

EPILEPSIE ET POLYHANDICAP : mise au point de la Commission «handicap » de la
Société Française de Neurologie Pédiatrique

Titre anglais: Epilepsy in highly vulnerable children with multiple disability : A review from
the French Paediatric Neurology Society

A de Saint-Martin (1)

M Milh (2)

1: CRÉER, Neurologie pédiatrique, Service de Pédiatrie 1, Hôpital de Hautepierre, av
Molière, 67098 STRASBOURG Cedex

2 : CRÉER, Hôpital de la Timone enfants, service de Neurologie pédiatrique, 264 Rue St
Pierre 13005 Marseille

Auteur Correspondant : Anne de Saint-Martin

Email : anne.desaintmartin@chru-strasbourg.fr

Conflits d'intérêt :

ASM a donné des conférences pour les laboratoires EISAI, NOVARTIS, ADVICENNE et
NUTRICIA. Elle a été membre de boards scientifiques pour, NOVARTIS et GW pharma.

MM a donné des conférences pour les laboratoires EISAI, NOVARTIS, SHIRE et GW
PHARMA. Il a été membre de boards scientifiques pour LIVANOVA, NOVARTIS et EISAI.

Mots clés : Epilepsie, pharmacorésistance, polyhandicap, Société Française de Neurologie
Pédiatrique

Keywords: Epilepsy, Neurological impairment, multiply disabled, drug resistant epilepsy,
French Paediatric Neurology society

RESUME

L'épilepsie est une comorbidité fréquente du polyhandicap. Elle est responsable de nombreuses complications dans cette population hautement vulnérable : respiratoires, traumatiques, mais aussi plus indirectes, liées aux difficultés d'intégration dans les établissements d'accueil et de prise en charge, ou aux effets secondaires des traitements qui sont souvent multiples. La prise en charge de l'épilepsie chez le patient polyhandicapé répond à la même stratégie que chez tout enfant : description rigoureuse des crises, de leur impact, de leur tolérance, classification (crises focales ou généralisées), explorations électrophysiologiques et morphologiques, classification en syndrome, permettant de mettre en place une stratégie thérapeutique et de discuter des objectifs de la prise en charge. Comme chez tout enfant, le caractère pharmacorésistant de l'épilepsie doit faire remettre en cause le diagnostic du syndrome, et souvent réaliser des explorations prolongées pour enregistrer les crises. La grande fréquence de mouvements anormaux non épileptiques, ou dont l'origine épileptique est incertaine, justifie souvent ce type d'enregistrement. La chirurgie de l'épilepsie ne doit pas être contre-indiquée a priori. Les objectifs de prise en charge tiennent compte du terrain, de la tolérance des crises et des traitements antiépileptiques. Les progrès de la génétique et de l'imagerie ont permis de progresser dans le diagnostic étiologique. A côté des causes acquises qui restent fréquentes (traumatisme crânien sévère, séquelle de prématurité...), les causes génétiques sont fréquentes et sont souvent responsables de tableau d'encéphalopathies développementales avec épilepsie.

ABSTRACT

Epilepsy is frequent in patients with a developmental encephalopathy. It is responsible for many complications in this highly vulnerable population: respiratory, traumatic, but also complications related to the side effects of treatments that are often multiple. The management of epilepsy in multiply disabled patients follows the same strategy as for any child: rigorous description of seizures, their impact, their tolerance, classification (focal or generalized seizures), electrophysiological and morphological explorations, syndromic classification, allowing to set up a therapeutic strategy and to discuss the objectives of the care. As with any child, the drug-resistant nature of epilepsy must question the syndromic diagnosis, and often carries out prolonged explorations to record seizures. The high frequency of non-epileptic abnormal movements, or whose epileptic origin is uncertain, often justifies this type of recording. Epilepsy surgery should not be contraindicated a priori. Management goals take into account the degree of disability and patient history, seizure and antiepileptic treatments tolerance. Advances in genetics and imaging have allowed progress in the etiological diagnosis. Beside the acquired causes that remain frequent (severe head trauma, sequelae of prematurity ...), the genetic causes are better recognized and are often responsible for so-called developmental encephalopathies with epilepsy.

1/ Introduction

Alors que la prévalence de l'épilepsie au sein de la population générale est estimée entre 3 et 6/1000, il s'agit d'une des comorbidités les plus fréquentes chez les patients polyhandicapés. Sur une cohorte finlandaise de 13 000 nouveau-nés, 151 présentaient une déficience intellectuelle moyenne à sévère, et 35% des enfants avec déficience intellectuelle sévère avaient une épilepsie, de début précoce, avant l'âge de 3 ans [1]. A partir d'une série de 712 patients polyhandicapés pris en charge en institution, Rousseau et coll ont rapporté une prévalence de l'épilepsie dans 55% des cas [2]. Cette comorbidité constitue un véritable « surhandicap », surtout en cas de pharmacorésistance, en raison des complications respiratoires ou traumatiques des crises, des complications liées aux traitements, des troubles du comportement surajoutés, avec un risque de mortalité augmenté. A contrario, il faut noter que même chez l'enfant polyhandicapé, l'épilepsie peut être pharmacosensible, et peut parfois guérir avant l'âge adulte. Au courant des deux dernières décennies, une grande variété d'étiologies d'épilepsies avec déficience intellectuelle structurelles (malformations

cérébrales), métaboliques ou génétiques ont été identifiées grâce aux progrès de l'imagerie cérébrale, et des explorations génétiques, en particulier avec les techniques de nouvelle génération permettant un séquençage à haut débit de plusieurs dizaines de gènes sur une même manipulation (Next-Generation Sequencing: NGS). Sur le plan thérapeutique, de nouvelles molécules antiépileptiques ont été développées, ainsi que des thérapeutiques alternatives non médicamenteuses. Nous aborderons ici la variété des situations cliniques, les spécificités étiologiques, pronostiques et thérapeutiques de l'épilepsie chez l'enfant polyhandicapé.

2/ Diagnostic de l'épilepsie : crises, syndromes et étiologie

A la suite des derniers travaux de la Ligue Internationale Contre l'Epilepsie, un nouvel outil de classification des épilepsies est proposé. Celui-ci tient compte à la fois du type de crise, du type d'épilepsie, voire du syndrome épileptique, et enfin de l'étiologie sous-jacente. Cet outil pragmatique apporte une terminologie commune permettant de rationaliser l'approche thérapeutique et pronostique des patients [3]. Il s'applique également à l'épilepsie du patient polyhandicapé.

2.1/ Les crises

La sémiologie des crises observées est très variable en fonction de la situation clinique. L'analyse est rendue plus difficile, chez un enfant sans communication verbale, et au comportement moteur différent, qui, de plus, peut présenter de nombreuses manifestations paroxystiques non épileptiques. Dans ce contexte, la description des phénomènes (aidée parfois par des vidéos familiales), leurs circonstances de survenue (facteur favorisant, lien avec le sommeil), leur périodicité, sont autant d'éléments importants. L'interrogatoire de la famille est primordial ; il doit comporter une phase de consignation de la description, sans

hiérarchiser les symptômes a priori; en s'attachant à mettre en évidence des signes de gravité : résolution brutale du tonus, cyanose importante et/ou prolongée, hypotonie postcritique majeure ou récupération très lente. Le second temps est celui de l'analyse, et de la synthèse de la phénoménologie des crises, pour chaque type de crise.

Les crises observées peuvent être généralisées : crises tonico-cloniques, spasmes en série (y compris après l'âge de 18 mois), crises toniques, crises atoniques avec chutes, absences atypiques, ou enfin myoclonies isolées. Elles peuvent être également focales et comporter : des phénomènes moteurs rythmiques, toniques, asymétriques, atteignant les globes oculaires, la face ou les membres, des modifications végétatives respiratoires ou cardiaques (apnée, tachycardie) et de la coloration, ou encore des mâchonnements, des automatismes gestuels, des hallucinations sensorielles avec agitation, ou au contraire un arrêt de l'activité. Ces phénomènes inhabituels, stéréotypés chez un même enfant, excèdent rarement 5 mn (hormis pour les salves de spasmes), et sont parfois suivis d'une phase de récupération post-critique. Un même enfant peut présenter plusieurs types de crises, et la sémiologie des crises peut évoluer avec l'âge.

Chez l'enfant, et particulièrement chez l'enfant porteur de polyhandicap, tout phénomène paroxystique n'est pas de nature épileptique, et le diagnostic différentiel peut être difficile à établir : apnées, manifestations végétatives en lien avec une douleur, syncope vagale, stéréotypies comportementales, mouvements oculaires anormaux, hémiplégie transitoire dans certaines affections génétiques, dyskinésies paroxystiques, accès de dystonie axiale, dystonie médicamenteuse, exagération du facteur E (sursaut excessif déclenché par des stimulations).

Les circonstances de survenue, ainsi que les facteurs déclenchants, doivent être précisés également: phase de sommeil, réveil, déclenchement par un facteur sonore, proprioceptif, bain, (crises réflexes), sensibilité à la fièvre, douleur sous jacente. Ces éléments anamnestiques peuvent permettre de différencier les crises, de phénomènes non épileptiques.

Les conséquences des crises sont variables. Dans la plupart des cas, les crises n'ont pas de conséquence autre que le désordre visible qu'elles occasionnent : fatigue, sensation de mal-être, anomalies du rythme cardiaque, modification de la coloration des téguments, sueurs, agitation... Les critères de sévérité des crises doivent être recherchés et guideront le traitement : cyanose prolongée, crises traumatisantes, crises mal tolérées sur le plan hémodynamique ou respiratoire, crises avec phase post-critique prolongée. Certaines crises peuvent avoir des conséquences graves : traumatismes crâniens ou orthopédiques (notamment en cas de crises atoniques ou toniques dans le cadre du syndrome de Lennox Gastaut), mort subite inexplicée (particulièrement en cas de crises nocturnes et répétées), ou accidents domestiques (noyade dans le bain notamment). En revanche, certaines crises ont très peu d'impact (ruptures fugaces de contact, par exemple), et leur traitement est parfois plus délétère que les crises elles-mêmes, ce qui peut être expliqué aux aidants.

Une exploration électro-encéphalographique (EEG) couplée à la vidéo doit être proposée devant toute épilepsie débutante, et en cas de difficulté diagnostique. Les modalités de l'examen devront être adaptées au handicap de l'enfant : installation, prémédication, préparation au domicile ou sur le lieu de vie. La présence d'anomalies EEG intercritiques isolées, ne signe pas forcément la nature épileptique des phénomènes observés, dans la mesure où ces anomalies peuvent être secondaires à la pathologie cérébrale ou génétique sous-jacente [4]. Devant la répétition de phénomènes moteurs ou comportementaux paroxystiques difficiles à caractériser chez les patients porteurs de polyhandicap, leur enregistrement par EEG vidéo de longue durée, peut être très utile, à condition que leur fréquence rende raisonnable la probabilité de les enregistrer.

2.2/ Type d'épilepsie

2.2.1/ Epilepsie focale

Certains enfants avec paralysie cérébrale présentent une épilepsie focale peu active, pharmacosensible, parfois limitée dans le temps, avec des crises rythmées par le sommeil, et des pointe-ondes focales activées au sommeil ayant les caractéristiques de celles qui sont rencontrées dans l'épilepsie à pointes centro-temporales [5]. Dans certains cas, l'activation peut évoluer vers une activité de pointe-ondes continues au sommeil (POCS), associée parfois à une stagnation ou une régression développementale. Un réajustement thérapeutique sera nécessaire, avec notamment l'éviction des nombreux traitements potentiellement aggravants, et parfois l'introduction d'une corticothérapie.

Certaines épilepsies focales très actives, pharmacorésistantes, peuvent nécessiter un bilan pré-chirurgical en milieu spécialisé. En effet, le handicap, même sévère, ne doit pas contre-indiquer, a priori, une chirurgie de l'épilepsie. Un enfant porteur de polyhandicap avec une épilepsie contrôlée ou peu active aura une meilleure intégration institutionnelle et probablement un meilleur sommeil, une alimentation et un transit plus facile, une moindre vulnérabilité respiratoire... qui justifient que l'absence de perspective de gain majeur sur le plan cognitif ne soit pas un obstacle à la chirurgie.

2.2.2/ Epilepsie généralisée

Il s'agit d'une épilepsie avec crises généralisées d'emblée : crises tonico-cloniques, myoclonies, absences. Les EEG retrouvent des anomalies intercritiques généralisées, qui ressemblent à celles qui sont observées dans les épilepsies généralisées idiopathiques (pointes ondes généralisées), mais qui sont souvent plus lentes, plus nombreuses, sur un rythme de fond très anormal. Certaines étiologies génétiques chromosomiques telles que le syndrome d'Angelman, la microdélétion 4p-, le syndrome de Rett... sont associés à des épilepsies plutôt

généralisées, répondant mieux aux traitements dits à large spectre, qu'au traitement des épilepsies focales [6].

2.2.3/ Syndrome épileptique

L'identification des crises, des anomalies intercritiques sur l'EEG, le contexte clinique de survenue, notamment l'âge, permettent de définir un syndrome épileptique. Ces syndromes ne constituent pas un diagnostic définitif, mais bien une forme d'épilepsie, souvent liée à l'âge, qui peut survenir sur plusieurs terrains étiologiques différents, et évoluer dans le temps, notamment chez l'enfant. L'analyse syndromique pourra orienter la prise en charge pharmacologique et l'information pronostique, en complément de la recherche étiologique.

Certains de ces syndromes sont également appelés « encéphalopathie épileptique ». Cette notion correspond au dysfonctionnement cérébral sévère induit directement par l'activité épileptique. Celle-ci peut être surajoutée à une atteinte cérébrale préexistante (ex : lésions cérébrales précoces, sclérose tubéreuse, trisomie 21) et aggraver considérablement le pronostic lorsqu'elle ne peut être contrôlée par les traitements. Dans d'autres situations celle-ci est associée à un trouble neurodéveloppemental sous-jacent, sévère, malformatif, génétique ou métabolique dégénératif, et le traitement intensif de l'épilepsie n'améliorera guère la trajectoire développementale de l'enfant, mais il pourra diminuer la charge des crises sur la vie quotidienne du patient. Les encéphalopathies épileptiques comportent le syndrome d'Ohtahara, le syndrome de West (spasmes infantiles), l'épilepsie avec crises myoclonotoniques (ou syndrome de Doose), l'épilepsie avec Pointe Ondes Continues du Sommeil, et le syndrome de Lennox-Gastaut. Ces syndromes, souvent pharmacorésistants, sont surreprésentés chez l'enfant polyhandicapé par rapport à la population d'enfants épileptiques sans déficience intellectuelle [4]. Bien qu'impactant parfois négativement les performances cognitives et le neurodéveloppement des enfants porteurs de handicap, il est très rare que les crises et les anomalies EEG en soient la seule cause. C'est pourquoi le terme d'

« encéphalopathie développementale avec épilepsie » est actuellement utilisé pour définir un trouble complexe du neurodéveloppement, souvent préexistant à l'épilepsie, pouvant être aggravé lorsque celle-ci est active, et amélioré, à des degrés divers, lorsqu'elle est en rémission. Cette notion est primordiale à expliquer aux parents d'enfants épileptiques porteurs de handicap, pour que la place des crises, des anomalies EEG, ne soit ni sous ni surestimée. Enfin, bien souvent, il n'est pas possible de définir le type d'épilepsie ni de syndrome épileptique d'emblée, notamment dans des pathologies d'origine génétique. Le raisonnement est alors basé sur le type de crises (généralisées, bilatérales ou focales), les anomalies EEG intercritiques, et l'analyse pragmatique de la réponse aux traitements antiépileptiques.

2.3/ Diagnostic étiologique

L'épilepsie peut-être d'apparition secondaire au facteur causal du handicap initial, ou constituer un symptôme précoce, et révélateur de la maladie neurologique, d'origine génétique, malformative. Le taux d'étiologies précises identifiées chez les personnes polyhandicapées est passé de 54%, pour les personnes nées avant 1990, à 90,7% pour les personnes nées entre 1990 et 2001 [7, 8]. Or l'étiologie du polyhandicap est importante à prendre en compte dans le pronostic développemental, le conseil génétique, mais aussi dans la prise en charge de l'épilepsie de l'enfant, notamment pharmacologique. En l'absence d'étiologie connue, il est important de renouveler les explorations, quelques années plus tard, compte tenu de l'avancée des progrès notamment génétiques.

On distingue les étiologies structurelles, métaboliques, génétiques, immunes, et inconnues.

2.3.1/ Etiologies structurelles

Elles recouvrent les lésions cérébrales acquises ou congénitales.

-Lésions cérébrales acquises précoces (ante, péri et postnatales) : anoxo-ischémiques, infectieuses (méningite néonatale, encéphalite herpétique), traumatiques. Les épilepsies secondaires sont de sévérité très variable.

-Malformations cérébrales développementales : anomalies de migration, giration (pachygyrie, lissencéphalie, polymicrogyrie, dysplasie focale, hémimégalencéphalie). Ces malformations peuvent être focales ou diffuses, et sont très épileptogènes, Elles sont souvent d'origine génétique, et un diagnostic précis peut-être nécessaire pour un conseil génétique familial. Une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale doit être réalisée lorsqu'elle n'a jamais été réalisée jusque là (y compris si le scanner cérébral est dit normal). Les modalités de l'examen doivent être adaptées, le plus souvent sous prémédication ou anesthésie générale en service spécialisé.

-Phacomatoses ou maladies neurocutanées : sclérose tubéreuse de Bourneville, maladie de Sturge-Weber, neurofibromatose, hypomélanose de Ito

2.3.2/ Etiologies génétiques

-Chromosomiques : microdélétion 15q11q13 (syndrome d'Angelman), tétrasomie 15, inversion duplication du chromosome 15, monosomie 1p36, microdélétion 4p- ou syndrome de Wolff Hirschhorn, sont associés à un risque élevé d'épilepsie active. D'autres anomalies chromosomiques peuvent être accompagnées d'une épilepsie intercurrente pharmacosensible.

-Epilepsies monogéniques : de nombreux variants de gènes sont responsables d'encéphalopathies à début néonatal (STXBP1, KCNQ2, SCN2a, SCN8a,...), ou avec un phénotype proche du syndrome de Rett (MECP2, CDKL5, FOXP1, ALG13....), ou avec un phénotype proche du syndrome de Dravet (SCN1A, PCDH19, GABRG2, HCN,...). Ces mutations surviennent de novo le plus souvent. La découverte de nouveaux gènes impliqués

dans ces pathologies neurodéveloppementales sévères ne cesse de progresser par l'apport des techniques de séquençage de haut débit (NGS) sur panels de gènes ciblés, ou sur exome.

2.3.3/ Etiologies métaboliques

-Pathologies neurodégénératives : leucodystrophies lysosomales, peroxysomales,

-Pathologies énergétiques : déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale, déficit en transporteur du glucose (GLUT 1).

-Métabolisme intermédiaire : pyridoxino-dépendance, hyperglycinémie sans cétose, ...

Les pathologies énergétiques ont longtemps été considérées comme des causes fréquentes d'encéphalopathie avec épilepsie, compte-tenu de l'existence de déficits de la chaîne respiratoire mitochondriale sur biopsies de muscle. Dans de nombreux cas, ces déficits s'avéraient être secondaires, et actuellement, sans mise en évidence d'une anomalie génétique, la présence d'un déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale en polarographie ne suffit pas à porter le diagnostic de maladie mitochondriale devant une encéphalopathie avec épilepsie sans autre symptôme témoignant d'une maladie énergétique.

3/ Traitements

3.1/ Traitement pharmacologique

3.1.1/ Choix du traitement

De nombreux traitements antiépileptiques ont vu le jour à partir des années 90, avec de nouveaux profils d'efficacité et de tolérance, une moindre toxicité biologique, et moins d'interactions. Le traitement est adapté au type d'épilepsie et au diagnostic syndromique, selon des algorithmes définis par la communauté neuropédiatrique et épiléptologique

internationale [9]. Dans l'idéal, il doit également tenir compte de l'étiologie sous jacente, et du profil somatique et comportemental du patient. Les molécules les plus utilisées chez l'enfant en première intention sont le Valproate de sodium (sauf chez la fille en âge de procréer, et en l'absence de maladie métabolique sous jacente), la Lamotrigine, la Carbamazépine, le Lévétiracétam. Certaines associations pharmacologiques sont synergiques, notamment l'association Valproate et Lamotrigine [10]. Certains syndromes épileptiques justifient l'utilisation d'autres molécules : Vigabatrin et corticoïdes, pour les spasmes infantiles, Topiramate, Rufinamide, Clobazam ou Felbamate pour le syndrome de Lennox Gastaut....La prescription doit également être adaptée à l'étiologie de l'épilepsie : ainsi le syndrome d'Angelman et le syndrome de Wolff Hirschhorn, associés à une épilepsie généralisée, répondent mieux à une association Lévétiracétam, Ethosuximide, Benzodiazépines [6]. Les encéphalopathies épileptiques précoces avec tracé de type suppression-burst répondent aux bloqueurs des canaux sodiques dans 50% des cas. Certaines pathologies métaboliques nécessitent un traitement vitaminique, ou diététique, voire un régime cétogène. La posologie est adaptée au poids, et la galénique adaptée à la voie d'administration : ainsi les traitements à libération prolongée ne peuvent être administrés par sonde naso gastrique ou gastrostomie, et un fractionnement des prises est parfois nécessaire.

3.1.2/ Effets secondaires et interactions

L'évaluation des effets secondaires est rendue complexe par la polypathologie et la polythérapie. Ils doivent cependant être connus, car leur expression peut être marquée : sédation et encombrement bronchique avec les benzodiazépines en particulier, mais possible avec quasiment tous les anti-épileptiques, agitation et hétéroagressivité avec le Lévétiracétam, le Perampanel, anorexie avec le Topiramate, prise pondérale avec le Vigabatrin ou le Valproate, constipation avec la Carbamazépine ou l'Oxcarbazépine. En cas de douleur aiguë, il faudra penser à une pancréatite avec le Valproate, une lithiase rénale avec les inhibiteurs de

l'anhydrase carbonique tels que le Topiramate et le Zonisamide, des douleurs articulaires secondaires à certains antiépileptiques. Une surveillance biologique régulière peut être nécessaire avec certaines molécules, notamment le Felbamate, en raison du risque d'agranulocytose, ou d'atteinte hépatocellulaire, à un moindre degré pour le Valproate de sodium, la Carbamazépine, l'Ethosuximide. Les polythérapies étant fréquentes chez l'enfant polyhandicapé, des interférences médicamenteuses peuvent être observées entre traitements antiépileptiques ou avec d'autres traitements non antiépileptiques : pansements gastriques et inhibiteurs de la pompe à protons, inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques. [11, 12]

3.1.3/ Traitement d'urgence

Le plus souvent les crises de moins de 5mn ne justifient pas de traitement d'urgence, mais elles nécessitent des mesures de protection de l'enfant, qui doivent être bien connues de l'entourage. Le risque d'état de mal épileptique ou de crises rapprochées en série existe chez certains enfants porteurs de polyhandicap (syndrome de Dravet, formes sévères de mutation PCDH 19, syndrome de Sturge Weber, sclérose tubéreuse de Bourneville, épilepsie sévère sur anomalie du développement cortical étendue...). En cas de crises rapprochées, l'utilisation ponctuelle de benzodiazépines orales permet parfois de réduire la fréquence des crises (attention toutefois aux aggravations potentielles avec le Clonazépam dans le syndrome de Lennox-Gastaut). En cas de crise longue (généralisée de plus de 5 mn, ou focale de plus de 10mn), l'utilisation de benzodiazépines par voie rectale (Diazépam), ou buccale (Midazolam) peut permettre d'interrompre la crise. Ces molécules sont le plus souvent bien tolérées, sauf en cas d'insuffisance respiratoire ou d'hypotonie sévère. Une éducation de la famille et de l'entourage au maniement du traitement d'urgence est alors nécessaire. En cas d'inefficacité d'une première benzodiazépine, l'utilisation de molécules intraveineuses, prédéfinie par un protocole d'urgence transmis à la famille, l'institution, et auprès du SAMU (protocole « patient remarquable ») permet d'éviter toute perte de temps et d'éviter une aggravation

éventuelle (deuxième benzodiazépine, phénytoïne, phénobarbital). Dans la mesure du possible, il vaut mieux éviter l'intubation pendant le transfert hospitalier, car ce geste peut entraîner des comorbidités/complications sévères chez ces patients hautement vulnérables. Ce protocole établi avec les équipes soignantes et la famille pourra également mentionner une éventuelle limitation de soins, si celle-ci a été préalablement réfléchiée avec la famille. Chez certains enfants peuvent être observés des états de mal non convulsifs (« status d'absences »), notamment pour le syndrome d'Angelman ou le syndrome de Lennox-Gastaut. Le traitement est alors moins urgent. Il fait appel aux benzodiazépines par voie intraveineuse le plus souvent.

3.1.3/ Corticothérapie

Celle-ci est proposée sous forme de cures de plusieurs mois à forte dose dans certaines encéphalopathies épileptiques : spasmes infantiles, encéphalopathie épileptique avec POCS, certains cas de syndrome de Lennox Gastaut (Hydrocortisone, Prednisone, ou bolus de Méthylprednisolone). Ces traitements nécessitent la mise en place de mesures adjuvantes diététiques, d'une supplémentation vitamino-calcique, d'une protection gastrique et d'une surveillance tensionnelle et biologique.

3.2/ Traitement non pharmacologique des épilepsies pharmaco résistantes

Dans certaines situations d'épilepsie monofocale pharmacorésistante peut-être proposé un traitement chirurgical avec cortectomie, voire une hémisphérotomie précoce si la malformation est étendue. L'indication doit être posée en centre tertiaire de chirurgie de l'épilepsie, après bilan préchirurgical complet. L'existence d'un déficit intellectuel préalable ne constitue pas une contre-indication à une approche chirurgicale, si les autres conditions sont réunies. L'implantation d'un stimulateur du nerf vague, est un traitement palliatif,

destiné à limiter la fréquence et l'intensité des crises, qui permet de réduire la polythérapie dans certains cas [13]. Enfin le régime cétogène, comporte une alimentation très pauvre en glucides et riche en lipides (60 à 80% de l'apport calorique) qui entraîne la synthèse durable de corps cétoniques par l'organisme. Ce régime permet une réduction significative de la fréquence des crises dans 30% des cas. Dans certaines maladies métaboliques énergétiques (déficit en transporteur du glucose, maladies mitochondriales), il constitue également le traitement étiologique de la maladie. Il peut être utilisé sur une période de 1 à 5 ans, en fonction de son efficacité et de sa tolérance. Des progrès ont été accomplis dans l'acceptabilité, et la prévention des effets secondaires par des suppléments vitaminiques et en oligoéléments quotidiens. Ce régime est contraignant et nécessite une éducation rapprochée de l'environnement.

4/ Retentissement cognitif et comportemental de l'épilepsie

Les troubles cognitifs et comportementaux sont fréquents chez l'enfant épileptique, d'intensité variable, et toujours d'origine plurifactorielle. Lorsque l'épilepsie est peu active, pharmacosensible, traitée par monothérapie, elle interfère peu avec le développement de l'enfant. A l'inverse une encéphalopathie épileptique, et/ou une polythérapie vont avoir un impact important [14,15].

4.1/ Facteurs influant sur le comportement

La compréhension d'un trouble du comportement chez un enfant épileptique polyhandicapé nécessite de questionner tous les facteurs potentiellement en cause : les facteurs liés à l'épilepsie, au polyhandicap, à l'étiologie sous-jacente, et enfin les facteurs environnementaux. Les facteurs liés à l'épilepsie per se, comprennent les changements péri-ictaux (confusion pré ou postcritique), les psychoses interictales, la présence d'une

désorganisation du sommeil, et d'une activité épileptique intense au sommeil. Certains traitements peuvent donner des troubles du comportement externalisés, notamment le Lévéziracétam, d'autres une sédation marquée, ou des éléments dépressifs (Topiramate). Enfin lors d'une disparition brutale des crises épileptiques, après une longue période d'épilepsie active, peut apparaître un état d'agitation extrême appelé « normalisation forcée ». Les facteurs liés au polyhandicap, tels que les difficultés de communication, la douleur ou l'inconfort, peuvent majorer un trouble du comportement, voire entraîner une majoration des crises épileptiques, La recherche de facteur douloureux doit être systématique lors d'exacerbation des crises épileptiques. Certains étiologies peuvent entraîner une détérioration comportementale aiguë ou subaiguë : dysfonctionnement de dérivation ventriculo-péritonéale, hydrocéphalie sur astrocytome sous-épendymaire en cas de sclérose tubéreuse. Un geste chirurgical peut être urgent et salvateur. Enfin les facteurs réactionnels environnementaux doivent également être questionnés. Une observation fine est nécessaire afin de rationaliser l'approche de ces troubles du comportement.

4.2/ Traitement des « comportements problème »

Il est important de rappeler que la survenue de comportements à problème (impulsivité majeure, automutilations, agressivité, cris incessants, troubles majeurs du sommeil...) nécessite une enquête clinique approfondie à la recherche d'une potentielle cause : douleur viscérale, musculo-squelettique, dentaire, sinusienne, céphalées...., mais aussi changement d'équipe éducative, d'horaire de coucher, de lieu de vie, de mode d'alimentation.... Cette enquête est parfois longue et doit faire appel à l'ensemble des personnes qui vivent auprès de l'enfant. Le traitement de la cause suspectée ou prouvée est un pré-requis à toute prise en charge symptomatique. L'utilisation de médicaments psychotropes si elle est nécessaire après avoir exclu une cause curable, sera prudente, en raison du risque d'abaissement du seuil épileptogène, notamment pour les neuroleptiques [14]. Par ailleurs, le traitement des troubles

du sommeil peut améliorer nettement le contrôle d'une épilepsie et le comportement de l'enfant. L'utilisation de Mélatonine, au coucher est possible et efficace, après avoir éliminé les causes somatiques intercurrentes.

5/ Suivi

5.1/ Surveillance médicale de l'épilepsie

Celle-ci nécessite des réévaluations régulières de la fréquence des crises, la tolérance des traitements. Un carnet de crises, voire des feuilles de relevé, avec un cahier de liaison sont utiles dans les établissements [11]. Les objectifs de traitement, initialement le contrôle complet des crises, peuvent être réajustés en cas de pharmacorésistance, en cherchant le meilleur équilibre entre tolérance et efficacité. Ces objectifs sont définis à chaque consultation, en impliquant l'équipe de soin et les aidants. L'absence de volonté de contrôle complet des crises ne doit pas être vécue comme un renoncement mais comme un projet structurant pour la vie de l'enfant (vivre avec des crises plutôt que souffrir d'effets secondaires majeurs). Un protocole d'urgence doit être établi avec le neuropédiatre référent et les parents, et doit être disponible dans les différents lieux de vie, et réajusté au courant de l'évolution. De même peuvent être anticipées avec la famille et l'entourage, les situations qui peuvent nécessiter un recours au médecin traitant, et d'autres plutôt le secteur hospitalier ou le neuropédiatre. Ce protocole détaille la conduite à tenir, les signes de gravité devant faire médicaliser l'enfant, les signes nécessitant un avis spécialisé, le traitement en cours avec éventuellement des consignes de modification, et si nécessaire, le traitement médicamenteux d'urgence. Un suivi médical annuel est proposé en cas de pharmacosensibilité, plus rapproché en cas de pharmacorésistance, en lien avec le médecin traitant, ou celui de l'établissement. Des réévaluations de l'EEG peuvent être nécessaires lors de changement de sémiologie, lors

d'un souhait d'allègement de traitement. Les EEG sont parfois difficiles à interpréter dans un contexte de polyhandicap, ils nécessitent une équipe formée, et ne doivent pas être systématiques chez ces patients vulnérables.

5.2/ Suivi des traitements

Le traitement est ajusté en fonction du syndrome épileptique, de l'efficacité et de sa tolérance (neurologique, comportementale, générale). La possibilité d'aggravation médicamenteuse doit toujours être présente à l'esprit, même en cas de certitude sur le syndrome épileptique, particulièrement chez le patient polyhandicapé. La réduction d'une polythérapie chez un enfant atteint d'épilepsie pharmacorésistante peut avoir des conséquences positives sur le plan de l'éveil et des effets secondaires, mais doit être proposée de façon concertée avec le neuropédiatre traitant, en raison du risque d'états de mal dans certaines épilepsies [16, 17]. La surveillance des complications somatiques éventuelles doit être régulière, et la famille informée des signes d'appel. Par exemple, une déplétion en vitamine D peut-être observée au long cours, avec une recrudescence de fractures osseuses. L'absorption des traitements peut être facilitée par la présence d'un bouton de gastrostomie chez certains enfants présentant des troubles de la déglutition, et permettre une amélioration du contrôle des crises. Lors de recrudescence de crises, il est nécessaire de questionner la sémiologie dans un premier lieu (confusion avec des phénomènes non épileptiques ?) et d'éliminer des facteurs somatiques, ou l'adjonction d'un nouveau traitement [17]. Chez les patients avec épilepsie pharmacosensible, limitée dans le temps, il est possible d'interrompre le traitement avant l'adolescence, notamment chez des enfants avec lésions cérébrales anoxiques ou vasculaires, ou chez certains enfants avec épilepsie monogénique devenue contrôlée depuis plusieurs années (épilepsie sévère en rapport avec une mutation de STXBP1 ou KCNQ2 par exemple).

5.3/ Transition de la prise en charge neurologique

La période de transition s'étale sur plusieurs années et comporte une réévaluation complète de l'épilepsie, de l'étiologie, du traitement, avec une synthèse du dossier, et la mise au point de protocole d'urgence. Celle-ci peut être l'occasion de refaire un bilan étiologique complet, et un bilan somatique complet. La transition se fera progressivement avec l'équipe de neurologues, en maintenant la coordination du médecin traitant, ou référent de l'établissement spécialisé. Cette période est à risque pour la continuité des soins, et doit être bien anticipée.

Conclusion

Les traitements des épilepsies de l'enfant, et la connaissance des étiologies ont évolué au cours des deux dernières décades. Néanmoins le suivi reste particulièrement complexe chez l'enfant polyhandicapé, en raison des difficultés d'analyse sémiologique, et d'organisation du suivi médical régulier, dans des structures parfois non adaptées. L'information et la formation de l'entourage au sujet de la prise en charge des épilepsies, la mise en place d'outils de coordination, des réévaluations régulières peuvent permettre d'améliorer significativement la qualité de vie des personnes polyhandicapées, ainsi que celle de leur entourage.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Airaksinen EM, Matilainen R, Mononen T, et al. A population-based study on epilepsy in mentally retarded children. *Epilepsia* 2000; 41:1214-20.
- [2] Rousseau MC, Mathieu S, Brisse C, et al. Aetiologies, comorbidities and causes of death in a population of 133 patients with polyhandicaps cared for at specialist rehabilitation centres. *Brain Inj.* 2015; 29:837-42.
- [3] Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58:512-521.
- [4] Bureau M, Genton P, Dravet C, et al. Les syndromes épileptiques - Éditeur : JOHN LIBBEY EUROTEXT; 2013
- [5] Wallace SJ. Epilepsy in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43:713-7.
- [6] Bahi-Buisson N, Ville D, Eisermann M et al.[Epilepsy in chromosome aberrations].*Arch Pediatr.* 2005; 12:449-58.
- [7] Rodrigues D. Le diagnostic étiologique du polyhandicap et l'accompagnement des familles dans cette démarche. in : Camberlain P, Ponsot G ed. *La personne polyhandicapée : la connaître l'accompagner, la soigner* Paris ; DUNOD ; 2017 ; p 691-708.
- [8] Moreno-De-Luca A, Ledbetter D, Martin C. Genetic insights into the causes and classification of the cerebral palsies. *Lancet Neurol* 2012; 11: 283–92.
- [9] McTague A, Cross JH. Treatment of epileptic encephalopathies.*CNS Drugs* 2013; 27: 175-84.
- [10]Huber B, Hauser I, Horstmann V, et al. Seizure freedom with different therapeutic regimens in intellectually disabled epileptic patients. *Seizure* 2005;14: 381-6.
- [11] Pellock JM, Morton LD. Treatment of epilepsy in the multiply handicapped. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2000;6:309-23.
- [12] Patsalos PN, Fröscher W, Pisani F, et al. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia.* 2002 ;43: 365-85.
- [13] Shields WD. Management of epilepsy in mentally retarded children using the newer antiepileptic drugs, vagus nerve stimulation, and surgery. *J Child Neurol.* 2004;19 Suppl1:S58-64.
- [14] Chadwick O, Kusel Y, Cuddy M. Factors associated with the risk of behavior problems in adolescents with severe intellectual disabilities. *J Intellect Disabil Res.* 2008; 52: 864-76.
- [15] Besag FM. Childhood epilepsy in relation to mental handicap and behavioral disorders *J Child Psychol Psychiatry.* 2002 ; 43:103-31.

[16] Beghi E, Bollini P, Di Mascio R et al. Effects of rationalizing drug treatment of patients with epilepsy and mental retardation. *Dev Med Child Neurol.* 1987;29: 363-9.

[17] Cole AJ. Evaluation and treatment of epilepsy in multiply handicapped individuals. *Epilepsy Behav.* 2002;3: 2-6.