivent être évités, de même que toutes les situations pouvant être à l'origine d'hyperthermie (exposition prolongée au soleil en été par ex.) [69].

La CBZ, la LTG, le VGB et la PHT doivent en principe

être évités du fait du risque d'aggravation des crises [61].

IV. L'épilepsie myoclonono-astatique ou syndrome de Doose (EMA)

L'EMA est une épilepsie classée dans les syndromes idiopathiques généralisés. Elle apparaît, chez des enfants préalablement normaux, entre 2 et 6 ans et est caractérisée par des crises myoclonono-astatiques entraînant des chutes. D'autres types de crises sont associés comme des CTCG et des absences atypiques. Des EMNC et des crises toniques peuvent survenir dans l'évolution. Une détérioration cognitive est fréquente, surtout au début de la maladie, avec possibilité de récupération une fois les crises maîtrisées. L'évolution est imprévisible, une déficience mentale et/ou des troubles du comportement pouvant persister après l'arrêt des crises dans environ 30% des cas [74, 23].

Aucune étude randomisée contrôlée n'est disponible évaluant l'efficacité d'un traitement anti-épileptique plus qu'un autre [23].

Compte tenu de la variété des crises généralisées, un traitement à large spectre d'action, le VPA, est préconisé en première intention. L'association avec la LTG a une bonne efficacité, ces deux molécules étant synergiques et la LTG ayant été montré comme efficace dans ce syndrome [75]. Dans les formes avec absences et myoclonies prédominantes, l'ESM peut être efficace [74, 76]. Les BZD à faible dose, en association avec le VPA, apportent un bénéfice notamment au début de la maladie où l'épilepsie est souvent floride [74]. Par contre, elles sont recommandées de manière transitoire, la sensibilité du patient devenant moins importante au long cours. D'autres molécules ont montré une efficacité comme le LEV, le TPM [67], le FLB (en cas de crises astatiques prédominantes) [76], l'acétazolamide et le sulthiame [77]. Deux études rétrospectives montraient la supériorité du régime cétogène pour obtenir un arrêt total des crises devant l'ACTH, l'ESM, les BZD, le LEV et le VPA [78, 79]. L'ACTH peut être essayé en cas de crises myoclonono-astatiques rebelles ou d'EMNC prolongé [80].

La CBZ et le VGB doivent être évités pouvant augmenter la fréquence des crises et provoquer l'apparition d'EM myocloniques [81].

V. L'épilepsie absence myoclonique

Les absences myocloniques sont caractérisées par l'association d'absences (allant d'une perte complète du contact à un discret trouble de la conscience) et de secousses myocloniques importantes, bilatérales, rythmiques à 3Hz intéressant surtout les muscles des épaules, des bras et des jambes. Une contraction tonique progressive est concomitante des secousses et entraîne une élévation progressive des membres supérieurs.

Tableau 1. Anti-épileptiques dans les EE*

Encéphalopathie épileptique	Traitements efficaces			Traitements potentiellement aggravants
	1ère ligne	2ème ligne	3ème ligne ou efficacité rapportée sur quelques cas	
Syndrome de West	VGB	ACTH	steroides per os, B6, VPA, TPM, LTG, ZNS, sulthiame, BZD, IgIV, diète cétogène	CBZ
Syndrome de Lennox Gastaut	VPA, LTG, TPM	rufinamide, FLB, clobazam, PHT	LEV, steroides, ACTH, VNS, diète cétogène, callosotomie	CBZ(1), BZD(2)
Syndrome de Dravet	VPA+clobazam+STP, TPM		LEV, diète cétogène, KBr, PB, ZNS, verapamil <i>en add on</i>	LTG, VGB, CBZ
Syndrome de Doose	VPA, clobazam, LTG, PB(3)	TPM, diète cétogène, LEV, ESM	FLB, sulthiame, steroides	VGB, CBZ
Epilepsie absence myoclonique	VPA, ESM	LTG <i>en add on</i>	PB, BZD	PHT, CBZ

(1): efficace sur les crises toniques mais peut aggraver les absences et les EMNC

(2): effet paradoxal possible avec aggravation des crises toniques

(3): efficacité à faibles doses au début de la maladie en cas de CTCC très nombreuses et résistante au traitement habituel

* Pour les posologies se reporter aux références bibliographiques

L'évolution est variable avec disparition spontanée des crises dans un tiers des cas selon la série du centre St Paul en France. L'apparition de CTCC est un marqueur d'évolution défavorable avec mauvais pronostic. Enfin, l'apparition ou l'aggravation d'un retard psychomoteur est fréquent mais plus marqué en cas de persistance de l'épilepsie [82].

Le traitement le plus efficace est l'association de VPA et d'ESM. Cette bithérapie est, par contre, le plus souvent inefficace en cas d'apparition de CTCC ; il s'agit des cas les plus graves où l'épilepsie est pharmaco-résistante [82]. Le VPA associé au PB et à une BZD a amené, dans certains cas, un bon contrôle des crises [82]. Enfin, la LTG peut avoir un effet favorable, en association avec le VPA et l'ESM, dans les cas de résistance au traitement classique [83, 84].

Conclusion

La prise en charge d'une EE reste un problème thérapeutique majeur. Les mécanismes de leur impact sur les fonctions cognitives en développement restent mal connus et les moyens de prévenir efficacement une détérioration mentale sont actuellement encore souvent limités. La réalisation d'études randomisées contrôlées permettant d'établir des recommandations thérapeutiques claires est rendue difficile par la rareté et l'hétérogénéité des différents syndromes épileptiques concernés. Mis à part dans le SW, dont le traitement est maintenant mieux codifié (sauf en cas de résistance au traitement), le clinicien ayant à gérer ces situations se retrouve très souvent face à des impasses. Une meilleure compréhension de la pathophysiologie de chaque

syndrome, en particulier par le développement de modèles animaux, devrait permettre de trouver de nouveaux modes de traitement. Ces derniers s'avèrent indispensables dans l'amélioration de la prise en charge et du pronostic de ces enfants, à la fois en terme de qualité de vie et de développement mental.

Références

1. Nabbout R, Dulac O. *Epileptic encephalopathies : A brief overview. J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 393-397
2. Dulac O, Tuxhorn I. *Spasmes infantiles et syndrome de West. In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch et al. (eds): Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence. London: John Libbey, 2005: 53-72*
3. Hancock E, Osborne JP, Milner P. *Treatment of infantile spasms. Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD001770
4. Cossette P, Riviello JJ, Carmant L. *ACTH versus vigabatrin therapy in infantile spasms: a retrospective study. Neurology* 1999; 52: 1691-1694
5. Vigeveno F, Cilio MR. *Vigabatrin compared to ACTH. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. Epilepsia* 1997; 38: 1270-1274
6. Willmore LJ, Abelson MB, Ben-Menachem E et al. *Vigabatrin: 2008 Update. Epilepsia* 2009; 50: 163-173
7. *Ovation pharmaceuticals, Inc. Data on file. Clinical study report. 2005; Protocol 1-A: IND 47,707, v1.0*
8. *Vigabatrin Paediatric Advisory Group. Guideline for prescribing vigabatrin in children has been revised. BMJ* 2000; 320: 1404-1405
9. Appleton RE, Peters AC, Mumford JP, Shaw DE. *Randomised, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. Epilepsia* 1999; 40:1627-1633
10. Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T et al. *Practice parameter: medical treatment of infantile spasms. Report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. Neurology* 2004; 62: 1668-1681

11. Chiron C, Dulac O, Beaumont D et al. Therapeutic trial of VGB in refractory infantile spasms. *J Child Neurol* 1991; 6(Suppl 2): 2552-2559
12. Chiron C, Dumas C, Jambaqué I et al. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Res* 1997; 26: 389-395
13. Lux AL, Edwards SW, Hancock E et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracoside at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1773-1778
14. DeToledo JC, Bittman RM, Collins SD, Sagar SM. Vigabatrin-induced visual defect: update 2007. Poster presented at: 61st Annual Meeting of the American Epilepsy Society, November 30-December 3, 2006, Philadelphia, Pennsylvania
15. Ovation pharmaceuticals, Inc. Data on file. Vigabatrin-induced retinal dysfunction, 2007b
16. University of Toronto. Data on file. Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, 2007
17. Cohen JA, Fisher RS, Brigell MG et al. The potential for vigabatrin-induced intramyelinic edema in humans. *Epilepsia* 2000; 41: 148-157
18. Oguni H, Yanagaki S, Hayashi K et al. Extremely low-dose ACTH step-up protocol for West syndrome: Maximum therapeutic effect with minimal side effects. *Brain Dev* 2005; 28: 8-13
19. Yanagaki S, Oguni H, Hayashi K et al. A comparative study of high-dose and low-dose ACTH therapy for West syndrome. *Brain Dev* 1999; 21: 461-467
20. Hrachovy RA, Frost Jr JD, Glaze DG. High dose, long duration versus low-dose, short-duration corticotrophin therapy for infantile spasms. *J Pediatr* 1994; 124: 803-806
21. Heiskala H, Riikonen R, Santavuori P et al. West syndrome: individualized ACTH therapy. *Brain Dev* 1996; 18: 456-460
22. Riikonen R. ACTH therapy of West syndrome: Finnish views. *Brain Dev* 2001; 23: 642-646
23. Guerrini R. *Epilepsy in children*. *Lancet* 2006; 367: 499-524
24. Ito M, Miyajima T, Fujii J, Okuno T. Subdural hematoma during low-dose ACTH therapy in patients with West syndrome. *Neurology* 2000; 54: 2346-2347
25. Baram TZ, Mitchell WG, Tournay A et al. High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: a prospective, randomised, blinded study. *Pediatrics* 1996; 97: 375-379
26. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P, Zion TE. Double-blind study of ACTH vs prednisone therapy in infantile spasms. *J Pediatr* 1983; 103: 641-645
27. Lombroso CT. A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations. *Epilepsia* 1983; 24: 135-158
28. Snead OC III, Benton JW, Myers GJ. ACTH and prednisone in childhood seizure disorders. *Neurology* 1983; 33: 966-970
29. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P et al. A controlled study of prednisone therapy in infantile spasms. *Epilepsia* 1979; 20: 403-477
30. Fisher E, Siemes H, Pund R et al. Valproate metabolites in serum and urine during antiepileptic therapy in children with infantile spasms: abnormal metabolite pattern associated with reversible hepatotoxicity. *Epilepsia* 1992; 33: 165-171
31. Siemes H, Spohr HL, Michael T et al. Therapy of infantile spasms with valproate: results of a prospective study. *Epilepsia* 1988; 29: 553-560
32. Chamberlain MC. Nitrazepam for refractory infantile spasms and the Lennox-Gastaut syndrome. *J Child Neurol* 1996; 11: 31-34
33. Volzke E, Doose H, Stephan E. The treatment of infantile spasms and hypsarrhythmia with mogadon. *Epilepsia* 1967; 8: 64-70
34. Ohtsuka Y, Matsuda M, Ogino T. Treatment of the West syndrome with high-dose pyridoxal phosphate. *Brain Dev* 1987; 9: 418-421
35. Yanai S, Hanai T, Narazaki O. Treatment of infantile spasms with zonisamide. *Brain Dev* 1999; 21: 157-161
36. Debus OM, Kurlemann G; study group. Sulthiame in the primary therapy of West syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled add-on trial on baseline pyridoxine medication. *Epilepsia* 2004; 45: 103-108
37. Hurst DL, Rolan TD. The use of felbamate to treat infantile spasms. *J Child Neurol* 1995; 10: 134-136
38. Glauser TA, Clark PO, Strawburg R. A pilot study of topiramate in the treatment of infantile spasms. *Epilepsia* 1998; 39: 1324-1328
39. Thijs J, Verhelst H, Van Coster R. Retrospective study of topiramate in a pediatric population with intractable epilepsy showing promising effects in the West syndrome patients. *Acta Neurol Belg* 2001; 101: 171-176
40. Echenne B, Dulac O, Parayre-Chanez MJ et al. Treatment of infantile spasms with intravenous gamma-globulins. *Brain Dev* 1991; 13: 313-319
41. Rubenstein JE, Kossof EH, Pyzik PL et al. Experience in the use of the ketogenic diet as early therapy. *J Child Neurol* 2005; 20: 31-34
42. Asano E, Chugani DC, Juhasz C et al. Surgical treatment of West syndrome. *Brain Dev* 2001; 23: 668-676
43. Arzimanoglou A, French J, Blume WT et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol* 2009; 8: 82-93
44. Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening of seizures. *Epilepsia* 1998; 39: 5-17
45. Ferrie CD, Patel A. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome (LGS). *Eur J Pediatr Neurol* 2009; doi: 10.1016/j.ejpn.2008.12.005
46. Hancock E, Cross H. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD003277
47. Motte J, Trevathan E, Arvidson JF et al. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med* 1997; 337: 1807-1812
48. Eriksson AS, Nergardh A, Hopppu K. Lamotrigine in children and adolescents with refractory generalized epilepsy: a randomized, double blind, crossover study. *Epilepsia* 1998; 39: 495-501
49. Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F et al. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. Topiramate YL Study Group. *Neurology* 1999; 52: 1882-1887
50. Felbamate Study in Lennox-Gastaut Syndrome. Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut syndrome). *N Engl J Med* 1993; 328: 29-33
51. Glauser T, Kluger G, Sachdeo R et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 2008; 70: 1950-1958
52. You SJ, Jung DE, Kim HD et al. Efficacy and prognosis of a short course of prednisolone therapy for pediatric epilepsy. *Eur J Pediatr Neurol* 2008b; 12: 314-320
53. Freeman JM, Vining EP. Seizures decrease rapidly after fasting: preliminary studies with the ketogenic diet. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 53: 946-949
54. Neal EG, Chaffe HM, Edwards N et al. The ketogenic diet in the treatment of epilepsy in children: a randomised controlled trial. *Lancet Neurology* 2008; 7: 500-506
55. Hosain S, Nikalov B, Harden C et al. Vagus nerve stimulation treatment for Lennox-Gastaut syndrome. *J Child Neurol* 2002; 15: 509-512
56. Frost M, Gates J, Helmers SL et al. Vagus nerve stimulation in children with refractory seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2001; 42: 1148-1152
57. Aldenkamp AP, Majoie HJM, Berfelo MW et al. Long-term effects of 24-month treatment with vagus nerve stimulation on behaviour in children

- with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav* 2002; 3: 475-479
58. Gates JR. Surgery in Lennox-Gastaut syndrome. Corpus callosum division for children. *Adv Exp Biol* 2002; 497: 87-98
 59. Rougier A, Claverie B, Pedespan JM et al. Callosotomy for intractable epilepsy: overall outcome. *J Neurosurg Sci* 1997; 41: 51-57
 60. Velasco AL, Velasco F, Jimenez F et al. Neuromodulation of the centromedian thalamic nuclei in the treatment of generalized seizures and the improvement of the quality of life in patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2006; 47: 1203-1212
 61. Dravet C, Bureau M, Oguni H et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds): *Epileptic Syndromes in Infancy Childhood and Adolescence*, 4th ed. London: John Libbey, 2005: 89-114
 62. Kassai B, Chiron C, Augier S et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy: a systematic review and a meta-analysis of individual patient data. *Epilepsia* 2008; 49: 343-348
 63. Chiron C, Marchand MC, Tran A et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet* 2000; 356: 1638-1642
 64. Thanh TN, Chiron C, Dellatolas G et al. Long-term efficacy and tolerance of stiripentol in severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet's syndrome). *Arch Pediatr* 2002; 9: 1120-1127
 65. Striano P, Coppola A, Pezzella M et al. An open-label trial of levetiracetam in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology* 2007; 69: 250-254
 66. Nieto-Barrera M, Candau R, Nieto-Jimenez M et al. Topiramate in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Seizure* 2000; 9: 590-594
 67. Mickaeloff Y, de Saint-Martin A, Mancini J et al. Topiramate: efficacy and tolerability in children according to epilepsy syndrome. *Epilepsy Res* 2003; 53: 225-232
 68. Kroll-Seger J, Portilla P, Dulac O, Chiron C. Topiramate on the treatment of highly refractory patients with Dravet syndrome. *Neuropediatrics* 2006; 37: 325-329
 69. Ceulemans B, Boel M, Claes L et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy: toward an optimal treatment. *J Child Neurol* 2004; 19: 516-521
 70. Grosso S, Franzoni E, Iannetti P et al. Efficacy and safety of topiramate in refractory epilepsy of childhood: long-term follow-up study. *J Child Neurol* 2005; 20: 893-897
 71. Oguni H, Hayashi K, Oguni M et al. Treatment of severe myoclonic epilepsy in infants with bromide and its borderline variant. *Epilepsia* 1994; 35: 1140-1145
 72. Tanabe T, Awaya Y, Matsuishi T et al. Management of and prophylaxis against status epilepticus in children with severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI; Dravet syndrome): a nation-wide questionnaire survey in Japan. *Brain Dev* 2008; 30: 629-635
 73. Iannetti P, Parisi P, Spalice A et al. Addition of vérapamil in the treatment of severe myoclonic in infancy. *Epilepsy Res* 2009; 85: 89-95
 74. Guerrini R, Parmeggiani L, Bonanni P et al. Myoclonic astatic epilepsy. In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds): *Epileptic Syndromes in Infancy Childhood and Adolescence*, 4th ed. London: John Libbey, 2005: 115-124
 75. Dulac O, Kaminska A. Use of lamotrigine in Lennox-Gastaut and related epilepsy syndromes. *J Child Neurol* 1997; 12(Suppl 1): S23-28
 76. Ramos-Platt LMK, Zupanc ML, Hecox K et al. Felbamate as an effective treatment in myoclonic astatic epilepsy of Doose: a report on 8 patients. *Epilepsia* 2008; 49(Suppl 7): 92-93
 77. Guerrini R, Aicardi J. Epileptic encephalopathies with myoclonic seizures in infants and children (severe myoclonic epilepsy and myoclonic-astatic epilepsy). *J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 449-461
 78. Oguni H, Tanaka T, Hayashi K et al. Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. *Neuropediatrics* 2002; 33: 122-132
 79. Kilaru S, Bergqvist AG. Current treatment of myoclonic astatic epilepsy: clinical experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Epilepsia* 2007; 48: 1703-1707
 80. Oguni H, Hayashi K, Imai K et al. Idiopathic myoclonic-astatic epilepsy of early childhood – nosology based on electrophysiologic and long-term follow-up study of patients. *Adv Neurol* 2005; 95: 157-174
 81. Guerrini R, Bonanni P, Rothwell J, Hallett M. Myoclonus and epilepsy. In: Guerrini R, Aicardi J, Andermann F, Hallett M (eds): *Epilepsy and Movement Disorder*. Cambridge: Cambridge University Press, 2002: 165-210
 82. Bureau M, Tassinari CA. Epilepsy with myoclonic absences. In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds): *Epileptic Syndromes in Infancy Childhood and Adolescence*, 4th ed. London: John Libbey, 2005: 337-344
 83. Manonmani V, Wallace SJ. Epilepsy with myoclonic absences. *Arch Dis Child* 1994; 70: 288-290
 84. Wallace SJ. Myoclonus and epilepsy in childhood: a review of treatment with Valproate, ethosuximide, lamotrigine and Zonisamide. *Epilepsy Res* 1998; 29: 147-154

Adresse de correspondance :

Dr Sébastien Lebon

**Unité de Neurologie et Neuroréhabilitation Pédiatrique
CHUV**

Rue du Bugnon

CH-1011 Lausanne

Tél. 0041 21 3143563

Fax 0041 21 3143572

Sébastien.Lebon@chuv.ch