

NEUROPÉDIATRIE – « THE OLD, THE NEW AND THE OLD MADE NEW »

Sandrine Cornaz Buros MD-PhD

Traducteur : Rudolf Schlaepfer



Sandrine Cornaz Buros

<https://doi.org/10.35190/Paediatria.f.2024.1.2>

Ces dernières années la neuropédiatrie a évolué d'une discipline principalement diagnostique à un domaine avec de multiples développements thérapeutiques. Dans le sillon des connaissances croissantes de la physiopathologie et biologie moléculaire des maladies neurologiques, ont été introduits de nouveaux traitements s'attaquant directement aux mécanismes pathologiques. Les années à venir connaîtront l'établissement de traitements déjà admis et l'introduction de nouveaux traitements comme la thérapie génique, la substitution enzymatique ou de nouveaux traitements antiépileptiques. On peut maintenant traiter avec succès, si elles sont reconnues précocement, des maladies qui il y a dix ans encore signifiaient un arrêt de mort. Pour d'autres maladies on appliquait jusqu'ici une approche « watch and wait », que nous devons parfois reconsidérer au vu des nouvelles possibilités thérapeutiques. Ont aussi changé le début, le choix ou l'arrêt de médicaments antiépileptiques, les connaissances de la physiopathologie d'épilepsies d'origine génétique permettant ainsi un traitement personnalisé. Les progrès du diagnostic génétique font découvrir de nouvelles maladies ou de nouveaux syndromes, ou permettent d'attribuer des manifestations cliniques pas décrites jusqu'ici à une maladie connue (« élargissement du phénotype »), de sorte qu'entre temps pour de nombreux tableaux cliniques vaut l'approche « Genetic First ».

Dans cette contribution nous présentons des développements de la neuropédiatrie pertinents pour les pédiatres actifs tant au cabinet médical qu'à l'hôpital.

Amyotrophie spinale – « The old, the new and the latest »

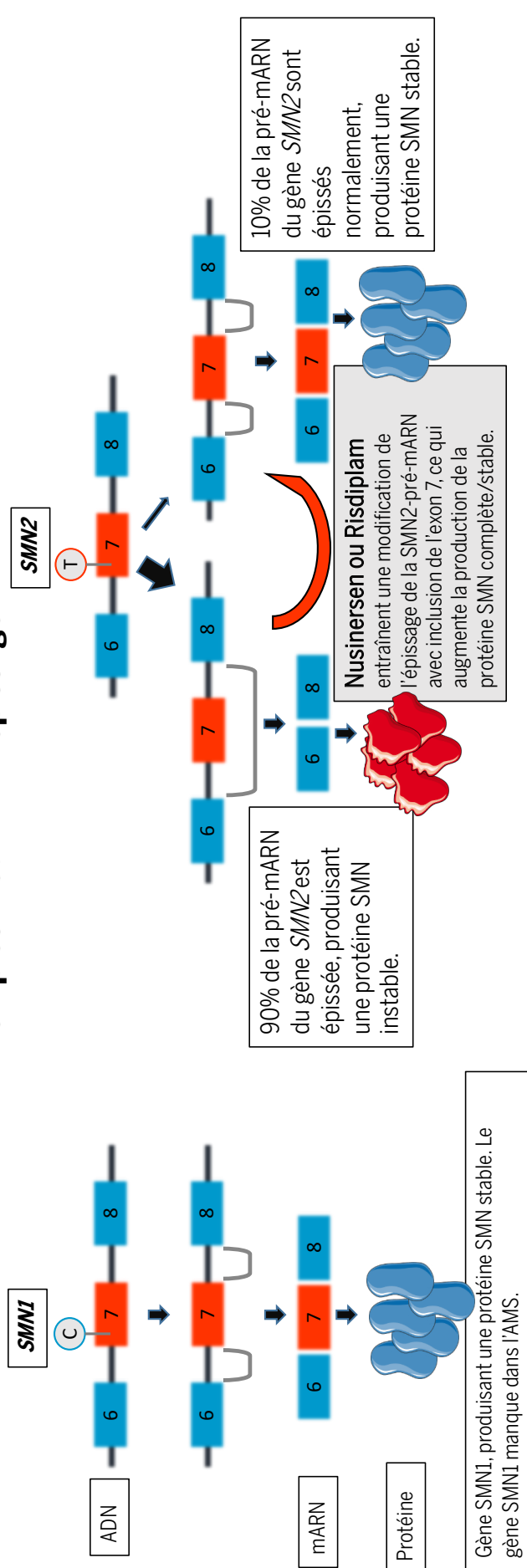
L'amyotrophie spinale (AMS) est une maladie génétique causée par une délétion homozygote de l'exon 7 du gène SMN1 (survie du motoneurone 1). Cette mutation entraîne une perte de motoneurones alpha dans la corne antérieure de la moelle épinière, occasionnant une faiblesse musculaire progressive avec un ralentissement et une perte des facultés motrices et du développement moteur, alors que la cognition est préservée⁽¹⁾. Chaque individu possède une variante presque identique du gène SMN1 (SMN2) qui,

en raison de petites modifications (e. a. de l'exclusion de l'exon 7 lors de l'épissage du gène SMN2), ne permet néanmoins qu'une production minimale de la protéine SMN. Selon le nombre de copies du gène SMN2 (1, 2 ou 3 copies) l'âge de la manifestation clinique et la sévérité de la maladie varient⁽¹⁾. Les nourrissons avec peu de copies SMN2 présentent une faiblesse musculaire marquée avant l'âge de six mois, tout en étant très éveillés, une absence des réflexes ostéotendineux et un ralentissement voire perte des capacités motrices (env. 50% des patient-e-s avec AMS n'acquièrent pas le maintien en position assise). Sans traitement apparaissent rapidement des symptômes bulbaires et une insuffisance respiratoire. Jusqu'à il y a quelques années ces enfants décédaient avant leur premier anniversaire. En présence par contre de plusieurs copies du gène SMN2 les enfants ne deviennent symptomatiques que plus tardivement : certains acquièrent le maintien en position assise mais pas la marche (env. 30%) ou alors apprennent à marcher pour ne perdre que plus tard des facultés motrices acquises (env. 10%)⁽¹⁾.

En 2017 a été admis le premier médicament pour l'AMS en Suisse (nusinersen, Spinraza®), en 2021 la première thérapie génique (onasemnogen abeparvovec, Zolgensma®) et le traitement oral par saut d'exon (risdiplam, Evrysdi®)^(2,3). Les trois traitements (voir figure 1) sont efficaces, produisent une modification du tableau clinique mais dans la plupart des cas pas de guérison. La raison réside dans le fait que lors de l'apparition des premiers symptômes s'est déjà produite une perte significative de motoneurones⁽²⁻⁵⁾. Cela a été documenté par une étude avec des patients présymptomatiques, présentant un développement moteur significativement meilleur lorsque le traitement avait débuté avant l'apparition des premiers symptômes⁽⁶⁾. De ce fait de nombreux pays ont introduit l'AMS dans le dépistage néonatal déjà en 2020–2021⁽⁷⁾, la Suisse dès mars 2024. Par ce dépistage sont détectés 95% des cas, mais 5% des cas, dus à des mutations ponctuelles sont manqués. En cas de suspicion clinique on devrait donc effectuer sans tarder des investigations approfondies. Avec l'introduction du dépistage néonatal le grand défi consistera à informer aussi tôt que possible la famille et obtenir une garantie de prise en

Correspondance :
Sandrine.cornazburos@insel.ch

Thérapies modifiant l'épissage



Thérapie génique

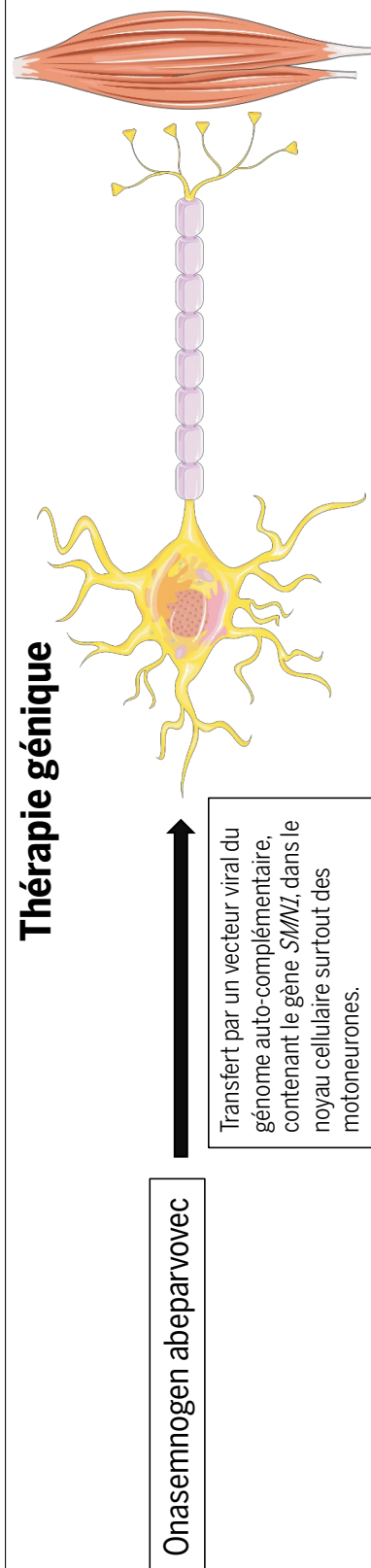


Figure 1. La protéine SMN est produite par deux gènes paralogues du chromosome 5q, SMN1 et SMN2. Le gène SMN1 est formé de 9 exons et produit la plus grande partie de la protéine SMN complète et fonctionnelle. Le gène SMN2, qui ne diffère de SMN1 que par peu de nucléotides et existe en un nombre variable de copies (1 à >4), produit à 90% une forme raccourcie, non fonctionnelle de la protéine SMN (SMND7) et que 10% de protéine SMN normale. Risdiplam et nusinersen sont des thérapies modifiant l'épissage, en améliorant l'introduction de l'exon 7 lors de l'épissage du gène SMN2; de ce fait ils améliorent la production de protéine SMN complète et fonctionnelle. Onasemnogen par contre est une thérapie génique par addition qui introduit, au moyen d'un vecteur viral, une copie du gène SMN1 surtout dans les noyaux des motoneurones ^(2,8,29).

The Figure was partly generated using Servier Medical Art, provided by Servier, licensed under a Creative Commons Attribution 3.0 unported license.

charge des frais, afin de pouvoir débiter le traitement aussi rapidement que possible. Les expériences des pays qui ont déjà introduit le dépistage néonatal de l'AMS montrent, que chaque jour compte⁽⁷⁾.

Neurofibromatose type 1 – « The old made new and the new »

La neurofibromatose, une des maladies génétiques les plus fréquentes, a été décrite pour la première fois en 1881 par Friedrich Daniel von Recklinghausen. Il s'agit d'un syndrome prédisposant aux tumeurs avec une manifestation multisystémique de la peau, du cerveau, des nerfs périphériques, des reins, des os e. a., dû à une mutation hétérozygote (autosomique dominante) du gène NF1. Il s'agit de l'inactivation du gène NF1 suppresseur de tumeur, ce qui entraîne une activation anormale de la protéine Ras et donc une régulation anormale de la croissance cellulaire⁽⁹⁾. L'incidence est d'environ 1:3000 à 1:2500, dont 50% par hérédité familiale et 50% par néomutations. En 2021 ont été publiés des critères diagnostiques de la neurofibromatose type 1 révisés⁽⁹⁾. Ce qui est nouveau,

c'est notamment l'inclusion de la génétique dans les critères diagnostiques, la présence d'une variante pathogène du gène NF1 devient donc un critère diagnostique principal (voir figure 2).

Le tableau clinique typique chez le nourrisson et le petit enfant se caractérise par une hypotonie musculaire, un retard du développement moteur, une macrocéphalie relative et des taches café-au-lait. Jusqu'à 60% des enfants manifestent par la suite des troubles de la concentration et des difficultés scolaires⁽¹⁰⁾.

Nettement plus rares sont les tumeurs du système nerveux et des voies optiques, les neurofibromes plexiformes, les anomalies osseuses (torsion des os longs et scoliose) ou les vasculopathies (p. ex. maladie de Moyamoya)⁽¹¹⁾. Peuvent aussi apparaître des tumeurs bénignes de la peau (neurofibromes cutanés) ainsi que des neurofibromes plexiformes. Les neurofibromes plexiformes sont des tumeurs congénitales, bénignes mais à la croissance parfois rapide avec

Les critères diagnostiques NF1 sont remplis en présence d'au moins deux des points suivants:

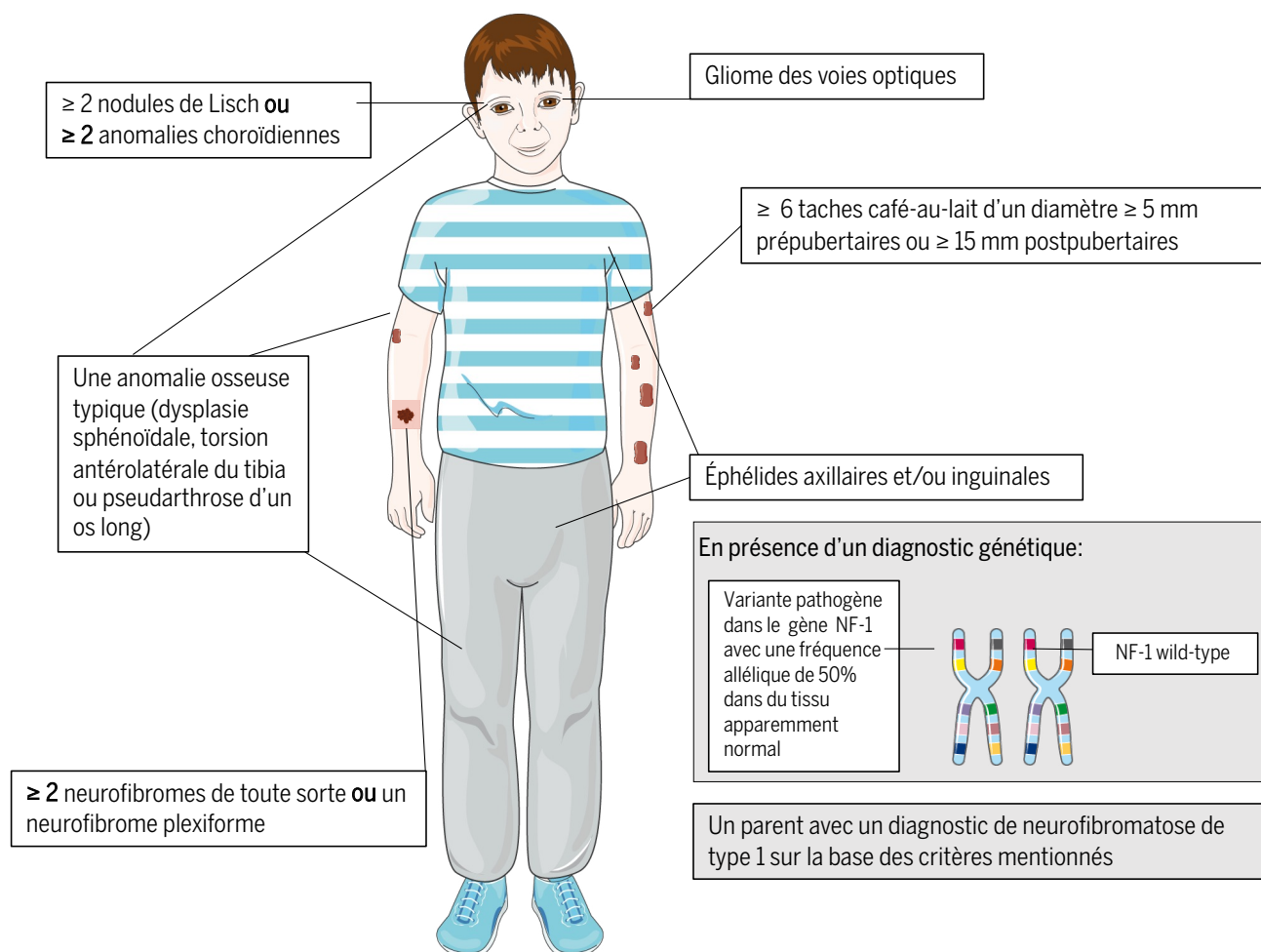


Figure 2. Critères diagnostiques pour la NF1 revus⁽⁹⁾.

infiltration locale, qui se développent le long des nerfs périphériques et peuvent occasionner une morbidité considérable et une détérioration de la qualité de vie. En raison de l'infiltration locale l'ablation complète n'est souvent pas possible^(9,11). Ils se distinguent des neurofibromes cutanés par le fait qu'ils sont nettement plus volumineux, ont une croissance rapide, parfois extensive et ne se situent pas dans le tissu cutané/sous-cutané. À cet endroit la peau est souvent épaissie, plus foncée et poilue. Ces tumeurs sont en outre souvent douloureuses à la pression^(9,11).

Depuis juillet 2023 un nouveau traitement du neurofibrome plexiforme inopérable est admis en Suisse pour une durée limitée. Il s'agit du Selumetinib®, une molécule inhibitrice de la voie de signalisation MEK. Dans une étude de phase 2 avec des patient-e-s atteint-e-s d'un neurofibrome plexiforme inopérable, ce traitement a obtenu une réduction globale du volume tumoral ainsi qu'une réduction de symptômes associés (e. a. les douleurs locales)⁽¹²⁾. On adressera donc les patient-e-s avec suspicion de NF1 ou de neurofibrome plexiforme à un centre spécialisé (selon le domicile neuropédiatrie, oncologie ou dermatologie).

Migraine infantile – « The old and the new »

La migraine est une des causes principales d'absentéisme et concerne environ 10% des enfants en âge scolaire⁽¹³⁾. À l'âge adulte 30% de femmes et 19% d'hommes souffrent de migraines⁽¹³⁾. La plupart des patient-e-s développent les premiers symptômes migraineux pendant la première ou deuxième décennie de vie, ce qui en fait une maladie pédiatrique. L'anamnèse familiale est souvent positive. Le tableau clinique de la migraine est très varié et certains épisodes migraineux sont souvent difficiles à différencier d'autres troubles neurologiques sévères. Une forme rare de migraine, la migraine familiale hémiplegique est transmise de manière autosomique dominante monogénique⁽¹⁴⁾. On peut diviser la migraine en deux sous-types, avec ou sans aura. De plus on peut diviser, selon la fréquence des crises, en épisodique ou chronique. Les critères diagnostiques de la migraine sont illustrés dans le *tableau 1*, plus de détails se trouvent dans l'ICHD-3 (International headache society classification)^(15,16).

Le traitement de la migraine base essentiellement sur deux piliers : le premier objectif est le meilleur contrôle possible des crises migraineuses. Pour les enfants et adolescents est actuellement toujours recommandée la prise rapide d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (voir *tableau 2*). Dès l'âge de 12 ans on peut prescrire, lors de crises migraineuses sévères, des triptans par voie intranasale; ils sont néanmoins contre-indiqués lors d'une aura. Par ce traitement la nausée est en général également bien contrôlée. Si la nausée et les vomissements sont au premier plan, on peut introduire en plus de l'ondansétron⁽¹⁶⁾.

Le deuxième pilier est le traitement de base visant à réduire la fréquence des crises migraineuses. Le traitement de base consiste d'une part en mesures non médicamenteuses : une bonne information des

patient-e-s et des parents ainsi que des conseils (p. ex. comprendre les facteurs déclenchants, tenir un journal des crises. Mode vie : boire régulièrement au moins deux litres par jour et activité physique régulière. Thérapies : techniques de relaxation de Jacobson, éventuellement physiothérapie, exercices de yoga et, selon les situations, un soutien psychologique/social). Peuvent aussi être utilisés des appareils TENS. Si les mesures non médicamenteuses s'avèrent insuffisantes, on peut associer un traitement de base médicamenteux. En premier lieu on peut prescrire du magnésium en raison de 5 à 20 mmol/j (selon la tolérance). Si des crises fréquentes persistent, on peut avoir recours à la flunarizine (5–10 mg le soir, CAVE contre-indiquée e. a. lors d'humeur dépressive/dépression, IMC élevé) ou au propranolol 1 à 2 mg/kg/j (CAVE contre-indiqué e. a. lors d'asthme, hypotonie artérielle)^(13,16).

Les connaissances de la physiopathologie des crises de migraine se sont sensiblement étendues ces dernières années. En résumé il s'agit d'une activation anormale du système trigémino-vasculaire, un rôle central étant joué par le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP)⁽¹⁷⁾. Sur la base de ces nouvelles connaissances ont été développés des traitements ciblés, dont certains sont admis pour l'adulte et montrent une très bonne efficacité⁽¹⁷⁾. Actuellement sont en cours des études cliniques qui examinent l'efficacité d'anticorps anti CGRP et d'inhibiteurs de CGRP aussi chez l'enfant. Cela laisse envisager que ces prochaines années de nouvelles options thérapeutiques seront disponibles aussi pour les enfants⁽¹⁸⁾.

Épilepsie – « The old made new »

L'épilepsie ou une crise épileptique inaugurale sont parmi les raisons les plus fréquentes de consultation en neuropédiatrie⁽¹⁹⁾. La classification des formes de crises et d'épilepsies a été revue en 2017 et en 2022 les syndromes épileptiques ont été renommés (classification de l'ILAE)⁽²⁰⁾. Ont été introduites les causes de l'épilepsie (e. a. génétiques, structurales etc.). La différenciation entre crises focales et généralisées a été maintenue, le début de la crise étant particulièrement importante. La nouvelle classification a pour objectif une meilleure clarification de l'étiologie et par une sous-classification l'amélioration de l'ajustement thérapeutique. La classification et la désignation des syndromes épileptiques classiques ont également été révisées, pour les adapter à une étiologie commune et une approche thérapeutique commune⁽²¹⁾. Nouvelle en épileptologie est aussi la connaissance croissante de la physiopathologie des épilepsies d'origine génétique⁽¹⁹⁾.

Jusqu'à il y a dix ans environ le traitement de l'épilepsie basait sur deux piliers principaux : 1. thérapie spécifique en fonction de la crise : focale ou généralisée, et 2. en fonction du syndrome épileptique (p. ex. absences). Nouvellement s'impose actuellement la « médecine de précision ». Entre autres revêtent actuellement d'une grande importance, tant dans la recherche que dans le quotidien clinique, les dysfonctionnements des canaux ioniques ou canaloopathies⁽¹⁹⁾, par exemple :

- variante dans un gène codant le canal sodique : selon le type de variante dans *SCN2A* (perte de fonction ou gain de fonction) un bloquant du canal sodique (oxcarbazépine) est indiqué ou contre-indiqué⁽²²⁾.
 - les absences épileptiques de la (petite) enfance sont généralement traitées avec l'éthosuximide ou le valproate. Lorsqu'à l'origine de l'épilepsie se trouve un déficit en transporteur du glucose de type 1 (GLUT-1, variante dans *SLC2A1*), le traitement de choix est le régime cétogène⁽¹⁹⁾.
 - l'évérolimus est une option thérapeutique pour la sclérose tubéreuse (blocage de la voie de signalisation de mTOR, anormalement activée dans cette maladie)⁽²³⁾.
- Lorsqu'on suspecte un syndrome épileptique sévère ou une encéphalopathie épileptique sans étiologie claire à l'imagerie, on a de plus en plus recours à l'analyse de l'exome en trio (exome du patient et des parents) afin d'adapter le traitement antiépileptique à l'étiologie sous-jacente. On attend en outre pour le futur des traitements géniques ou basés sur l'ARN⁽²⁴⁾.

Signes	Céphalée de tension	Migraine
Fréquence	Jusqu'à quotidiennement	Crises occasionnelles
Durée	30 min. à plusieurs jours	2 à 72 heures
Intensité	légère à moyenne	moyenne à sévère
Caractère	des deux côtés, oppressant	En général unilatérale, pulsatile (chez l'enfant souvent bifrontale ou holocrânienne)
Nausées/vomissements	rare	fréquents
Sensibilité accrue	faiblement	fortement (photo-phonophobie)
Activité physique	n'accentue pas, soulage plutôt	accentue les céphalées
Distraction de la douleur	bien possible	guère possible
Aura	aucune	Avec ou sans aura, parfois très variable, surtout chez l'enfant

Tableau 1. Critères diagnostiques pour les céphalées de tension et la migraine de l'enfant et de l'adolescent⁽¹⁵⁾.

Substance	Priorité	Dosage	Intervalle	Effet maximal
Ibuprofène	1. choix	10 mg/kg/dose, max. 600 mg/dose (max. dose quotidienne max.: 30 mg/kg/j, jusqu'à 2400 mg/j)	8 heures	1–2 heures.
Paracétamol	Alternative à l'ibuprofène	15-20 mg/kg/dose, max. 1000 mg/dose (dose quotidienne max.: 4000 mg/j)	6 heures	30–60 min.
Métamizole	Alternative à l'ibuprofène	15 mg/kg/dose, max. 1000 mg/dose (dose quotidienne max.: 4000 mg/j)	6 heures	30–60 min.
Sumatriptan	Lors de migraine dès 12 ans, CAVE pas pendant l'aura	10 mg/dose (<40kg) 20 mg/dose (>40kg)	À répéter max. 1x après 2 heures (max. 2x 20 mg/j)	15 min. (intranasal)

Tableau 2. Traitement aigu de la migraine pendant l'enfance. Si nécessaire dans certaines situations aiguës une dose unique peut être augmentée, sans néanmoins dépasser la dose /24 heures (adapté d'après⁽¹⁶⁾).

Formation continue

Perspectives

Les nouvelles connaissances et les développements de la neuropédiatrie ont conduit à un changement de paradigme, passant d'un traitement basé en première ligne sur le diagnostic et les symptômes à des thérapies spécifiques et modifiant la maladie. Cela rend notre activité très intéressante et conditionne la création de sous-spécialités. Pour certaines associations de symptômes l'étiologie moléculaire doit être rapidement diagnostiquée, afin de ne pas manquer les options thérapeutiques disponibles.

Un grand merci au Prof. Andrea Klein pour sa contribution scientifique et la relecture du manuscrit, au PD Dr med. Iciar Sanchez pour sa contribution sur les chanelopathies et l'épilepsie, à Robin Münger pour la relecture du manuscrit et les échanges fructueux et à Daniel Brechbühl pour son aide à la conception des graphiques.

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

Auteure

Sandrine Cornaz Buros MD-PhD, Oberärztin, Neuropädiatrie, Inselspital, Universitätsspital Kinderklinik, Bern

Conflit d'intérêts:

Sandrine Cornaz Buros MD-PhD est consultante pour la société Alexion (AstraZeneca Rare disease)