

NOUVELLES THÉRAPIES D'ÉPILEPSIES DE L'ENFANT

Judith Kröll, Alexandre N. Datta

Traduction: Rudolf Schläpfer

Introduction

Malgré le développement de nouveaux médicaments au cours de ces dernières décennies, le nombre de patients avec une épilepsie pharmaco-résistante n'a guère changé. La compréhension croissante de l'étiologie des épilepsies, y compris les causes génétiques et structurales, permet d'identifier chez certains patients des cibles moléculaires spécifiques et de proposer des traitements qui dépassent la suppression des crises en traitant la cause de l'épilepsie. Le grand défi reste toujours et encore l'identification précoce des causes afin de garantir au patient le meilleur choix thérapeutique.

Pendant l'enfance et l'adolescence le choix de l'antiépileptique devrait être fait, en fonction du mode d'action (*figure 1*), aussi individuellement que possible, en tenant compte de la pharmacocinétique et -dynamique spécifique pour l'âge ainsi que spécifique du type de crise ou du syndrome épileptique, tout en considérant dans le cas idéal aussi des causes moléculaires et génétiques, donc fonctionnelles au niveau cellulaire de l'épilepsie. Cette dernière approche ouvre des perspectives pour un traitement individualisé, en agissant non seulement sur les crises mais p.ex. aussi sur les troubles du développement associés.

L'objectif de tout traitement anticonvulsif ou préventif de crises consiste en première ligne à empêcher de nouvelles crises. En outre on souhaite un effet dit anti-épileptogène précoce, afin d'éviter une chronicisation de l'épilepsie. Bien que cet effet ait été mis en évidence dans le modèle animal pour certains antiépileptiques, il n'a jusqu'ici pas été possible de le reproduire chez l'homme. Ces médicaments devraient aussi exercer un effet neuroprotecteur, afin d'éviter les répercussions négatives des convulsions récurrentes ou de l'activité épileptique continue sur le développement et la cognition. La mise en évidence de cet objectif thérapeutique est difficile car dépendante de nombreux facteurs confondants.

La sélection de la meilleure thérapie ou de la thérapie la plus personnalisée peut se faire en 3 phases:

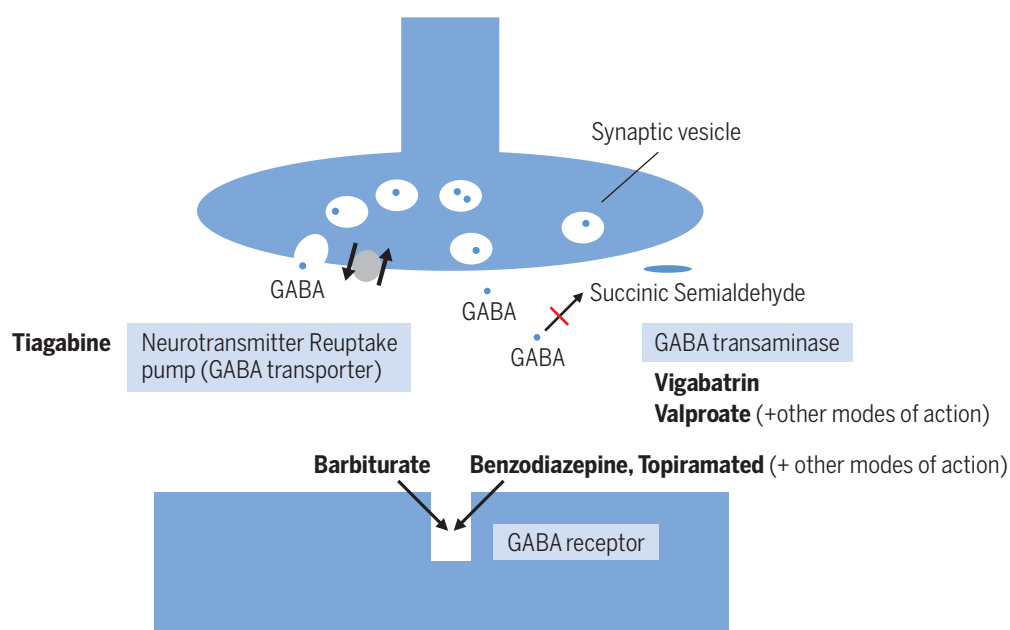
- Phase 1** Thérapie anticonvulsive (choix de l'antiépileptique de manière empirique selon le type de convulsion, focale, généralisée ou inconnue)
- Phase 2** Thérapie spécifique d'un syndrome épileptique
- Phase 3** Thérapie génospécifique (approche thérapeutique individualisée ou personnalisée)



Judith Kröll

<https://doi.org/10.35190/f2021.3.3>

INHIBITORY NEUROTRANSMITTER SYSTEM and antiepileptic drugs



Correspondance:
judith.kroell@glkn.de

EXCITATORY NEUROTRANSMITTER SYSTEM and antiepileptic drugs

Carbamazepine/Oxcarbazepine

Phenytoin

Lamotrigine

Phenytoin

Lacosamide (slow inactivation of voltage gated Na channel)

Valproate (+ other modes of action)

High voltage CA channel

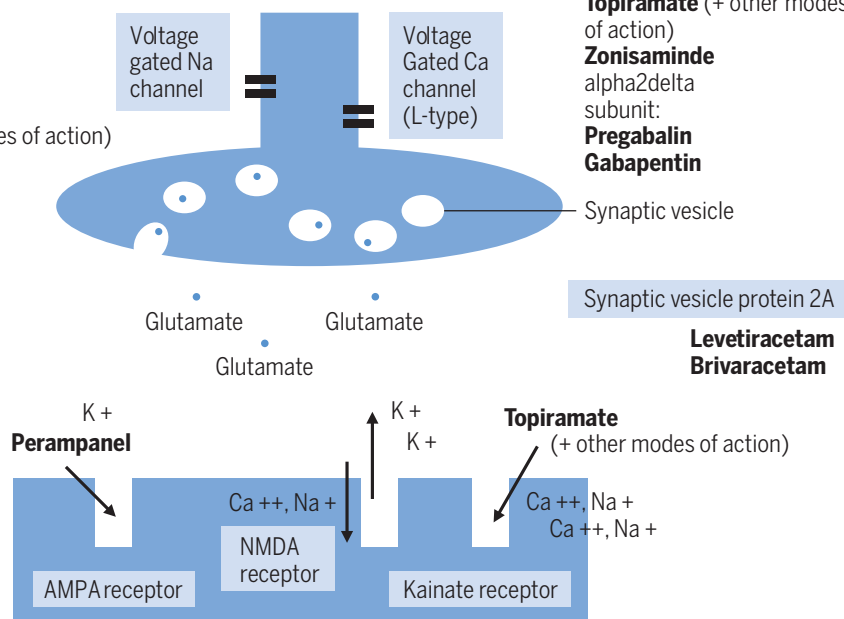
Topiramate (+ other modes of action)

Zonisamide

alpha2delta subunit:

Pregabalin

Gabapentin

Figure 1: Possibles modes d'action de médicaments antiépileptiques ou de prévention de crises¹⁵⁾.

A) Nouveaux traitements spécifiques d'un syndrome épileptique

En 2020 et 2021 ont été admis deux nouveaux « médicaments orphelins » ou « orphan drugs » pour le traitement de syndromes épileptiques pédiatriques rares en Suisse et/ou l'UE:

1. Cannabidiol

L'effet préventif de convulsions du cannabinoïde non psychoactif cannabidiol (CBD) est décrit depuis plusieurs décennies. Les expériences sur l'animal ont entre-temps permis d'identifier plusieurs cibles moléculaires par lesquelles le CBD agit sur l'hyperexcitabilité neuronale. Un possible effet anticonvulsif pourrait entre autres se baser sur le fait que la sécrétion de glutamate, un neurotransmetteur stimulant, est diminuée au niveau de la synapse (antagonisme sur un récepteur couplé aux protéines G)¹⁾.

Après plusieurs études contrôlées par placebo en double aveugle, la **monopréparation de cannabidiol** Epidyolex® est autorisé dès 2 ans et disponible en Suisse, depuis août 2021, en tant que **traitement complémentaire** pour les crises épileptiques dues à un **syndrome de Lennox-Gastaut (SLG)** ou un **syndrome de Dravet (SD)**. Les deux syndromes sont très rares et les convulsions sont pharmaco-résistantes chez la plupart des patients.

Il s'agit d'une solution huileuse (100mg/ml), le CBD étant lipophile; après ingestion l'effet de premier passage hépatique est élevé avec une biodisponibilité d'environ 6%. Le CBD interagit avec plusieurs enzymes CYP et a une demi-vie de 18-32 heures²⁾. Lors de thérapies combinées il faut tenir compte de l'interaction avec les enzymes CYP; le métabolite actif du cloba-

zam notamment peut augmenter de près de 50%, le dosage doit donc être réduit lorsqu'on observe un effet sédatif.

Une étude placebo contrôlée en double-aveugle, comprenant 120 enfants, adolescents et jeunes adultes (âge moyen 9.8 ans, écart 2.3 à 18.4 ans) avec syndrome de Dravet, a montré que chez 43% les convulsions ont diminué d'au moins 50%, contre 27% dans le groupe placebo, 3% n'ayant plus du tout manifesté de convulsions. Vu la maladie sous-jacente, ce résultat est à considérer positif pour les patients. Les effets indésirables les plus fréquents étaient fatigue et diarrhée³⁾.

Le syndrome de Dravet (SD) est un syndrome épileptique pédiatrique rare, touchant 1/15'700 à 1/40'000 enfants⁴⁾. Les convulsions du SD classique apparaissent typiquement entre 4 et 8 mois. Elles sont cloniques, généralisées ou unilatérales et le risque de convulsions prolongées voire d'un état épileptique est élevé. Les convulsions sont souvent déclenchées par une fièvre (légère). À l'âge de 2 à 5 ans peuvent apparaître des convulsions myocloniques ou focales et des absences (atypiques). En parallèle les fonctions motrices se détériorent et les troubles cognitifs deviennent apparents.

On trouve des mutations de novo du gène SCN1A chez 75-85% des patients. Le gène SCN1A code la sous-unité α du canal sodique voltage-dépendant type 1 (Nav1.1) le plus important du cerveau, localisé dans les inter-

neurones inhibiteurs, spécifiquement GABA-ergiques. Les convulsions du SD sont réfractaires aux anticonvulsifs conventionnels. Le traitement du SD ne peut donc viser que la réduction des convulsions, surtout des convulsions prolongées et états épileptiques, la prévention des effets négatifs du (sur) traitement anticonvulsif, la réduction du risque de mort subite et inexplicable en épilepsie (SUDEP) ainsi que le rétablissement des comorbidités.

Deux études randomisées et contrôlées avec des patients avec un SLG ayant reçu un traitement complémentaire de CBD (10 et 20 mg/kg/j pendant 14 jours comparé à placebo), ont montré que le nombre de convulsions (toniques, atoniques ou de nature inconnue) entraînant une chute ont diminué. La réduction moyenne de la fréquence des convulsions pendant la période de traitement a été de 41.9% dans le groupe avec 20 mg CBD, de 37.2% dans le groupe avec 10 mg CBD et de 17.2% dans le groupe placebo ($p=0.005$ pour le groupe avec 20 mg de CBD)^{5,6}.

Le **syndrome de Lennox-Gastaut (SLG)** est un parmi les encéphalopathies épileptiques et liées au développement les plus sévères. Il représente 1-10% des épilepsies de l'enfant et peut se manifester par différents types de convulsions: chutes soudaines (courtes convulsions toniques ou atoniques) avec un risque élevé de blessure, absences atypiques, débouchant en état épileptique non convulsif, ainsi que d'autres types de crises, focales, généralisées, tonico-cloniques ou unilatérales cloniques. Le type de convulsion prédominant peut changer avec le temps. Le SLG est toujours associé à une détérioration cognitive, souvent des troubles sévères du comportement et une résistance aux médicaments. La maladie débute en général avant l'âge de 8 ans, avec un pic entre 3 et 5 ans.

L'étiologie est très hétérogène et comprend des anomalies structurelles du cerveau, des incidents hypoxiques-ischémiques pré-, péri- ou postnataux, des infections, des lésions cérébrales métaboliques ou toxiques ainsi que des anomalies génétiques. Environ 40% des patients ont une anamnèse de spasmes infantiles⁷.

Une analyse intermédiaire de CBD, que des patients avec un SLG ($n = 152$), SD ($n = 58$) ou d'autres épilepsie réfractaires au traitement ($n = 455$) avaient reçu dans le cadre d'un programme d'accès, a montré que le traitement adjuvant avec CBD était une option thérapeutique sûre et efficace à long terme pour ce groupe de patients. La durée médiane de traitement était de 78.3 (écart 4.1-146.4) semaines. Entre

les semaines 21 et 96 la dose médiane de CBD se situait entre 21 et 25 mg/kg/j. Après 112 semaines cette thérapie complémentaire réduisait les crises motrices mensuelles en moyenne de 50% et le nombre total de convulsions de 44%, la réduction des convulsions étant constante pendant 96 semaines. 20% des patients avec un SLG ou SD ont interrompu le traitement surtout en raison d'un manque d'efficacité^{5,6,8}.

2. Fenfluramine

La fenfluramine fait partie des amphétamines et augmente la sécrétion de sérotonine. À l'origine la fenfluramine était utilisée en tant que coupe-faim. En raison d'effets indésirables cardiovasculaires sévères (hypertension artérielle pulmonaire, épaississement des valves cardiaques) la substance a été retirée du marché en 1997. Pendant la période où elle était autorisée en tant que coupe-faim, un effet antiépileptique a été observée chez des patients souffrant d'une épilepsie.

Le médicament Fintepla® contient une solution orale de fenfluramine (2.2 mg/ml). Il a été autorisé le 18.12.2020 dans l'UE en tant que médicament orphelin pour le traitement adjuvant du SD dès l'âge de 2 ans.

Deux études contrôlées par placebo en double-aveugle ont montré que la fenfluramine réduit le nombre de crises chez des enfants et jeunes adultes avec un SD, traités avec au moins un autre antiépileptique. L'efficacité a été évaluée chez au total 206 patients avec un SD (étude 1 avec 119 et étude 2 avec 87 patients), en prenant comme indicateur principal la réduction du nombre de convulsions mensuelles. Dans la première étude avec une dose de 0.7 mg/kg/j de fenfluramine, la fréquence moyenne mensuelle de crises pendant la phase d'entretien a diminué, par rapport à la phase de référence, de manière significative de 62.3% (IC 95% [47.7-72.8] $p<0.0001$) comparé au groupe placebo. Dans le groupe avec le dosage plus faible de 0.2 mg/kg/j de fenfluramine, la réduction moyenne a été de 32.4% (IC 95% [6.2-52.3]; $p<0.0209$).

La fréquence des convulsions par mois a diminué d'au moins 50% chez 73% des patients traités avec la fenfluramine et 10% des patients ayant reçu le placebo⁹.

Dans la deuxième étude les patients recevaient l'adjuvant stiripentol (un autre médicament orphelin pour le traitement du SD) et au moins un autre antiépileptique. Dans le groupe recevant 0.4 mg/kg/j de fenfluramine en plus du stiripentol, la fréquence moyenne mensuelle de crises pendant la phase d'entretien a été réduite de 54.0% (IC 95% [35.6-67.2]; $p<0.001$) comparé au groupe placebo¹⁰.

Pour des raisons de sécurité, des contrôles réguliers par échocardiographie sont effectués avant et pendant le traitement. Le dosage antiépileptique est nettement moindre par rapport à l'utilisation comme coupe-faim. Dans les études mentionnées n'ont pas été observés des effets indésirables cardiologiques.

B) Thérapies moléculaires et génotypiques individualisées

Les **thérapies individualisées moléculaires et génotypiques** permettent une approche personnalisée. L'identification de gènes dits épileptogènes pendant les dernières décennies a rendu progressivement possible le décodage des mécanismes moléculaires à l'origine des tableaux cliniques. Ainsi ne s'est pas seulement améliorée la compréhension de ces épilepsies mais deviennent aussi possibles des traitements ciblés.

On peut distinguer trois sortes de thérapies ciblées pour le traitement des épilepsies: premièrement les traitements de substitution, deuxièmement les thérapies inhibant les voies de signalisation et finalement les traitements normalisant la conduction de canaux ioniques¹¹.

Les **traitements de substitution** jouent un rôle lors d'épilepsies et encéphalopathies métaboliques. Des exemples sont le régime cétogène pour le Syndrome du déficit en transporteur de glucose de type 1 ou le traitement des épilepsies pyridoxino- ou pyridoxal-phosphate dépendantes (d'autres maladies voir aussi *tableau 1*). Le diagnostic précoce et le traitement de substitution ciblé ne se limitent pas à une thérapie anticonvulsive, leur objectif est aussi d'améliorer le pronostic développemental des enfants.

La céroïde-**lipofuscinose** neuronale infantile tardive de type 2 (CLN2), appelée aussi démence infantile, débute typiquement à l'âge de 2-4 ans par des convulsions et va de pair avec une régression rapide du développement cognitif et moteur. Il s'agit d'une maladie lysosomale, due à une mutation du gène *TPP1*, pour laquelle a été développée un traitement de substitution enzymatique. Cerliponase alpha (Brineura®), une proenzyme recombinante de la tripeptidyl transférase 1 humaine, est appliquée toutes les deux semaines sous forme de perfusion intraventriculaire. Chez 23 enfants âgés de 3 à 16 ans on a montré que ce traitement ralentit la détérioration motrice et des fonctions langagières, comparé à des contrôles historiques. Le traitement reste réservé à des cliniques spécialisées¹².

Un exemple pour les **thérapies bloquant les voies de signalisation** est l'utilisation d'**évérolimimus**, un inhibiteur du système mTOR.

Le système mTOR joue entre autres un rôle clé dans le développement cérébral. Son hyperexpression engendre des troubles du développement du cortex cérébral dans la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), mais aussi dans les dysplasies corticales focales ou la hémimégalencéphalie. Entre temps ont été identifiées de nombreuses mutations de gènes impliqués dans cette voie de signalisation (gènes *MTOR*, *PIK3CA*, *TSC1*, *TSC2* et *PTEN* ainsi que les gènes *DEPDC5*, *NPRL2* et *NPRL3* du complexe GATOR1).

Un traitement étiologique est possible pour les convulsions réfractaires au traitement dues à une STB.

L'étude multicentrique EXIST 3 montre que pour les crises réfractaires au traitement chez des patients pédiatriques avec une STB, la thérapie adjuvante par l'inhibiteur mTOR **évérolimimus** a réduit durablement la fréquence des crises après une année et était bien tolérée^{13,14}.

Normalisation de la conduction de canaux ioniques

Parmi les épilepsies du groupe des maladies de la conduction de canaux ioniques, surtout des canaux sodiques et potassiques, on trouve des canalopathies à l'évolution spontanément favorable mais aussi des encéphalopathies épileptiques à l'évolution catastrophique.

Les canaux sodiques voltage-dépendants génèrent ou transmettent la formation et la propagation de potentiels d'action. De nombreux médicaments antiépileptiques sont des antagonistes de cette fonction. Les mutations occasionnant une épilepsie concernent en fréquence décroissante les gènes des canaux sodiques *SCN1A*, *SCN2A* et *SCN8A*. L'activation des canaux potassiques réduit l'excitabilité neuronale, les épilepsies associées aux canaux potassiques étant de ce fait la plupart des fois dues à des mutations avec perte de fonction (*tableau 1*).

À titre d'exemple nous présentons ici les épilepsies associées à *SCN1A* et *SCN2A*. Une mutation avec perte de fonction hétérozygote du gène *SCN1A* se trouve dans le syndrome de Dravet classique (mentionnée plus haut). Il se produit un déséquilibre entre inhibition et excitation, entraînant une prédisposition aux convulsions. La mutation avec perte de fonction touchant surtout les interneurons inhibiteurs, il n'est pas surprenant que les inhibiteurs des canaux sodiques (p.ex. carbamazépine, oxcarbazépine ou phénytoïne) entravent le contrôle des convulsions.

Le gène *SCN2A* code également un canal sodique voltage-dépendant. On peut diviser les maladies associées au gène *SCN2A* en trois groupes:

- 1) Encéphalopathies épileptiques infantiles, les convulsions se manifestant déjà pendant les 3 premiers mois de vie, suivies de troubles sévères du développement.
- 2) Crises néonatales ou infantiles bénignes/auto-limitantes (familiales), caractérisées par l'apparition de convulsions pendant la période néonatale ou avant l'âge de 12 mois, l'évolution de l'épilepsie étant spontanément favorable jusqu'à l'âge de 2 ans, sans conséquences décelables à long terme.
- 3) Troubles du spectre autistique/handicap mental avec/sans épilepsie. Le groupe avec début précoce peut profiter des inhibiteurs du canal sodique. Certains indices laissent présumer qu'il s'agit d'une mutation gain de fonction. Les épilepsies se manifestant plus tard (groupe 3) sont plutôt dues à des mutations perte de fonction;

Syndrome épileptique	Gène	Traitement
Syndrome de Dravet, GEFS+ BFNE, BFNIE BFNE, BFNIE BFNE BFNE BFNIE	Troubles des canaux sodiques SCN1A SCN2A SCN8A Troubles des canaux potassiques KCNQ2 KCNQ3 PRTT2	Éviter les inhibiteurs des canaux sodiques: CBZ, OXC, PHT, LTG CBZ, OXC, PHT, (LTG) CBZ, OXC, PHT, (LTG) CBZ, OXC, PHT, (LTG) CBZ, OXC, PHT, (LTG) CBZ, OXC, PHT, (LTG)
DEE, Epilepsy in infancy with migrating focal s. DEE, Epilepsy in infancy with migrating focal s. DEE DEE, Epilepsy in infancy with migrating focal s. DEE, Epilepsy in infancy with migrating focal s.	Troubles des canaux sodiques SCN2A SCN8A Troubles des canaux potassiques KCNQ2, KCNQ3 KCNT1 KCNT2	CBZ, OXC, PHT, LTG CBZ, OXC, PHT, LTG CBZ, OXC, PHT, LTG; rétigabine (LoF) Quinidine (GoF), brome Quinidine (GoF), brome
Épilepsie idiopathique généralisée, DEE, Syndrome de West GEFS+, DEE GEFS+, DEE	Troubles des canaux calciques CACNA1A HCN1 LoF HCN1 GoF	ETX, LTG (GoF) LTG, GBP Kétamine, Propofol
Insuffisance hépatique associée à VPA Carbamazépine et syndrome de Steven Johnson	POLG1 HLAB*1502	Pas de valproate Pas de carbamazépine/ Oxcarbazépine
Déficit en transporteur de glucose de type 1 Épilepsie pyridoxine-dépendante Convulsions sensibles au phosphate de pyridoxal Convulsions sensibles à l'acide folinique Syndrome de déficience en créatine 1 Syndrome de déficience en créatine 2 Syndrome de déficience en créatine 3 Déficience en CDA, déficience de la synthèse de pyrimidine Déficit en cofacteurs du molybdène (MOCOD) Céroïde-lipofuscinose infantile tardive CLN2	SLC2A1 ALDH7A1, ALDH7A PNPO FOLR1 SLC6A8 GAMT AGAT CAD MOCS1 TPP1	régime cétogène (KD) Pyridoxine Pyridoxale-5 phosphate Acide folinique Créatine + L-Arginine et L-Glycine Créatine Créatine Créatine Monophosphate d'uridine Pyranoptérine monophosphate cyclique Cerliponase alfa
Épilepsie focale familiale à foyer variable, épilepsie familiale méso-temporale, syndrome de West	DEPDC5, sous-unité du complexe GATOR1	Rapamycine et dérivés de la rapamycine (p.ex. évérolimus, sirolimus, temsirolimus, ridaforolimus)
Épilepsie focale familiale à foyer variable	NPRL2 et 3, sous-unité du complexe GATOR1	Rapamycine et dérivés de la rapamycine
Sclérose tubéreuse de Bourneville, dysplasie corticale focale	TSC1, TSC2	Rapamycine et dérivés de la rapamycine, VGB, KD

GEFS+: Generalized epilepsy with febrile seizures +

BFNE: self-limiting (benign) neonatal epilepsy

BFNIE: self-limiting (benign) neonatal infantile epilepsy

DEE: Developmental and epileptic encephalopathy

LoF: Loss of function Mutation

GoF: Gain of function Mutation

CBZ = Carbamazépine, ETX = Ethosuximide, GBP = Gabapentin, LTG = Lamotrigine, OXC = Oxcarbazépine, PHT = Phénytoïne,

VPA = Valproate, VGB = Vigabatrin

Tableau 1: Traitement génospcifique des épilepsies¹⁵⁾

On privilégiera alors les antiépileptiques tels le lévétiracétam, les benzodiazépines et le valproate, qui n'inhibent pas le canal sodique.

Perspectives

Par des mécanismes d'action étendus, de nouvelles substances comme l'eslicarbazépine¹⁶⁾ et le cénoba-

mate¹⁷⁾ amélioreront la tolérance et élargiront les options thérapeutiques à l'avenir aussi pour les enfants.

Pour les épilepsies monogéniques on teste actuellement, sur le modèle animal, les thérapies par oligonucléotides antisense (ASO). Pour les mutations *SCN1A* perte de fonction, *SCN8A* gain de fonction ou *KCNT1* gain de fonction de premiers résultats positifs ont été obtenus chez la souris. Ces nouveaux traitements visent à rétablir la fonction des canaux ioniques, afin de ne pas seulement mieux contrôler les crises mais d'agir aussi sur les comorbidités, comme p.ex. les troubles du développement cognitif. Des progrès encourageants sont également faits avec la thérapie génique par des vecteurs sur des souris avec le syndrome de Dravet¹⁸⁾, le syndrome d'Angelman¹⁹⁾ et d'autres épilepsies génétiques.

En résumé, l'identification de la cause et donc du trouble fonctionnel sous-jacent des épilepsies n'est pas seulement décisive pour le diagnostic et le pronostic mais aussi la prémisse à une approche thérapeutique aussi individualisée que possible.

Pour la bibliographie, veuillez consulter notre version en ligne de l'article.

Auteurs

Dr. med. Judith Kröll, Sozialpädiatrisches Zentrum Konstanz

Dr. med. Alexandre N. Datta, Abteilung Neuro- und Entwicklungspädiatrie, Universitätskinderhospital beider Basel (UKBB), Basel und Consultant für die Firmen Neurocrine, Idorsia und Epilog und in Advisory Boards von Eisai und Idorsia

Les auteurs n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.