



Avancées thérapeutiques dans les épilepsies réfractaires de l'enfant

Rev Med Suisse 2012; 8: 413-7

C. M. Korff
S. Lebon
E. Roulet-Perez

Dr Christian M. Korff
Neuropédiatrie
Service des spécialités pédiatriques
Département de l'enfant et de l'adolescent
HUG, 1211 Genève 14
christian.korff@hcuge.ch

Drs Sébastien Lebon et Eliane Roulet-Perez
Unité de neurologie et neuroréhabilitation pédiatrique
Département médico-chirurgical de pédiatrie
CHUV, 1011 Lausanne

Therapeutic advances in refractory epilepsies in children

Epilepsy concerns several thousands of children in Switzerland, and is refractory to classic antiepileptic drugs in an important proportion of cases. This percentage has remained stable, despite a constant production of new antiepileptic molecules. To alleviate this problem, several alternative approaches have been developed these last years. In this article, we present three children who suffer from different forms of pharmacoresistant epilepsy, managed with immunomodulatory or neurosurgical treatments, and we summarize the current knowledge about these therapeutic options.

L'épilepsie touche plusieurs milliers d'enfants en Suisse et se montre réfractaire aux traitements médicamenteux classiques dans une proportion importante de cas. Ce pourcentage reste stable, malgré une production constante de nouvelles molécules antiépileptiques. Pour pallier ce problème, plusieurs approches thérapeutiques alternatives se sont développées ces dernières années. Dans cet article, nous présentons trois situations d'enfants atteints de diverses formes d'épilepsie résistante, abordées sous un angle immunomodulateur ou neurochirurgical, et résumons les connaissances actuelles sur leur prise en charge.

INTRODUCTION

La Ligue internationale contre l'épilepsie (LICÉ) définit l'épilepsie comme «une maladie cérébrale caractérisée par une prédisposition durable à générer des crises épileptiques récurrentes, pouvant entraîner des conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques ou sociales». ¹ Il s'agit d'une pathologie relativement fréquente puisqu'entre 0,5 et 1% de la population générale en est atteinte. L'enfance est l'une des périodes de la vie où l'épilepsie se manifeste avec la plus haute fréquence, les nourrissons de moins d'un an étant particulièrement à risque. En Suisse, on estime que 15 000 enfants sont concernés par ce diagnostic. Il existe de multiples types d'épilepsies et tout autant d'étiologies sous-jacentes. De nombreuses formes d'épilepsies de l'enfant sont de pronostic

favorable, une rémission spontanée étant observée au cours du temps. Dans un tiers des cas toutefois, les crises sont résistantes aux traitements proposés. On parle d'épilepsie réfractaire lorsque deux traitements médicamenteux conduits de façon adéquate échouent à contrôler les crises. ² Nous présentons trois enfants atteints de différentes formes d'épilepsies réfractaires, dont l'histoire illustre certaines des avancées thérapeutiques dans ce domaine.

PATIENTE I

Cette patiente, ³ âgée de neuf ans, présente depuis l'âge de deux ans une épilepsie réfractaire et un retard du développement s'inscrivant dans un contexte de diabète insulino-dépendant. Initialement, ses crises se manifestent par un arrêt d'activité avec regard apeuré et version de la tête et des yeux. Quelques mois plus tard, elle développe une régression neurologique et cognitive incluant une faiblesse, une ataxie, un bavage et une perte d'intérêt face à son entourage, qui motivera la réalisation de bilans extensifs dans différents centres en Europe. Ce bilan révèle, entre autres, la présence dans le sang d'auto-anticorps dirigés contre l'insuline, les îlots de Langerhans, la tyrosine phosphatase IA2 et la décarboxylase de l'acide glutamique (GAD). A notre premier examen à l'âge de six ans, de multiples traitements antiépileptiques médica-

menteux et approches moins conventionnelles (régime cétogène, immunoglobulines intraveineuses, et vitamines B1 et B6), ont déjà été tentés, sans succès. On relève quotidiennement une dizaine de crises focales souvent secondairement généralisées. L'IRM cérébrale montre une atrophie corticale et sous-corticale modérée, la ponction lombaire révèle une synthèse intrathécale spécifique d'autoanticorps dirigés contre la GAD. D'autres autoanticorps récemment impliqués dans diverses formes de pathologies neurologiques avec épilepsie sont aussi recherchés, sans succès. Après un essai de stéroïdes intraveineux et oraux instaurés dès l'âge de six ans et demi sans grand effet, le relais est pris par des plasmaphérèses, qui seront effectuées à raison d'une séance par semaine durant plus d'une année. On y ajoutera en parallèle un traitement immunosuppresseur à base de mycophénolate mofétil (Cell Cept) à 600 mg/m², sans effet évident, puis de rituximab (MabThera) à raison de deux doses de 375 mg/m² espacées d'une semaine, ce schéma étant répété trois fois en l'espace d'une année. Les premières séances de plasmaphérèses sont très rapidement suivies d'une chute du taux d'anticorps anti-GAD dans le sang, une diminution du nombre de crises quotidiennes et une amélioration des capacités cognitives. La situation sur le plan clinique se stabilisera par la suite, malgré l'arrêt des plasmaphérèses après un an et demi. Le taux d'anticorps reste anormal dans le sang et dans le liquide céphalorachidien, et une distribution oligoclonale est toujours relevée dans le liquide céphalorachidien trois ans plus tard. Actuellement, cette patiente présente encore des crises pluriquotidiennes, mais plus courtes et sans généralisation secondaire, et elle fait des progrès cognitifs, malgré un retard important.

PATIENTE 2

Cette patiente, née à terme par voie basse après une grossesse harmonieuse, présente dès les premiers jours de vie des épisodes pluriquotidiens de « crispation » du visage et des mouvements cloniques des quatre membres, accompagnés d'une perte de contact avec déviation oculaire vers la droite, dont l'origine épileptique hémisphérique gauche est confirmée par un enregistrement de l'EEG (électro-encéphalographie) ictal et interictal. L'IRM cérébrale montre une hémimégalencéphalie associée à une polymicrogyrie étendue touchant tout l'hémisphère gauche. Les investigations complémentaires permettent de poser le diagnostic d'hypomélanose de Ito, une maladie neurocutanée à laquelle ce type de malformation cérébrale peut être associé. Le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, l'acide valproïque et le clonazépam seront instaurés, sans aucun succès. A quatre mois, la patiente présente entre 70 et 100 crises quotidiennes et développe un hémisynndrome droit progressif. Un EEG prolongé et des examens d'imagerie cérébrale nucléaire, incluant un SPECT (*Single-photon emission computed tomography*) ictal et

interictal, et un PET (*Positron emission tomography*), sont réalisés, leurs résultats concordants permettant d'approcher la situation sous un angle chirurgical. La patiente bénéficie à six mois d'une déconnexion complète de l'hémisphère atteint (hémisphérectomie fonctionnelle), qui permet d'interrompre immédiatement et complètement le déclenchement des crises. De façon attendue, on observe une discrète péjoration de l'hémisynndrome droit. Un sevrage progressif de tous ses médicaments peut être effectué sans récurrence. Des progrès constants sont notés sur le plan développemental, même si un décalage modéré persiste sur le plan moteur et cognitif lors du dernier contrôle à l'âge de trois ans.

PATIENTE 3

Il s'agit d'une enfant de six ans souffrant d'une sclérose tubéreuse de Bourneville, une maladie génétique neurocutanée rare se caractérisant, entre autres, par l'existence de multiples zones dysplasiques cérébrales (tubères) souvent très épileptogènes. L'enfant a développé précocement une épilepsie pharmacorésistante se manifestant initialement par des spasmes infantiles à l'âge de trois mois puis par des crises focales avec perturbation de l'état de conscience. Un premier bilan préchirurgical effectué à l'âge de treize mois montre une prédominance de crises à point de départ temporal droit conduisant d'abord à une amygdalo-hippocampectomie droite. Devant la persistance de crises pluriquotidiennes à même point de départ, une lobectomie temporo-pariétale droite complémentaire (figure 1, étoiles) est réalisée à l'âge de trois ans et demi. On note, malgré cela, la persistance de crises journalières se présentant sous la forme d'épisodes de rupture de contact ou de chutes parfois traumatiques, chez une enfant capable de marcher mais présentant un retard de développement sévère. Des EEG successifs montrent la présence d'une intense activité épileptique bifrontale, temporale gauche et occipitale droite en rapport avec les multiples lésions corticales (figure 1, flèches). De multiples médicaments antiépileptiques, ainsi qu'un régime cétogène, ont été instaurés sans succès durable ou sont mal tolérés. Un nouveau bilan préchirurgical en 2011 met en évidence des crises à point de départ bilatéral contre-indiquant une nouvelle intervention chirurgicale. L'indication à une implantation d'un stimulateur du nerf vague est posée dans le but de réduire le nombre de crises et espérer, à long terme, améliorer la qualité de vie, et peut-être les interactions sociales de cette enfant.

DISCUSSION

Traitements immunomodulateurs

L'utilisation de traitements immunomodulateurs dans certaines situations d'épilepsies réfractaires de l'enfant fait suite aux descriptions récentes et de plus en plus nombreuses mettant en cause la présence de certains autoanticorps dans diverses pathologies du système nerveux central.⁴ Les anti-

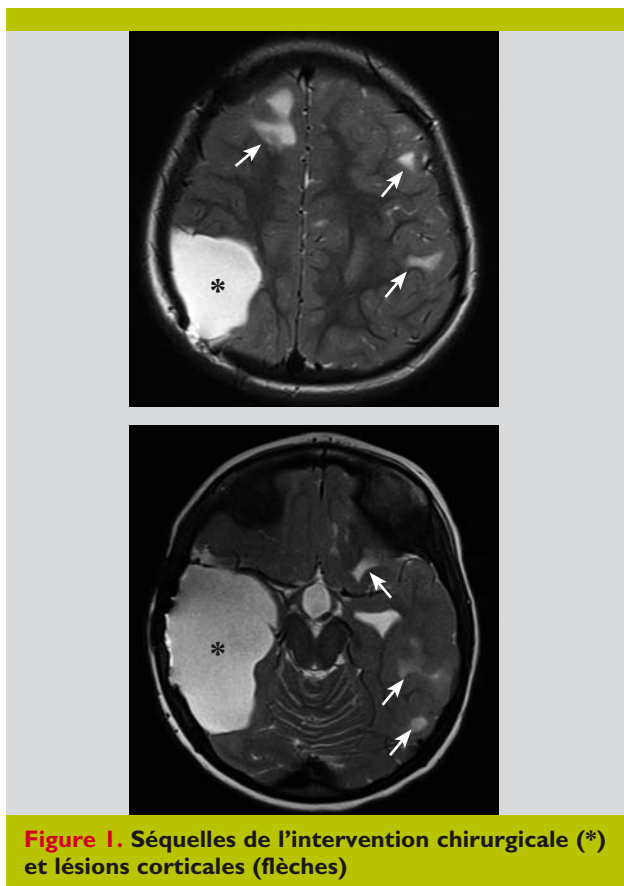


Figure 1. Séquelles de l'intervention chirurgicale (*) et lésions corticales (flèches)

corps dirigés contre la GAD, une enzyme qui participe à l'anabolisme de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et mise en évidence dans le sang et le LCR (liquide céphalo-rachidien) de notre première patiente,³ ont été décrits à quelques reprises chez des patients épileptiques, pour la plupart adultes, parfois souffrant de diverses atteintes endocriniennes, dont le diabète. Le rôle pathogène direct de ces anticorps est controversé, dans la mesure où la GAD est une enzyme intracellulaire, a priori peu accessible à des anticorps circulants, qu'on retrouve par ailleurs chez un nombre important de patients diabétiques sans atteinte neurologique. Pour certains auteurs, leur présence ne serait en fait qu'un marqueur indirect d'un processus auto-immun dont l'origine resterait à identifier. D'autres anticorps semblent jouer un rôle plus clair, comme ceux dirigés contre les récepteurs au N-méthyl-D-aspartate (NMDA-R), décrits chez des adultes et des enfants présentant un tableau clinique très impressionnant, mais réversible, d'encéphalite auto-immune associant crises épileptiques, troubles psychiatriques, troubles du sommeil et mouvements anormaux.^{5,6} D'autres cibles peuvent également être concernées, comme certains composants du complexe des canaux potassiques voltage-dépendants (VgKC) engendrant un tableau d'encéphalite limbique, ou les récepteurs au GABA_B ou à l'AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-méthylisozazol-4-propionate).⁷ Chez l'adulte en particulier, la présence de ces anticorps peut refléter celle d'un syndrome paranéoplasique.

L'approche des épilepsies auto-immunes de l'enfant par diverses formes d'immunothérapies en est à ses balbutiements. Le rôle et le schéma d'application spécifique de

chacune des différentes molécules à disposition restent entièrement à déterminer. Les stéroïdes sont logiquement utilisés en première intention et ont démontré leur efficacité dans un certain nombre d'épilepsies de l'enfant. Ils sont en général administrés sous forme de méthylprednisolone intraveineuse pulsée suivie de prednisone orale, comme dans les autres maladies inflammatoires sévères du système nerveux central. Les plasmaphérèses aboutissent à une suppression mécanique d'anticorps circulants potentiellement pathogènes. Enfin, les anticorps monoclonaux, comme le rituximab, agissent sur les lymphocytes B et devraient faire l'objet d'études dans les années à venir.⁸

Approches chirurgicales

Avant d'envisager une éventuelle intervention chirurgicale, il faut être en présence d'une épilepsie pharmacorésistante telle que définie en introduction. Cette approche nécessite un bilan préchirurgical extensif, incluant un EEG prolongé avec enregistrement de crises, un examen neuropsychologique, ainsi qu'une IRM à haut champ magnétique (3T), souvent associée à un PET-scan, un SPECT ictal et interictal. Différentes techniques de superposition et de couplage des résultats de ces examens permettent encore d'augmenter la précision.⁹ Dans certains cas, un enregistrement invasif de l'EEG dans la zone suspecte par des électrodes en contact avec le cortex suspect ou implantées dans sa profondeur peut s'avérer nécessaire. Les intérêts d'une intervention chirurgicale sont multiples. Premièrement, le pourcentage de patients sans crises en postopératoire, dans certaines situations bien définies comme la sclérose de l'hippocampe, par exemple, peut être d'au moins 75%.¹⁰ Deuxièmement, une intervention réussie peut améliorer le pronostic développemental de ces enfants,¹¹ de par l'arrêt de la propagation de l'activité épileptique vers d'autres zones cérébrales, et de par la possibilité d'interrompre progressivement les traitements antiépileptiques, souvent grevés d'effets secondaires sur le plan cognitif. Les recommandations actuelles vont toutes dans le sens d'une intervention aussi précoce que possible. Tant le bilan préchirurgical que l'intervention doivent être réalisés au sein d'un centre spécialisé impliquant une équipe pluridisciplinaire qualifiée. Ces prestations sont disponibles en Suisse romande, dans le contexte d'une collaboration bien établie entre les Hôpitaux universitaires de Genève et le Centre hospitalier universitaire vaudois.

Techniques résectives

La chirurgie résective inclut la léSIONECTOMIE, et diverses techniques de déconnexion, telles que l'hémisphérectomie, et la callosotomie. La léSIONECTOMIE est réservée aux situations dans lesquelles la lésion causale est restreinte et bien délimitée par des investigations préchirurgicales concordantes, par exemple en cas de dysplasie corticale focale dans une aire peu éloquente sur le plan clinique. L'hémisphérectomie (cas 2) est par exemple pratiquée en cas de d'encéphalite de Rasmussen, d'hémimégalencéphalie ou d'accident vasculaire cérébral prénatal. Le neurochirurgien déconnecte l'hémisphère malade du reste du système nerveux central, sans l'enlever. Cette intervention entraîne inévitablement une hémiparésie et une hémianopsie con-



tralatérales (qui sont souvent déjà présentes au moment de l'intervention), mais permet de limiter, parfois drastiquement, les conséquences qu'une activité épileptique continue pourra entraîner sur le plan développemental. La callosotomie consiste en une section, parfois partielle, du corps calleux, et peut permettre de diminuer la fréquence de certains types de crises, comme les crises atoniques.

Techniques non résectives: la stimulation du nerf vague

La stimulation du nerf vague (SNV) est un traitement antiépileptique invasif non pharmacologique. Il consiste en la stimulation électrique du nerf vague gauche dans son trajet cervical par une électrode connectée à un pacemaker sous-cutané, en général placé dans la région sous-claviculaire ou sous-axillaire. La stimulation est programmée de manière intermittente à intervalles réguliers, et peut être déclenchée sur demande par l'intermédiaire d'un aimant que le patient (ou son entourage) applique en regard du boîtier.¹² Le mécanisme d'action, qui n'est pas immédiat, demeure peu clair, la stimulation pouvant modifier l'excitabilité corticale et/ou l'expression des neurotransmetteurs.¹³ La SNV est un traitement adjuvant aux médicaments antiépileptiques et n'est pas utilisée en première intention. Elle est indiquée dans les épilepsies partielles ou généralisées pharmacorésistantes et non opérables. Une étude pédiatrique récente, portant sur un large collectif de 141 enfants atteints de telles épilepsies, montrait une réduction de la moitié des crises chez 64,8% d'entre eux au cours d'une période moyenne de cinq ans.¹⁴ L'efficacité de la SNV peut véritablement s'observer dès le troisième mois après l'implantation, et augmente en général au cours de la première année, un délai minimum de deux ans étant requis pour pouvoir au mieux juger de son effet.¹⁵ Le taux de patients dont les crises disparaissent en totalité est cependant faible, et ce but ne doit pas être présenté comme étant celui que l'on vise avec cette approche.¹⁶ Une amélioration de l'humeur et d'autres fonctions cognitives peut également être observée, ceci pouvant grandement influencer la qua-

lité de vie du patient et de sa famille.¹⁷ La SNV est un traitement sûr et bien toléré; les effets secondaires les plus fréquemment observés sont une raucité de la voix, une toux ou une douleur pharyngée. Ces effets secondaires, diminuant avec le temps, sont liés à l'intensité de la stimulation et peuvent être atténués, voire supprimés avec des réglages adéquats. Aucun symptôme viscéral sévère n'a été rapporté.¹⁸ La présence de troubles majeurs de la déglutition contre-indique cette approche. Enfin, les patients doivent se tenir à l'écart de tout champ magnétique risquant de dérégler la SNV. En cas de nécessité, l'indication à une IRM doit être discutée avec le neuropédiatre et le radiologue.

CONCLUSION

Les épilepsies réfractaires de l'enfant restent un problème très difficile malgré la commercialisation régulière de nouvelles molécules antiépileptiques. Dans certaines d'entre elles, de nouvelles approches thérapeutiques, en développement constant depuis plusieurs années, permettent d'offrir de meilleures perspectives aux familles des enfants concernés.

Implications pratiques

- Certaines épilepsies de l'enfant sont réfractaires aux traitements classiques et doivent être reconnues comme telles le plus tôt possible
- Les enfants atteints d'une épilepsie réfractaire doivent être évalués dans un centre de compétence tertiaire, à même d'offrir les moyens nécessaires au diagnostic et à une prise en charge complète
- Les nouvelles approches thérapeutiques incluent certains traitements immunomodulateurs et diverses interventions chirurgicales. Dans certains cas, ces thérapies permettent un contrôle complet et définitif des crises

Bibliographie

- 1 * Fisher RS, van Emde Boas WV, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470-2.
- 2 Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task force of the ILAE Commission on therapeutic strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069-77.
- 3 Korff CM, Parvex P, Cimasoni L, et al. Encephalitis associated with glutamic acid decarboxylase autoantibodies in a child: A treatable condition? *Arch Neurol* 2011;68:1065-8.
- 4 Irani S, Lang B. Autoantibody-mediated disorders of the central nervous system. *Autoimmunity* 2008;41:55-65.
- 5 Poloni C, Korff CM, Ricotti V, et al. Severe childhood encephalopathy with dyskinesia and prolonged cognitive disturbances: Evidence for anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Dev Med Child Neurol* 2009;52:e78-82.
- 6 Rosenfeld MR, Dalmau J. Anti-NMDA-receptor encephalitis and other synaptic autoimmune disorders. *Curr Treat Options Neurol* 2011;13:324-32.
- 7 ** Bien CG, Scheffer IE. Autoantibodies and epilepsy. *Epilepsia* 2011;52(Suppl. 3):18-22.
- 8 Ozkara C, Vigeveno F. Immuno- and anti-inflammatory therapies in epileptic disorders. *Epilepsia* 2011;52(Suppl. 3):45-51.
- 9 * Kurian M, Spinelli L, Delavelle J, et al. Multimodality imaging for focus localization in pediatric pharmacoresistant epilepsy. *Epileptic Disord* 2007;9:20-31.
- 10 Lopez-Gonzalez MA, Gonzalez-Martinez JA, Jehi L, et al. Epilepsy Surgery of the temporal lobe in pediatric population: A retrospective analysis. *Neurosurgery* 2011; epub ahead of print.
- 11 * Roulet-Perez E, Davidoff V, Mayor-Dubois C, et al. Impact of severe epilepsy on development: Recovery potential after successful early epilepsy surgery. *Epilepsia* 2010;51:1266-76.
- 12 Fisher RS, Krauss GL, Ramsay E, Laxer K, Gates J. Assessment of vagus nerve stimulation for epilepsy: Report of the Therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1997;49:293-7.
- 13 Vonck K, Raedt R, Boon P. Vagus nerve stimulation and the postictal state. *Epilepsy Behav* 2010;19:182-5.
- 14 Elliott RE, Rodgers SD, Bassani L, et al. Vagus nerve stimulation for children with treatment-resistant epilepsy: A consecutive series of 141 cases. *J Neurosurg Pediatr* 2011;7:491-500.
- 15 Labar D. Vagus nerve stimulation for 1 year in 269 patients on unchanged antiepileptic drugs. *Seizure* 2004;13:392-8.
- 16 Janszky J, Hoppe M, Behne F, et al. Vagus nerve stimulation: Predictors of seizure freedom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:384-9.
- 17 McLachlan RS, Sadler M, Pillay N, et al. Quality of life after vagus nerve stimulation for intractable epilepsy: Is seizure control the only contributing factor? *Eur Neurol* 2003;50:16-9.
- 18 Morris GL, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus nerve stimulation study group E01-E05. *Neurology* 1999;53:1731-5.

* à lire
** à lire absolument