

Epilepsie et nouvelles options thérapeutiques

Epilepsy and new therapeutical options

LEGROS B.

Clinique d'Epileptologie de l'adulte, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)
Service de Neurologie, Hôpital civil Marie Curie, Charleroi

RÉSUMÉ

Le traitement de l'épilepsie réfractaire a fortement évolué ces dernières années. De nombreux médicaments antiépileptiques sont apparus sur le marché. Les bilans préopératoires d'épilepsie focale se sont vus améliorés notamment par l'évolution des techniques d'imagerie cérébrale, structurelles et fonctionnelles. Pour les cas non chirurgicaux, des traitements plus palliatifs ont été développés, comme notamment la diète cétogène et la neurostimulation. Cet article fait le point en particulier sur l'utilisation du cannabidiol dans le traitement pharmacologique de l'épilepsie réfractaire et sur les différentes techniques de neurostimulation.

Rev Med Brux 2020 ; 41 : 385-388

ABSTRACT

Epilepsy treatment changed during the last few years. Many new antiepileptic drugs have been developed. Presurgical workup is improved by the development of modern structural and functional brain imaging. For non-surgical cases, more palliative treatments are introduced, including the ketogenic diet and the different types of neurostimulation.

This paper will focus on the pharmacological treatment of refractory seizures with cannabidiol and on neurostimulation techniques.

Rev Med Brux 2020 ; 41 : 385-388

Key words : refractory epilepsy, cannabidiol, neurostimulation, VNS, DBS, RNS

INTRODUCTION

L'épilepsie a été récemment redéfinie par la Ligue internationale contre l'Epilepsie (ILAE). Un patient est considéré comme porteur d'une maladie épileptique s'il a présenté 2 crises d'épilepsie non provoquées survenues à plus de 24 heures d'intervalle, s'il a présenté une crise non provoquée, mais que sa probabilité de récurrence est au moins équivalente à la probabilité de récurrence en cas de survenue de deux crises non provoquées ($\geq 60\%$), ou si le patient est porteur d'un syndrome épileptique¹. Une crise provoquée (ou aiguë symptomatique) résulte de l'intervention d'un facteur extérieur réversible qui peut provoquer une crise chez un patient qui n'est pas épileptique (sevrage alcoolique par exemple). Une crise non provoquée est donc une crise qui survient spontanément sans facteur provocateur extérieur. En général, les patients à risque de récurrence après une première crise sont ceux qui ont une lésion cérébrale structurelle épileptogène et/ou ont un électroencéphalogramme (EEG) anormal, qui montre des décharges épileptiformes de type pointe-ondes ou ondes pointues-ondes lentes. Enfin, dans certains syndromes épileptiques, on sait que la probabilité de récurrence de crises est de 100 %, ce qui évidemment classe les patients comme porteur d'une maladie épileptique certaine

(exemple : épilepsie myoclonique juvénile, épilepsie absence de l'enfant)¹.

Le traitement de l'épilepsie commence par l'administration de médicaments antiépileptiques (*antiepileptic drugs* : AEDs). Environ 65 % des patients traités deviennent libres de crises après l'essai de 1 ou 2 AEDs. Les 35 % restant sont dits réfractaires aux traitements antiépileptiques². L'ILAE s'est servie de ces données pour définir l'épilepsie réfractaire comme l'échec de deux essais bien conduits (à bonne dose et bien tolérés) d'AEDs adaptés au syndrome épileptique du patient³.

Il existe, pour les patients réfractaires, différentes options thérapeutiques. On peut continuer à modifier les médicaments antiépileptiques afin d'améliorer le contrôle des crises. En fait, et malgré la définition un peu stricte de l'ILAE, on sait qu'on peut gagner des patients libres de crises à chaque essai d'AEDs jusqu'au 5-7^e médicament essayé⁴.

Il existe également des options non pharmacologiques : la chirurgie de l'épilepsie, le régime cétogène, la neurostimulation.

La chirurgie de l'épilepsie consiste à enlever chirurgicalement la zone du cerveau responsable du démarrage des crises, sans provoquer de déficits neurologiques ou

neuropsychologiques inacceptables. Il s'agit ici d'une option thérapeutique à visée curative le plus souvent. Ceci passe tout d'abord par un bilan extensif non invasif pour déterminer la région épileptogène (monitoring vidéo-EEG, bilan neuropsychologique, IRM cérébrale, PET scan au FDG, magnétoencéphalographie). Parfois, il faut compléter ce bilan par une exploration invasive en plaçant des électrodes d'EEG dans le parenchyme cérébral ou dans l'espace sous-dural. Ces bilans ne sont réalisés que dans des centres de référence pour la prise en charge de l'épilepsie réfractaire (UZ Gent, KUL-Gasthuisberg, Cliniques universitaires St Luc et Hôpital Erasme). Seule une minorité de patients est opérée. L'épilepsie la plus couramment opérée est l'épilepsie temporale interne avec des succès atteignant 60 % dans la seule étude randomisée existant actuellement⁵.

Les autres options thérapeutiques, le régime cétogène et la neurostimulation, ont des objectifs plus palliatifs, c'est-à-dire qu'ils visent à une réduction de la fréquence des crises plus qu'à une guérison définitive de la maladie.

Différents types de régime cétogène existent, mais ils ont tous en commun d'être très pauvres en sucre et riches en graisses avec assez peu de protéines. L'idée est de faire produire par le patient des corps cétoniques, vu l'absence quasi-totale de glucides dans l'alimentation. Ce type de traitement a montré son efficacité dans différents types d'épilepsie réfractaire, c'est-à-dire une réduction significative de la fréquence des crises. Environ un tiers des patients traités voient leur fréquence de crises diminuer d'au moins 90 %⁶.

Dans cette présentation vont être développées quelques nouveautés en matière thérapeutique. Pour le versant médicamenteux, sera abordé le sujet du cannabidiol (CBD). En effet, depuis peu, les cannabinoïdes ont été étudiés dans le domaine du traitement de l'épilepsie et ces données ont immédiatement été connues du grand public, ce qui donne lieu à de multiples questions en consultation. Les différentes possibilités de neurostimulation vont également être abordées.

CANNABIDIOL – CBD

Le cannabis a été utilisé dans le traitement de l'épilepsie de manière empirique depuis des milliers d'années⁷. Plus récemment, deux substances dérivées du cannabis ont été plus particulièrement étudiées en médecine, le tétrahydrocannabinol (THC) et le CBD. La plupart des effets psychoactifs du cannabis sont médiés par le THC. Le mode d'action des cannabinoïdes est mal connu. Dans le système nerveux central (SNC), il existe un récepteur endocannabinoïde, appelé CB₁, qui est un récepteur présynaptique couplé à une protéine G qui active un canal calcium voltage dépendant. C'est par ce récepteur que le THC produit ses effets psychoactifs et de dépendance. Le CBD n'a pas d'action majeure sur le récepteur CB₁, ou alors un effet légèrement antagoniste à haute concentration. Le CBD n'a d'ailleurs aucun effet psychoactif. Il agirait sur des canaux cations de la famille R TRP, qui antagonisent

une protéine G, qui diminue le largage de glutamate (neurotransmetteur exciteur). De multiples autres modes d'action sont aussi évoqués. Il a des effets anti-convulsivants mais aussi antioxydants, anti-inflammatoires et neuroprotecteurs⁷. La pharmacologie du CBD est complexe. Sa biodisponibilité est faible, due à une absorption faible et un effet de premier passage hépatique important. Sa demi-vie se situe entre 18 et 32 heures, ce qui permet de le donner en une ou 2 prises par jour. Il est métabolisé extensivement par le système des cytochromes hépatiques et est d'ailleurs un inhibiteur enzymatique de ces cytochromes. Il inhibe le métabolisme du clobazam (Frisium®) et de son métabolite le N-desmethyloclobazam. Ceci pourrait expliquer une partie de ses effets antiépileptiques⁸.

Le CBD a été étudié essentiellement dans des syndromes d'épilepsie catastrophique de l'enfant. Dans le syndrome de Lennox Gastaut, une étude a randomisé 171 patients entre CBD 20 mg/kg/jour *versus* placebo. Les auteurs ont essentiellement évalué le changement de la fréquence des chutes (*drop seizure*, essentiellement les crises toniques et atoniques). Le pourcentage médian de réduction des crises était de 44 % pour le CBD *vs* 22 % pour le placebo ($p=0,0135$). Le pourcentage de répondeurs (patients qui ont une réduction de fréquence de crise d'au moins 50 %) était de 44 % *vs* 24 % en faveur du bras CBD ($p=0,043$). Les effets secondaires étaient essentiellement des vomissements, de la diarrhée, une perte d'appétit, de la fièvre et de la somnolence⁹. Une autre étude a randomisé 225 patients dans trois bras : placebo, CBD 10mg/kg et CBD 20 mg/kg. Le pourcentage de réduction des crises était de 40 % dans le bras CBD 20 mg/kg, 37 % dans le bras CBD 10 mg/kg et 17 % dans le bras placebo ($p=0,005$ pour CBD 20mg/kg *vs* placebo ; $p=0,002$ pour CBD 10 mg/kg *vs* placebo). Le pourcentage de répondeurs étaient de 39, 36 et 14 % (respectivement groupe CBD 20mg/kg, 10 mg/kg et placebo ; $p < 0,05$). On trouvait le même type d'effets secondaires¹⁰.

Le syndrome de Dravet est une épilepsie sévère de l'enfant d'origine génétique liée à des mutations dont la plus fréquente est une perte de fonction dans le gène SCN1A. Une étude a également randomisé 120 patients entre CBD 20 mg/kg *versus* placebo. La diminution de fréquence de crises convulsives était de 39 % dans le bras CBD *vs* 13 % dans le bras placebo ($p=0,01$). Le pourcentage de répondeurs était de 43 % *vs* 27 % en faveur du bras CBD (p non significatif). Les effets secondaires étaient similaires à ceux décrits dans l'étude sur le syndrome de Lennox-Gastaut¹¹.

En pratique, l'utilisation du CBD n'est toujours pas recommandée en Belgique. Il existe une forme de CBD en spray buccal (Sativex®), fort onéreuse, indiqué dans le traitement de la spasticité en cas de sclérose en plaques. Le CBD est également prescriptible de manière magistrale en solution huileuse (tableau). Néanmoins le prix relativement élevé reste un obstacle majeur à son utilisation. On attend toujours des études sur des formes d'épilepsie réfractaire plus communes que ces épilepsies catastrophiques afin d'apprécier l'efficacité et la sécurité du CBD.

Solution de cannabidiol huileuse		
	50 mg/ml	100 mg/ml
Cannabidiol	5 g	10 g
Triglycérides à chaîne moyenne*	ad 100 ml	ad 100 ml

(*) ou bien huile d'olive ou huile de sésame

LA NEUROSTIMULATION

Dans le traitement de l'épilepsie réfractaire, pour les patients non opérables ou qui ont subi un échec de la chirurgie, il est possible de leur proposer plusieurs méthodes de neurostimulation, censées diminuer la fréquence des crises. Deux méthodes sont disponibles et remboursées en Belgique, la stimulation du nerf vague (*Vagus Nerve Stimulation*, VNS) et la stimulation cérébrale profonde (*Deep Brain Stimulation*, DBS). Une troisième méthode est disponible uniquement aux États-Unis, la RNS (*Responsive Neurostimulation*), mais nous ne désespérons pas de la voir arriver chez nous dans un avenir plus ou moins proche.

La VNS consiste à implanter une batterie dans la région pectorale gauche (par voie axillaire) reliée à une électrode placée sur le nerf vague gauche dans le cou. On peut dès lors stimuler électriquement le nerf vague. Cette stimulation électrique remonte via ce nerf vers le système nerveux central. Le mode d'action par lequel cette stimulation va réduire la fréquence des crises n'est pas claire. Dans l'étude E05, 94 patients ont été randomisés dans le bras « *high stimulation* », c'est-à-dire une stimulation censée être efficace, et 102 dans le bras « *low stimulation* », c'est-à-dire une stimulation très peu intense, considérée comme inefficace (contrôles actifs). La diminution de fréquence de crises à 3 mois fut de 28 % dans le bras stimulé *versus* 15 % dans le bras contrôle ($p=0,04$)¹². Dans les études de suivi au long cours, le taux de patients répondeurs étaient de 43 % à 3 ans. La diminution médiane de fréquence de crises à 3 ans était de 44 % à 3 ans. Les effets secondaires les plus fréquents étaient la raucité de voix, la toux, les paresthésies dans la gorge et la dyspnée. Tous ces effets secondaires ont tendance à diminuer avec le temps¹³. Actuellement, les nouveaux stimulateurs de VNS peuvent également détecter la tachycardie associée au début des crises d'épilepsie et délivrer une stimulation supplémentaire automatique pour tenter d'arrêter la crise à son commencement. Il semble que cela permette d'améliorer encore le contrôle critique¹⁴.

La DBS consiste à stimuler le SNC directement en intracérébral. La structure cérébrale qui fut jugée la plus pertinente à stimuler est le noyau antérieur du thalamus. Deux électrodes (une dans chaque hémisphère) sont implantées stéréotactiquement et sont reliées à un neurostimulateur implanté en région pectorale ou

dans la paroi abdominale. L'étude SANTE a randomisé 110 patients. La moitié fut implantée et stimulée et l'autre juste implantée sans stimulation. A 3 mois, la réduction médiane de fréquence de crise était de 40 % dans le bras stimulé *versus* 14 % dans le bras contrôle ($p=0,002$). La différence dans le taux de répondeurs n'était pas significative. Les effets secondaires étaient locaux (douleur, infection au site d'implantation). Cinq patients ont eu un saignement intracérébral, tous asymptomatiques et découverts au scanner cérébral de contrôle. Il y a eu un petit excès de plaintes de dépression et de troubles mnésiques dans le bras stimulé¹⁵. Le suivi à long terme de ces patients a été effectué à 5 ans sur 75 patients. La réduction moyenne des crises étaient de 69 %. Le taux de répondeurs était de 68 %. Bien sûr, il est possible qu'il y ait un biais de sélection et que les patients qui ont disparu du suivi étaient ceux qui ne répondaient pas bien¹⁶.

Ces deux techniques sont disponibles en Belgique. Il n'est pas nécessaire d'avoir eu une VNS pour être candidat à la DBS. En règle générale, on commence par la technique la moins dangereuse, à savoir la VNS, avant de proposer la DBS.

La RNS consiste à implanter des électrodes sous-durales ou intraparenchymateuses directement au contact de la région cérébrale qui génère les crises. Ces électrodes sont reliées à un neurostimulateur qui stimule les électrodes mais aussi enregistre l'activité électrique cérébrale. On apprend à ce stimulateur à reconnaître l'activité critique et à donner une stimulation électrique dès le début de la crise pour tenter de l'interrompre. Lors de l'étude régulatoire, 191 patients ont été implantés et randomisés entre stimulation et pas de stimulation. A 5 mois, la réduction médiane de crises étaient de 38 % dans le bras stimulé *versus* 17 % dans le bras contrôle ($p=0,012$). A un an et à 2 ans, la diminution médiane de crise était respectivement de 44 et 53 %. Le taux de répondeurs à 1 et 2 ans étaient de 44 et 55 %. Les effets secondaires furent essentiellement postopératoires et locaux (saignements, infections)¹⁷. L'effet confondant de cette technique est que le stimulateur repère un nombre très conséquent de faux démarrages de crises et donc délivre un nombre important de stimulations par jour. L'effet antiépileptique pourrait être dû au moins en partie à l'effet d'une stimulation cérébrale « chronique ».

CONCLUSION

La prise en charge des épilepsies réfractaires est complexe et nécessite l'expertise d'un centre de référence multidisciplinaire. De nombreux médicaments antiépileptiques sont disponibles et de nouveaux arrivent régulièrement. Les dérivés du cannabis sont très populaires parmi les patients mais ne sont pas facilement disponibles chez nous, essentiellement en raison de leurs coûts. De plus, ils n'ont été étudiés que dans deux syndromes d'épilepsie catastrophique de l'enfant. Leur efficacité et leur sécurité restent à déterminer dans les autres types d'épilepsie. Les techniques de neurostimulation sont des options intéressantes bien que palliatives. Il reste à déterminer quel est le type de stimulation le plus efficace car il est impossible de comparer les résultats des études pivots entre eux.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fisher R, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross H, Elger C, Engel J *et al.* A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
2. Kwan P, Brodie M. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342(5):314-9.
3. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg A, Brodie M, Hauser A, Mathern G *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(6):1069-77.
4. Schiller Y, Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology*. 2008;70(1):54-65.
5. Wiebe S, Blume W, Girvin J, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001;345(5):311-8.
6. Kossoff E, Zupec-Kania B, Amark P, Ballaban-Gil K, Bergqvist C, Blackford R *et al.* Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*. 2009;50(2):304-17.
7. Friedman D, Devinsky O. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy. *N Engl J Med*. 2015;373:1048-58.
8. Brodie M, Ben Menachem E. Cannabinoids for epilepsy: What do we know and where do we go? *Epilepsia*. 2018;59:291-6.
9. Thiele E, Marsh E, French J, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis S, Joshi C *et al.* Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWP-CARE4): a Randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391(10125):1085-96.
10. Devinsky O, Patel A, Cross H, Villanueva V, Wirrell E, Privitera M *et al.* Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378:1888-97.
11. Devinsky O, Cross H, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, Scheffer I *et al.* Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376:2011-20.
12. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES *et al.* Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 1998;51(1):48-55.
13. 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(8):1731-5.
14. Hamilton P, Soryal I, Dhahri P, Wimalachandra W, Leat A, Hughes D *et al.* Clinical outcomes of VNS therapy with AspireSR® (including cardiac-based seizure detection) at a large complex epilepsy and surgery centre. *Seizure*. 2018;58:120-6.
15. Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R *et al.* Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51(5):899-908.
16. Salanova V, Witt T, Worth R, Henry TR, Gross RE, Nazza-ro JM *et al.* Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology*. 2015;84(10):1017-25.
17. Heck CN, King-Stephens D, Massey AD, Nair DR, Jobst BC, Barkley GL *et al.* Two-year seizure reduction in adults with medically intractable partial onset epilepsy treated with responsive neurostimulation: final results of the RNS System Pivotal trial. *Epilepsia*. 2014;55(3):432-41.

Travail reçu le 13 avril 2020 ; accepté dans sa version définitive le 15 septembre 2020.

CORRESPONDANCE :

B. LEGROS
Hôpital Erasme
Service de Neurologie
Route de Lennik, 808 - 1070 Bruxelles
E-mail : benjamin.legros@erasme.ulb.ac.be