

Document à l'étude 8 sur les patients atteints d'épilepsie liée à KCNT1. 22,21

<https://kcnt1epilepsy.org>

### **Comment KCNT1 présente-t-il**

Les enfants atteints d'épilepsie liée à KCNT1 peuvent d'abord présenter des crises mineures telles qu'une contraction dans un membre, des spasmes infantiles ou des convulsions pendant le sommeil, puis évoluer vers des crises continues qui se déplacent d'un côté du corps à l'autre. L'épilepsie KCNT1-related est généralement associée aux saisis insurmontables (40-100 par jour) et au retard développemental. Certains patients n'apprennent pas à marcher et ont une capacité minimale à communiquer. Les conséquences des variantes peuvent inclure une déficience visuelle corticale, un reflux gastro-œsophagien, une constipation, une vessie neurogène et une hypotonie et une dystonie. Certains enfants développent des collatérages pulmonaires et des arythmies cardiaques qui peuvent augmenter le risque de mortalité. Les enfants sont à risque de mort subite et inattendue dans l'épilepsie (SUDEP). Il y a 300 cas diagnostiqués, mais on estime qu'il y a 3 000 personnes dans le monde atteintes d'épilepsie liée au KCNT1.

### **Syndromes d'épilepsie liés à KCNT1**

KCNT1 est un canal qui affecte le flux d'électricité dans le cerveau et dans le cœur. Les mutations dans KCNT1 ont comme conséquence le flux électrique accru à travers ces canaux potassiques. Il en résulte principalement des problèmes d'activité électrique dans le cerveau, ce qui peut provoquer des crises. Les syndromes d'épilepsie liés à KCNT1 comprennent: 1) des crises d'épilepsie précoces, soit l'épilepsie de la petite enfance avec des crises focales migratrices EIMFS, également connues sous le nom de convulsions partielles migratrices de MPSI de l'enfance, ou 2) elle peut provoquer une encéphalopathie épileptique EE. Il y a également 3) une forme de début plus tard d'épilepsie connexe KCNT1 qui est souvent connue sous le nom d'épilepsie nocturne dominante autosomale de lobe frontal ADNFLE, récemment rebaptisée en tant qu'épilepsie hyper moteur liée au sommeil dominante autosomal (ELLE). Les rapports ont identifié des enfants qui présentent des symptômes de phénotypes multiples, tandis que certaines personnes sont porteuses d'une mutation génétique mais n'ont pas de crises. D'autres syndromes associés à KCNT1 peuvent inclure les syndromes d'Ohtahara et de West.

KCNT1 s'exprime dans le cœur et dans les vaisseaux sanguins sortant du cœur. Cela peut parfois entraîner des arythmies cardiaques ou la formation de vaisseaux sanguins anormaux appelés artères collatérales aortopulmonaires majeures (MAPCA) qui vont du cœur aux poumons. On pense que ces collatéraux se forment pour compenser la mauvaise circulation de l'approvisionnement en sang vers les poumons en raison d'artères pulmonaires indigènes sous-développées. On l'estime que 10% de patients présentant une mutation KCNT1 ont ce type rare de défaut congénital de cœur qui peut être représentant un danger pour la vie.

### **EIMFS ou MMPSI – Apparition avant 6 mois**

Les crises commencent souvent avant l'âge de 6 mois et augmentent en fréquence et en gravité, ce qui a un impact négatif sur le neurodéveloppement et entraîne souvent une régression et de graves troubles du

développement. Autres noms : Épilepsie de la petite enfance avec convulsions focales migratrices (EIMFS), Encéphalopathie épileptique infantile précoce, MMPSI ou Épilepsie partielle migratrice de la petite enfance. Les convulsions peuvent être difficiles à détecter, mais l'enfant peut avoir un hoquet, cesser de respirer, devenir bleu ou transpirer modérément. Les crises dans le SIFMS sont résistantes aux médicaments et peuvent devenir continues à l'âge de six à neuf mois. Cela peut entraîner des crises prolongées ou un état épileptique.

### **ADNFLE – Début après 6 mois**

La mutation KCNT1 peut causer des faisceaux de saisies nocturnes qui varient des excitations simples aux mouvements de battage très physiques. Ces crises se produisent pendant le sommeil et peuvent être confondues avec des terreurs nocturnes. Ce phénotype est désigné sous le nom de crises autosomiques dominantes de l'épilepsie du lobe frontal (ADNFLE) commencent généralement plus tard que l'EIMFS.

### **Diagnostic**

Le diagnostic est établi dans un patient présentant l'épilepsie insurmontable et avec l'identification d'une variante pathogène hétérozygote dans KCNT1 par le test génétique d'un laboratoire certifié. Les patients présentant le syndrome de MMPSI sont le plus souvent des mutations KCNT1 de novo, et la plupart avec ANDFLE sont hérités d'un parent. Plusieurs sociétés de tests génétiques incluent le gène KCNT1 dans leurs panneaux d'épilepsie. Il est préférable que les tests génétiques soient certifiés par l'American Board of Medical Genetics and Genomics.

### **Traitement**

Le traitement de l'épilepsie liée à KCNT1 se concentre initialement sur la réduction ou l'arrêt du nombre de crises. Malheureusement, de nombreux médicaments anticonvulsifs traditionnels ne fonctionnent pas très bien, vous devez donc travailler avec votre médecin pour essayer différentes options. Les types de saisies éprouvés par ces enfants sont si variables que l'intervention chirurgicale n'est pas une option bien que quelques patients aient le dispositif stimulant le nerf vague (VNS) chirurgicalement implanté avec le succès limité. De nombreux parents rapportent qu'un régime céto-génique est l'un des moyens les plus efficaces de réduire les crises suivies par le phénobarbital, Topamax Tegretol. La quinidine a été utilisée comme anticonvulsivant sur l'étiquette avec succès chez certains patients, mais une surveillance attentive est nécessaire en raison des effets négatifs possibles sur le cœur. Certains parents signalent une certaine amélioration avec le cannabidiol, mais il n'y a pas suffisamment de recherches dans ce domaine.

En plus de réduire les crises, les traitements se concentrent sur la résolution des symptômes qui sont souvent associés à un faible tonus musculaire et à la sédation des médicaments. Ceux-ci peuvent créer des problèmes d'alimentation et de déglutition, des difficultés gastro-intestinales, de la constipation, des problèmes urinaires. Souvent, les parents sont confrontés à une décision de compléter les nutriments de leur enfant par la mise en place d'une sonde d'alimentation temporaire ou d'une sonde G plus permanente. Certains enfants ont des problèmes cardiaques et pulmonaires, en particulier le développement de vaisseaux sanguins potentiellement dangereux appelés collatéraux aortiques et pulmonaires majeurs qui doivent être surveillés attentivement pour s'assurer qu'ils ne se rompent pas. Dans certains cas de collatéralisation pulmonaire, l'embolisation est recommandée. Les problèmes respiratoires et la gestion des sécrétions orales peuvent également être un problème. L'apnée du sommeil et les convulsions pendant le sommeil nécessitent une surveillance avec différents appareils et alarmes. Les parents doivent également envisager des lits spéciaux, des chaises de soutien et des marchettes debout pour aider au développement des os et des muscles. Les parents et les thérapeutes créatifs ont adapté des jouets, des tables et des appareils pour trouver des moyens de

divertir leurs enfants ainsi qu'un moyen de stimuler le développement cognitif et visuel. Prendre soin des besoins spéciaux de votre enfant exige beaucoup d'efforts, mais avoir une équipe médicale coordonnée et une communauté de soutien peut aider les parents à gérer affectivement les soins de leur enfant. Plus d'informations sur le traitement sont disponibles sur [kcnt1epilepsy.org](http://kcnt1epilepsy.org)

## Nouveaux traitements en cours de développement

Plusieurs sociétés pharmaceutiques testent des traitements potentiels pour l'épilepsie liée à KCNT1. L'un est un médicament traditionnel à petites molécules et l'autre est un oligonucléotide antisens (ASO) qui bloquerait l'expression de la partie malade du gène KCNT1. Il faudra plusieurs années avant qu'ils ne soient disponibles, mais la communauté aide à se préparer aux essais cliniques en fournissant des données pour aider à documenter la progression des symptômes de cette maladie rare.

## Contactez la Fondation de l'épilepsie KCNT1

L'organisation à but non lucratif KCNT1 Epilepsy Foundation basée aux États-Unis, créée par des parents d'enfants ayant reçu un diagnostic de mutation du gène KCNT1. Notre vision est de créer une communauté de parents, de chercheurs et de partisans des personnes touchées par les épilepsies liées à KCNT1 et de soutenir la recherche pour les traitements cliniques. Nous avons un registre de patients KCNT1 et voulons trouver des personnes touchées par KCNT1 à travers le monde. Nous pouvons travailler avec des chercheurs pour utiliser cette information afin de trouver des traitements et un remède. Plus d'informations sont disponibles sur notre site Web: <https://kcnt1epilepsy.org> ou contactez info@kcnt1epilepsy.org

## Inscrivez-vous au registre des patients

La KCNT1 Epilepsy Foundation parraine un registre de patients pour ceux qui ont des « mutations pathogènes probables » ou « pathogènes » dans le gène KCNT1. Lorsque vous vous inscrivez, vous verrez que toutes les données sont privées et sécurisées. Nous espérons que la communauté pourra recueillir suffisamment de données pour être utile par la FDA dans l'approbation de plusieurs médicaments qui sont actuellement en cours de développement spécifiquement pour KCNT1. Nous reconnaissions que participer prend du temps et de l'engagement, mais vos renseignements aideront à faire avancer la recherche! Veuillez vous rendre dans [www.kcnt1epilepsy.org](http://www.kcnt1epilepsy.org) menu du Registre. Cela vous mènera au site Web de LunaDNA où vous créerez un compte mineur ou ward pour votre enfant. Les adultes peuvent également créer un compte.

## Conditions médicales associées

Déficience intellectuelle• Trouble du spectre de l'autisme• Paralysie cérébrale (spasticité,hypotonie)• Troubles du mouvement (dystonie,ataxie)• Déficience visuelle corticale• Dysfonctionnement gastro-œsophagien et dysbiose• Douleur neuropathique• Troubles du sommeil• Déficits de la parole et du langage• Problèmes comportementaux et émotionnels• Problèmes d'urologie (rétenzione,infections)• Problèmes respiratoires

## Spécialistes fréquemment requis

• Soins complexes• Pédiatre du développement• Endocrinologue• Épileptologue• Gastro-entérologue• Généticien• Neurologue• Neuropsychologue• Ergothérapeute• Ophtalmologiste• Orthopédiste• Soins palliatifs• Psychologue• Psychiatre, physiothérapeute• Pneumologue• Orthophoniste• Orthophoniste• Urologue• Vision thérapeute Les patients atteints de KCNT1 bénéficient d'une approche d'équipe multidisciplinaire avec de nombreux spécialistes impliqués pour fournir des soins complets.

### **Quoi discuter avec votre médecin**

1. Demandez une copie des rapports génétiques et discutez si les parents ou les frères et sœurs devraient se faire tester.
2. Discutez des types de crises que votre enfant a et du nombre de crises à laquelle il doit s'attendre, ainsi que de ce qu'il faut faire pendant et après une crise. Tenir un journal des crises et des médicaments.
3. Établir un plan d'urgence pour la maison si l'enfant a des crises nombreuses ou extraordinairement fortes.
4. Demandez un examen cardiaque avec ECG.
5. Demandez une lettre pour présenter le personnel de l'hôpital au cas où vous devrez vous rendre à l'urgence.
6. Discutez de la façon de vous préparer à des problèmes d'alimentation, de respiration, de tonus musculaire bas, de communication, de sommeil ou de comportements sociaux.
7. Renseignez-vous sur le régime céto-gène ou connexe.
8. Discutez du risque de SUDEP (mort subite et inattendue dans l'épilepsie) et de la façon de surveiller.
9. Demandez des ordonnances de thérapie de la parole, de l'ergothérapie, de la physiothérapie et de la vision.
10. Demandez s'il y a des groupes de soutien dans la région.
11. Inscrivez votre enfant au registre KCNT1.

Pour plus de suggestions et de ressources : <https://kcnt1epilepsy.org/parents-caregivers>

KCNT1 est un gène du canal ionique potassique situé sur le chromosome 2. Il code une sous-unité du canal potassique voltage-gated situé dans le cerveau, mais également exprimé dans le muscle lisse et d'autres endroits dans le corps. Ces canaux aident à contrôler la capacité d'une cellule à générer et à transmettre des signaux. Un changement dans le gène peut altérer la fonction du canal et affecter la façon dont les impulsions neuronales sont conduites. Les mutations de gain-de-fonction dans le gène KCNT1 peuvent affecter le développement de cerveau et causer l'épilepsie insurmontable.