



Maladies Rares du Neurodéveloppement

FILIÈRE NATIONALE DE SANTÉ

Centre de Référence Epilepsies Rares

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Encéphalopathie Epileptique avec Pointe- Ondes Continues du Sommeil (EEPOCS) (y compris syndrome de Landau-Kleffner)

Septembre 2021

Le PNDS EEPOCS est disponible sur le site de la filière DéfiScience
<http://www.defiscience.fr>

Sommaire

Liste des abréviations	4
Synthèse à destination du médecin traitant	5
Texte du PNDS	7
1 Introduction.....	7
1.1. Définition de la maladie	7
1.1.1. Critères positifs.	7
1.1.2. Critères d'exclusion	8
1.1.3. Forme frontière : l'EPCT atypique	8
1.1.4. Historique	8
1.2. Données épidémiologiques	9
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	9
2.1. Thème du travail	10
2.1.1. Questions auxquelles le travail répond	10
3 Diagnostic et évaluation initiale.....	10
3.1. Objectifs	10
3.2. Professionnels impliqués	10
3.3. Circonstances du diagnostic	11
3.3.1. Contexte de survenue	11
3.3.2. Signes d'appel	11
3.3.3. La consultation neuropédiatrique	11
3.4. Confirmation du diagnostic / Diagnostics différentiels	12
3.4.1. L'EEG vidéo et aspects électro-cliniques	12
3.4.2. L'évaluation cognitive et comportementale	14
3.4.3. Examens complémentaires additionnels	15
3.4.4. Diagnostics différentiels	16
3.4.5. Synthèse diagnostique	17
3.5. Estimation de la gravité et du pronostic	17
3.6. Annonce du diagnostic et information du patient et de la famille	17
4 Prise en charge thérapeutique.....	18
4.1. Objectifs	18
4.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	18
4.3. Traitements de l'épilepsie	19
4.3.1. Traitement pharmacologique	19
4.3.2. Régime cétogène	20
4.3.3. Chirurgie	20
4.4. Traitement pharmacologique des comorbidités	20
4.4.1. Troubles du comportement	20
4.4.2. Troubles du sommeil	21
4.5. Rééducations et thérapies	21
4.5.1. Rééducations	21
4.5.2. Thérapies	22
4.5.3. Projet de soin et orientation	22
4.6. Education thérapeutique et adaptation du mode de vie	22
4.7. Recours aux associations de patients	22
5 Suivi.....	23
5.1. Professionnels impliqués	23

5.2.	Rythme et contenu des consultations neuropédiatriques	23
5.3.	Examens complémentaires	24
5.3.1.	Le suivi des EEG de sommeil	24
5.3.2.	Le suivi cognitif et comportemental	24
5.4.	Evolution et pronostic	24
5.5.	Transition de la prise en charge	25
Annexe 1.	Liste des participants	25
Annexe 2.	Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients	28
Annexe 3.	Syndromes épileptiques Diagnostic différentiel	30
Annexe 4	Figures EEG et scores de mesure d'activation.....	31
Annexe 5 :	Exemples de protocoles de corticothérapie	34

Liste des abréviations

AAH	Allocation Adulte Handicapé
ACPA	Analyse Chromosomique sur Puce à ADN
AEEH	Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé
AESH	Accompagnant des Elèves en Situation de Handicap, (cf. Auxiliaire de Vie Scolaire)
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CAMSP	Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
CDAPH	Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées
CMD	Consultation multidisciplinaire
CMPP	Centre Médico-Psycho-Pédagogique
DI	Déficiência intellectuelle
EEG	Electroencéphalogramme
EEPOCS	Encéphalopathie Epileptique avec Pointe-ondes Continues du Sommeil
EPCT	Epilepsie avec Pointes Centro-Temporales
ESAT	Établissement et service d'aide par le travail (ex CAT)
ESES	Encéphalopathie avec état de mal épileptique au sommeil
ESS	Equipe de Suivi de Scolarisation
HAS	Haute Autorité de Santé
HDJ	Hôpital de jour
IME	Institut Médico- Educatif
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ILAE	International Ligue Against Epilepsy
ITEP	Institut Thérapeutique Educatif et Pédagogique
IME	Institut Médico-Educatif
IMP	Institut Médico-Pédagogique
LAP	Liste des actes et prestations
LCR	Liquide céphalo-rachidien
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MECS	Maison d'Enfants à Caractère Sanitaire
MPR	Médecine Physique et Réadaptation
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PCH	Prestation de compensation du handicap
PMI	Protection Maternelle et Infantile
PNDs	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PO	Pointe-onde
PPS	Projet Personnalisé de Scolarisation
QI	Quotient intellectuel
RQTH	Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SESSAD	Service d'Education Spécialisée et de Soins A Domicile
SLK	Syndrome de Landau-Kleffner
TDM	Tomodensitométrie
TEPscan	Tomographie par Emission de Positron
TED	Trouble Envahissant du Développement
TND	Trouble du Neuro-Développement
TSA	Troubles du Spectre de l'Autisme
ULIS	Unités Localisées pour l'Inclusion Scolaire

Synthèse à destination du médecin traitant

Caractéristiques

L' Encéphalopathie Epileptique avec Pointe-Ondes Continues du Sommeil est un syndrome épileptique rare de l'enfant, débutant entre l'âge de 2 et 8 ans, caractérisé par un déficit cognitif ou moteur acquis, en lien avec une activité épileptique fortement activée au cours du sommeil, d'où le terme d'« encéphalopathie épileptique ». Ce syndrome, qui survient dans des contextes neurologiques variés notamment génétiques ou structurels, est de durée limitée dans le temps, avec une rémission habituelle de l'activité épileptique avant l'âge de 16 ans, mais il est souvent accompagné de séquelles cognitives et comportementales à l'âge adulte.

Suspicion de diagnostic

Le diagnostic doit être évoqué devant l'apparition d'un déficit cognitif et/ou moteur, d'une perte du langage, et/ou de troubles du comportement, chez un enfant déjà suivi pour une épilepsie, ou pour un trouble du neurodéveloppement, ou encore sans antécédent notable. Chez un enfant suivi pour épilepsie focale, l'apparition de crises atoniques avec chute axiale ou d'un membre, et/ou d'absences atypiques est un signe d'alerte. Dans tous ces cas un EEG de sommeil devra être réalisé, avec enregistrement de sommeil lent.

Diagnostic

Le diagnostic s'établit en plusieurs étapes : diagnostic syndromique de l'encéphalopathie épileptique, diagnostic différentiel, et diagnostic étiologique.

L'élément clinique clé est le déficit cognitif, et/ou moteur, ou un trouble comportemental acquis dans l'enfance, typiquement entre 2 et 8 ans, chez un enfant sans antécédent, ou présentant déjà un trouble du neurodéveloppement, un déficit neurologique précoce, des crises d'épilepsie, ou avec une histoire familiale d'épilepsie. Ce déficit est documenté par l'anamnèse, et le bilan neuropsychologique.

L'élément EEG clé est la présence de pointes focales, ou de pointe-ondes bilatérales pendant la veille, avec forte activation et tendance à la diffusion à l'ensemble du scalp dès les premiers stades de sommeil lent, documentée par l'EEG de veille et de sommeil.

Le diagnostic syndromique est confirmé après une synthèse des données cliniques, de l'EEG de veille et de sommeil, et de l'évaluation cognitive et comportementale. Il écarte également les diagnostics différentiels.

Le diagnostic étiologique comporte une IRM cérébrale à la recherche de lésions corticales ou thalamiques, et des investigations génétiques lorsque l'IRM est normale. Le groupe d'étiologie inconnue est défini par exclusion des 2 autres.

Prise en charge

Le traitement pharmacologique de l'épilepsie repose sur l'éviction des traitements antiépileptiques potentiellement aggravants, la mise en place de traitements adaptés, et en particulier dans certains cas, la mise en place d'une corticothérapie sur une longue durée, durant la phase active de l'épilepsie. La prise en charge des troubles cognitivo-comportementaux repose sur des rééducations spécifiques, des aménagements scolaires et des adaptations environnementales, ajustées en fonction de l'évolution clinique et neuropsychologique de l'enfant. Le diagnostic et la prise en charge globale sont coordonnés par une équipe pluridisciplinaire spécialisée, avec des réévaluations périodiques, en lien avec les thérapeutes de proximité.

Suivis et rôle du médecin traitant

Le pédiatre, ou le médecin traitant, participe au repérage de la maladie, au suivi de proximité, et notamment à la surveillance du traitement pharmacologique, en lien avec l'équipe spécialisée. Il peut orienter la famille vers des thérapeutes de proximité pour la prise en charge des troubles cognitifs ou comportementaux. Il peut également alerter l'équipe de référence en cas d'aggravation des symptômes, ou d'effets indésirables des traitements.

Information utile « contacts utiles »

- **Centre de Référence des Epilepsies Rares (CReER)** et l'ensemble de sites constitutifs et centres de compétence répartis sur le territoire national (*lien avec la carte nationale*)
Coordination : Professeur Rima Nabbout
Service de Neurologie Pédiatrique - Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 rue de Sèvres - 75015 Paris Cedex 15
secrétariat : secretariat.creer@nck.aphp.fr
Tél. 01 44 38 15 36 - Fax 01 71 19 64 87
- **DéfiScience** - Filière de santé maladies rares du développement cérébral et déficience intellectuelle - <http://www.defiscience.fr>
- **Associations de patients**
Epilepsie-France - www.epilepsie-france.fr - Tel. : 01 53 80 66 64
- **Informations générales** –
sources Internet –
Orphanet - <http://www.orpha.net>
Site de la Ligue Française Contre l'Epilepsie- <https://www.epilepsie-info.fr>
<https://www.maladiesraresinfo.org/>

Texte du PNDS

1 Introduction

1.1. Définition de la maladie

1.1.1. Critères positifs.

L'Encéphalopathie Epileptique avec Pointe-Ondes Continues du Sommeil (EEPOCS), incluant le Syndrome de Landau-Kleffner (SLK), est un syndrome épileptique de l'enfant défini par l'association de **2 critères positifs** : un critère clinique et un critère issu de l'analyse de l'électro-encéphalogramme (EEG). On peut donc parler de syndrome électro-clinique. Ce syndrome survient dans des **contextes cliniques variés**, sans trouble du neurodéveloppement (TND) préexistant, ou bien avec trouble préalable, en lien avec une anomalie structurelle, ou génétique. Il peut s'installer sans antécédent de crises d'épilepsie, ou au contraire s'installer au décours d'une épilepsie généralement de type focal, d'étiologie inconnue (ex : épilepsie à pointes centro-temporales (EPCT)) ou d'étiologie structurelle (cf annexe 3).

Le critère clinique est la survenue d'un déficit cognitif ou moteur, acquis et durable dans l'enfance, typiquement entre les âges de 2 et 8 ans. Ce critère est parfois difficile à repérer chez un patient qui présente un TND pré-existant. Une déviation de la trajectoire développementale attendue, avec phase de plateau puis éventuellement régression, doit faire évoquer ce diagnostic. Le déficit cognitif ou moteur persistant durant au moins quelques jours, peut concerner :

- le langage oral : aphasie acquise mixte, expressive et réceptive (syndrome de Landau-Kleffner), ou trouble langagier purement expressif, de type dyspraxie verbale
- les fonctions non verbales : syndrome dysexécutif (cognitif et/ou comportemental), apraxie, héminégligence, agnosie visuelle
- les apprentissages scolaires: alexie, ou agraphie
- la motricité orale ou segmentaire: syndrome operculaire (déficit oromoteur avec hypotonie faciale et bucco linguale), ou hémiparésie

Les troubles acquis peuvent être isolés, ou conjoints, et peuvent, dans certains cas, donner lieu à un véritable tableau de démence. Ils sont souvent associés à des troubles du comportement.

Le critère EEG repose sur l'analyse du tracé en condition de veille et de sommeil. Le tracé de veille est rarement normal et des pointes intercritiques focales, multifocales, synchrones ou asynchrones, en quantité variable, sont retrouvées chez quasiment tous les patients. Dès les premiers stades du sommeil, le tracé s'enrichit considérablement en pointe-ondes. Celles-ci tendent à diffuser à un hémisphère ou à l'ensemble du scalp, restent très abondantes pendant le sommeil lent et diminuent nettement dans le sommeil paradoxal. Certains auteurs ont proposé un seuil de pourcentage de temps occupé par les pointe-ondes au cours du sommeil lent (index de pointe-ondes), au-dessus duquel le diagnostic peut être évoqué. Ce critère EEG strict se heurte à des difficultés pour uniformiser la méthode de quantification des pointe-ondes. De plus, certains patients présentent le critère clinique sans que ce seuil de pourcentage de pointe-ondes au cours du sommeil ne soit atteint. Ce critère EEG strict a donc été abandonné.

Les crises d'épilepsie ne sont pas toujours au premier plan du tableau clinique, et peuvent parfois être absentes. Les crises observées peuvent être : des crises focales motrices ou non, parfois diurnes mais plus souvent nocturnes, avec ou sans bilatéralisation, des absences atypiques, des myoclonies négatives segmentaires, des crises atoniques, et des myoclonies périorales. La présence de crises toniques nocturnes et d'états de mal convulsifs est inhabituelle et doit faire remettre en question le diagnostic. Il est très fréquent que les premières crises épileptiques soient survenues bien avant l'apparition du trouble acquis.

La maladie se déroule en deux ou trois phases

- une phase prodromique, non systématique, qui débute à la première crise, retrouvée à l'anamnèse, avant que le tableau ne soit complètement installé
- une phase active caractérisée par le trouble acquis, les critères EEG, et la présence éventuelle de crises
- une guérison complète ou une phase séquellaire, avec la persistance d'un déficit cognitif et comportemental de sévérité variable, alors que les crises et les anomalies à l'EEG disparaissent soit spontanément, autour de la puberté, soit auparavant, après une réponse favorable au traitement.

1.1.2. Critères d'exclusion

A côté de ces critères positifs, trois critères d'exclusion doivent être pris en considération :

- L'origine du déficit cognitif** acquis : celui-ci ne doit pas résulter uniquement de la cause de la maladie (maladies métaboliques, génétiques, dégénératives), ni d'un effet indésirable du traitement antiépileptique.
- Un autre syndrome épileptique** de l'enfant. (Cf annexe 3)
- La découverte fortuite de pointes à l'EEG** chez un enfant ayant un TND (notamment un trouble spécifique du développement du langage ou des apprentissages, un trouble du spectre de l'autisme, ou un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité). Dans la population pédiatrique, la découverte fortuite de pointes à l'EEG n'est pas exceptionnelle. Leur activation au sommeil est liée à l'âge, et ne constitue pas un tableau d'EEPOCS.

1.1.3. Forme frontière : l'EPCT atypique

L'Epilepsie à Pointes Centro Temporales atypique se distingue de l'EPCT typique par un plus jeune âge de survenue (3 à 6 ans), la présence de nombreuses et brèves crises diurnes (absences atypiques, myoclonies négatives et ou myoclonies périodales, chutes atoniques), et des troubles cognitifs et/ou moteurs fluctuants. Les anomalies EEG sont abondantes à la veille et activées fortement au sommeil. L'EPCT atypique survient le plus souvent chez un enfant au développement normal, et l'évolution est le plus souvent favorable à long terme : guérison de l'épilepsie, disparition des anomalies à l'EEG, peu de troubles cognitifs résiduels.

Il existe un débat quant à l'intégration de ce syndrome épileptique dans l'EEPOCS. A ce jour il faut comprendre ces épilepsies comme faisant partie d'un spectre de sévérité variable s'étendant de l'EPCT à l'EEPOCS. La Ligue Internationale Contre l'Epilepsie (ILAE) a récemment pris position en intégrant l'EPCT atypique à l'EEPOCS. Au-delà de ce débat nosologique, il est important d'avoir en tête qu'un même patient peut évoluer d'une forme d'épilepsie à une autre. Cette évolution peut être le reflet de l'histoire naturelle de la maladie, mais également être **liée à un traitement antiépileptique inadapté**.

1.1.4. Historique

Le syndrome d'EEPOCS résulte du regroupement de deux syndromes : le syndrome de Landau et Kleffner (SLK) décrit en 1957, et défini sur des critères cliniques (l'aphasie acquise) et l'encéphalopathie avec état de mal épileptique au sommeil (ESES) décrite en 1971, et définie sur des critères EEG (pointes ondes diffuses occupant plus de 85% du temps du sommeil lent). Le regroupement de ces syndromes était justifié par des arguments cliniques et EEG. L'argument clinique repose sur l'existence d'un trouble acquis, de nature variée pour les patients avec ESES, ou langagier pour les patients avec SLK. L'argument EEG repose sur la présence d'anomalies sur l'EEG de sommeil similaires pour les deux groupes de patients. Pour rassembler ces deux entités cliniques proches, le terme d'encéphalopathie épileptique avec pointe-ondes continues du sommeil

(EEPOCS) a été retenu. Cependant, certains patients présentent des aphasies acquises sans ce critère EEG. De ce fait le critère EEG ne se restreint plus à la présence de plus de 85% de temps occupé par les pointe-ondes sur l'EEG de sommeil.

Une discussion est en cours au sein de la Ligue Internationale Contre l'Epilepsie (ILAE) pour remplacer le terme d'EEPOCS par un terme reflétant la forte activation des anomalies épileptiques au cours du sommeil mais pas leur caractère obligatoirement continu. Pour rassembler les trois entités cliniques (EEPOCS, SLK, EPCT atypique), le nom d'Encéphalopathie Epileptique avec Activation des Pointe-Ondes au cours du Sommeil (EE-APOS) a été proposé par les membres de la commission internationale de classification en avril 2021.

1.2. Données épidémiologiques

L'EEPOCS est un syndrome épileptique rare de l'enfant. Sa prévalence est estimée à 0,2% au sein d'une large cohorte d'épilepsies de l'enfant. Une étude française rapporte une incidence de 0,9% sur une population de 5800 patients épileptiques adultes et enfants référés à des centres tertiaires. Enfin, dans une population de 196 enfants ayant une épilepsie appartenant au spectre des épilepsies focales liées à l'âge, 10% des patients présentent une EEPOCS.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'une EEPOCS. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS et la liste des actes et prestations (LAP) qui lui est adjointe peuvent servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS a pour but d'homogénéiser la prise en charge et le suivi de la maladie afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint d'une EEPOCS. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr) et sur le site de la filière nationale DefiScience. <http://www.defiscience.fr/>.

2.1. Thème du travail

2.1.1. Questions auxquelles le travail répond

- . Les signes devant amener à évoquer le diagnostic
- . L'évaluation diagnostique des patients
- . La prise en charge thérapeutique et le suivi
- . La transition à l'âge adulte

2.1.2. Population étudiée

- Enfant, adolescent, adulte.

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1. Objectifs

- Connaître les facteurs de risque
- Connaître les signes d'appel cliniques
- Confirmer le diagnostic syndromique et étiologique, et éliminer les diagnostics différentiels
- Préciser le rôle des différents professionnels dans le diagnostic et le suivi
- Informé sur la prise en charge thérapeutique pharmacologique
- Informé sur les conséquences développementales, et les troubles d'apprentissage et du comportement ainsi que sur leur prise en charge
- Informé sur les aides sociales : exonération du ticket modérateur, aides apportées par la MDPH

3.2. Professionnels impliqués

Repérage : tout professionnel de santé et de l'éducation impliqué dans le suivi développemental de l'enfant peut participer au repérage de cette encéphalopathie épileptique, au même titre que l'entourage familial.

Diagnostic : l'affirmation du diagnostic, souvent complexe, nécessite toujours la confrontation des données cliniques, neurophysiologiques et neuropsychologiques, et la coordination par un neuropédiatre.

Peuvent participer au diagnostic et à l'évaluation initiale :

- le neuropédiatre
- le neurophysiologiste
- le neurologue
- le neuropsychologue
- le radiologue
- le généticien
- le pédopsychiatre
- l'ORL ou audiophonologiste
- l'orthophoniste

Le diagnostic et le suivi seront assurés par une équipe composée d'au minimum un neuropédiatre, un neurophysiologiste, et un neuropsychologue, travaillant en lien avec les structures de prise en charge, de préférence en centre de référence ou centre de compétence des épilepsies rares.

3.3. Circonstances du diagnostic

3.3.1. Contexte de survenue

Cette encéphalopathie épileptique débute chez un enfant âgé de 2 à 8 ans, dans des contextes cliniques variés :

- Epilepsie focale sans terrain neurologique notable, avec bon développement initial.
- Epilepsie focale avec terrain neurologique : lésions cérébrales précoces d'origine vasculaire ou infectieuse, et/ou hydrocéphalie, lésions thalamiques, lésions malformatives congénitales à type de polymicrogyrie. En particulier, l'existence de lésions thalamiques périnatales et/ou de polymicrogyrie est un facteur prédisposant d'EEPOCS bien établi. Une surveillance du développement neurologique et cognitif s'impose donc chez ces patients jusqu'à l'adolescence.
- Epilepsie avec TND, sans anomalie structurelle à l'IRM, parfois avec mutation génétique identifiée.
- Antécédent familial d'épilepsie
- Epilepsie traitée par un médicament susceptible de favoriser la survenue d'une EEPOCS (carbamazépine, phénytoïne).
- TND sans crise d'épilepsie

Dans certains cas, aucun contexte particulier n'est retrouvé.

3.3.2. Signes d'appel

Les signes d'appel se manifestent dans deux registres, avec une intensité variable :

-Cognitivo-comportemental:

L'apparition d'un trouble acquis est obligatoire pour poser le diagnostic d'EEPOCS. Il peut s'agir de :

- trouble cognitif ou moteur acquis : aphasie de type expressive pure, ou mixte (avec agnosie auditive), héminégligence, apraxie, agnosie visuelle, syndrome dysexécutif, syndrome operculaire, hémiparésie.
- trouble du comportement de type frontal : désinhibition, agitation, persévération, intolérance à la frustration.

Chez les enfants qui ont un TND préexistant, l'identification de ces troubles acquis peut être complexe. Une déviation de la trajectoire développementale attendue, avec phase de plateau puis éventuellement de régression, permet dans ces cas d'évoquer le diagnostic.

-Epileptique

-Crises d'épilepsie : apparition de manifestations atoniques avec chute, lâchage d'un membre (myoclonies négatives), de ruptures de contact (absences atypiques), de myoclonies périorales chez un enfant avec épilepsie connue, ou dont l'épilepsie débute. Cependant les crises d'épilepsie ne sont pas constantes.

-Modification de l'EEG avec activation et diffusion des anomalies EEG au sommeil chez un enfant déjà suivi pour une épilepsie.

3.3.3. La consultation neuropédiatrique

L'anamnèse précise porte sur les antécédents et les étapes du développement, la trajectoire des acquisitions des aptitudes scolaires et sociales en fonction de l'âge de l'enfant. L'analyse de productions antérieures de l'enfant, de vidéos familiales, d'observations scolaires (bulletins,

cahiers), ou de bilans paramédicaux antérieurs permet de préciser l'importance des troubles acquis.

L'historique des traitements antiépileptiques et la description des crises sont repris avec la famille. L'examen clinique s'attache à rechercher des signes neurologiques moteurs, y compris oro-moteurs (praxies buccolinguales) ou visuels focaux (champ visuel). L'examen est complété par une évaluation des capacités langagières (expressive et réceptive), de manipulations et graphiques, dans la mesure de la coopération de l'enfant.

Si l'hypothèse d'une EEPOCS est retenue, il est indispensable de programmer sans délai un EEG de veille et de sommeil et une évaluation neuropsychologique.

3.4. Confirmation du diagnostic / Diagnostics différentiels

3.4.1. L'EEG vidéo et aspects électro-cliniques

Le diagnostic repose sur l'analyse détaillée du tableau électro-clinique de l'enfant avec l'enregistrement d'un EEG vidéo de veille et de sommeil, idéalement de longue durée incluant le sommeil de nuit.

3.4.1.1. Aspects EEG intercritique et critique (annexe 4)

EEG intercritique

EEG de veille : l'activité de fond peut être normale pour l'âge ou mal organisée. On observe des pointes focales biphasiques, suivies d'une onde lente, de grande amplitude, isolées ou groupées en séquences rythmiques. (Fig.1). Le foyer peut être unique mais le plus souvent les foyers sont multiples, de localisation variable, unilatérale ou bilatérale, asynchrones ou synchrones. Toutes les localisations peuvent être concernées. Des bouffées de pointe-ondes (PO) bilatérales peuvent être également observées (Fig.2). Il peut exister un ou plusieurs foyers d'ondes lentes asynchrones associés au(x) foyer(s) de pointes. La présence de ce(s) foyer(s) d'onde(s) lente(s) n'implique pas forcément une origine structurale. Il n'y a pas habituellement de réponse photo-paroxystique. L'hyperpnée peut déclencher des crises.

Dans certains cas, l'aspect EEG peut orienter vers une étiologie particulière. Dans les formes dites idiopathiques, le tracé de fond est normal et les anomalies consistent en des pointes biphasiques, souvent multifocales, de morphologie identique à celle des pointes observées dans l'EPCT. Dans le cas d'une épilepsie focale structurale, l'activité de fond peut être plus ou moins bien organisée, le tracé peut être asymétrique et comporter des anomalies plus polymorphes, des poly-pointes et/ou de rythmes inhabituels focaux qui peuvent témoigner d'une lésion focale.

EEG de sommeil : les figures physiologiques sont souvent absentes du fait de l'abondance des PO. Dans le sommeil lent, on observe, dès l'endormissement, des PO lentes, amples et rythmiques de fréquence inférieure à 3 Hz. Les PO peuvent être unilatérales ou bilatérales, synchrones ou asynchrones, diffusant au sein d'un hémisphère ou à l'hémisphère contralatéral (Fig. 3, 4). L'activation importante des PO dans le sommeil lent est un des critères diagnostiques. Un score d'activation qualitatif en cinq grades permet d'apprécier la diffusion des PO dans la veille et dans le sommeil (Annexe 4). Il n'existe pas de consensus sur les critères quantitatifs définissant le degré de l'activation des PO dans le sommeil lent requis pour le diagnostic du syndrome de l'EEPOCS. Cependant, la plupart des auteurs s'accordent sur une activation avec un index de PO>50%. Pendant le sommeil paradoxal, les séquences de PO deviennent fragmentées et plus focales et occupent moins de 25% du temps.

L'EEG de sommeil ne montre pas de rythmes rapides diffus, ni de bouffées de poly-pointes. Leur présence oriente vers le diagnostic différentiel de syndrome de Lennox-Gastaut (cf annexe 3).

Crises d'épilepsie :

Les crises nocturnes sont rarement enregistrées, elles n'ont pas de caractéristiques EEG ni cliniques spécifiques. Il s'agit le plus souvent de crises focales à composante motrice, comme dans l'EPCT ou dans les épilepsies focales structurales, elles peuvent se généraliser. Ces crises focales surviennent rarement dans la veille.

Les crises diurnes sont plus évocatrices du diagnostic et il est très utile de les enregistrer. Elles sont fréquentes et brèves, de plusieurs types :

- Myoclonies négatives touchant les membres et/ou la face, unilatérales ou bilatérales. Elles doivent être recherchées en position assise, bras tendus (Fig. 5). Les myoclonies négatives peuvent être isolées ou répétitives, de durée variable, pouvant entraîner des chutes ou une impotence fonctionnelle fluctuante. Elles sont contemporaines de PO isolées, ou de bouffées de PO rythmiques focales ou bilatérales.

- Crises atoniques associée à des bouffées de PO diffuses

- Myoclonies positives péri-orales. Elles sont contemporaines de PO localisées dans les régions operculaires.

- Absences atypiques concomitantes de séquences de PO (Fig.6). Les absences sont atypiques (par opposition aux absences typiques de l'épilepsie-absences de l'enfant) par une rupture souvent incomplète de la conscience, la présence de phénomènes atoniques, de durée variable, et électriquement par une asymétrie souvent marquée des PO et une fréquence souvent inférieure à 3 Hz.

3.4.1.2. Recommandations EEG techniques et diagnostiques

EEG vidéo de sieste

L'EEG vidéo de sieste est réalisé après privation de sommeil et l'enregistrement d'un cycle complet de sommeil, sans prémédication (sauf par la mélatonine si nécessaire). Il doit comporter une période de veille avant et après le sommeil permettant d'évaluer aussi les anomalies épileptiques dans la veille. L'EEG est réalisé selon le système 10-20, avec 21 électrodes et un enregistrement polygraphique comportant l'ECG, et l'EMG des muscles anti gravidiques (ex : deltoïdes, trapèze). Un enregistrement en position assise non soutenue, ou debout bras tendus (avec hyperpnée si possible) est indispensable pour mettre en évidence d'éventuelles crises avec une composante atonique.

EEG vidéo de sommeil prolongé (de nuit)

En cas de forte suspicion de syndrome d'EEPOCS, la durée de l'EEG vidéo doit être prolongée, idéalement à toute la nuit. Cet enregistrement est recommandé pour le diagnostic initial. Il permet, en plus d'une confirmation diagnostique, d'éliminer les diagnostics différentiels avant d'entreprendre le traitement antiépileptique. L'EEG vidéo est réalisé pendant toute la nuit incluant une période de veille avant et après le sommeil. L'EEG Holter est une alternative, avec une vidéo télémétrie si possible.

Indication de répéter l'examen EEG vidéo prolongé de sommeil de nuit

Celui-ci doit être répété lorsque le premier EEG vidéo prolongé ne confirme pas le diagnostic syndromique suspecté, et si les symptômes cliniques d'appel restent présents.

3.4.2. L'évaluation cognitive et comportementale

Dans le cadre de l'EEPOCS, le trouble cognitif acquis peut toucher les compétences langagières (versant expressif et versant réceptif), praxiques (réalisations gestuelles volontaires), gnosiques (reconnaissance visuelle ou auditive), visuo-spatiales et visuo-constructives, attentionnelles, les fonctions exécutives (inhibition, flexibilité cognitive, planification, mémoire de travail), les processus mnésiques, et ce, de façon isolée ou conjointe. Ces déficits sont souvent associés à des troubles du comportement, avec un retentissement sur l'intégration scolaire et sur la qualité de vie de l'enfant et de sa famille.

La nature et la sévérité de ces déficits acquis dépendent de nombreux facteurs souvent intriqués, incluant : l'étiologie, l'âge de début et la durée de la phase active, la topographie et la diffusion du/des foyer(s) de pointe-ondes(s), la fréquence des crises d'épilepsie, les traitements antiépileptiques et d'éventuels facteurs psycho-sociaux. La corrélation entre la localisation des foyers de PO à l'EEG et le profil cognitif de l'enfant est inconstante. Ainsi, dans certains cas, un déficit operculaire est associé à l'EEG à un foyer de PO central bilatéral, alors que l'aphasie acquise avec agnosie auditive dans le cadre d'un syndrome de Landau-Kleffner (SLK) est associée à un foyer de PO bitemporal. Cependant il existe souvent des troubles dysexécutifs et comportementaux sans corrélation claire à la localisation des foyers de PO. Les études en imagerie fonctionnelle effectuées dans le cadre de la recherche ont pu montrer une diminution du métabolisme régional du glucose dans les régions préfrontales.

3.4.2.1 Objectifs

L'évaluation initiale est réalisée par un(e) neuropsychologue spécialisé(e) en neuropsychologie de l'enfant et complétée par un(e) orthophoniste dans le cadre du SLK, travaillant au sein d'une équipe pluridisciplinaire. Les objectifs sont de trois ordres :

-Préciser la trajectoire développementale de l'enfant : objectiver un éventuel retard développemental préexistant, non directement imputable à l'encéphalopathie épileptique (déficit intellectuel, trouble spécifique d'apprentissages, trouble du spectre autistique,..) et préciser la régression développementale et son moment d'apparition.

-Etablir le profil neuropsychologique de l'enfant en précisant le ou les troubles cognitifs acquis : la confirmation d'un trouble cognitif acquis est un élément prioritaire du diagnostic d'EEPOCS. Le repérage de ces troubles est important car ces processus sont indispensables aux apprentissages et plus globalement à l'adaptation de l'enfant à la vie quotidienne.

-Permettre d'élaborer un projet thérapeutique et pédagogique : cette évaluation permet d'orienter le projet thérapeutique avec des remédiations, un suivi pédopsychiatrique ou éducatif spécialisé si nécessaire et la mise en place d'aménagements de la scolarité en milieu ordinaire, et/ou en établissement médico-éducatif spécialisé.

3.4.2.2 Outils

Compte tenu de la prévalence significative de troubles du comportement dans l'EEPOCS (agitation, déficit attentionnel, agressivité, désinhibition, impulsivité) et/ou de la présence d'un déficit intellectuel préexistant, l'évaluation peut être limitée par la coopération de l'enfant, et nécessite une adaptation du bilan neuropsychologique. Dans ce contexte, la mise en évidence d'un trouble acquis peut être confirmée par un questionnaire anamnestique semi-dirigé détaillé, réalisé lors de l'entretien initial avec les parents, les vidéos familiales, l'observation directe des situations, les cahiers et observations scolaires, les productions graphiques, les comptes rendus de rééducation, etc. Lorsque l'installation de l'EEPOCS est plus lente, c'est l'analyse longitudinale des résultats obtenus aux différentes évaluations neuropsychologiques successives qui permettra d'affirmer le caractère acquis des troubles cognitifs.

L'évaluation de l'efficacité intellectuelle constitue idéalement la 1^{ère} étape d'évaluation du fonctionnement cognitif et comportemental à travers les échelles de Wechsler. Pour les enfants plus jeunes (< 2 ans 6 mois) ou qui présentent un déficit intellectuel modéré à sévère, on peut

utiliser l'Inventaire de Développement de l'Enfant, l'échelle de Brunet-Lézine-R, ou encore l'échelle de Vineland-II. Si l'enfant présente une aphasie et/ou agnosie auditive ou verbale, l'échelle non verbale d'intelligence de Wechsler (WNV) peut être plus adaptée.

L'évaluation neuropsychologique est élaborée en fonction des hypothèses diagnostiques qui découlent de l'entretien clinique, des plaintes scolaires et familiales, des observations cliniques et de l'interprétation des résultats de l'évaluation intellectuelle préliminaire. Elle porte sur les fonctions exécutives, compétences attentionnelles, langagières, mnésiques, visuo-spatiales, visuo-constructives, praxiques, gnosiques et de cognition sociale, au moyen des épreuves tirées de batteries neuropsychologiques (K ABC II, NEPSY II, CMS), des épreuves de Rey, de Luria, des batteries informatisées (KITAP/TAP/TEA-CH) ou plus expérimentales. En ce qui concerne les processus mnésiques, l'exploration des capacités de consolidation mnésique mérite une attention particulière compte tenu de l'impact possible des anomalies épileptiques intercritiques durant le sommeil sur les processus de consolidation mnésique dans l'EEPOCS.

L'évaluation orthophonique fait partie intégrante de l'évaluation diagnostique du Syndrome de Landau-Kleffner (SLK). Celle-ci objecte une aphasie acquise mixte expressive et surtout réceptive, avec agnosie auditive et verbale (absence de reconnaissance des sons et des mots). L'agnosie auditive est parfois confondue avec une surdité. Cependant les Potentiels Evoqués Auditifs et les épreuves d'audiométrie restent normaux chez ces enfants.

L'évaluation du comportement est réalisée à travers l'entretien clinique, les vidéos familiales, l'observation directe de l'enfant et les questionnaires remplis par les parents et/ou les enseignants tels que les échelles BRIEF, CBCL.

L'évaluation du niveau d'apprentissage scolaire (lecture, écriture, calcul) doit être réalisée par la lecture des bulletins et des cahiers scolaires à travers une rapide évaluation du code écrit, du graphisme, du calcul ou au moyen de l'EDA (Evaluation Des fonctions cognitives et des Apprentissages) ou de la BMT-i (Batterie Modulable de Tests informatisés).

En fonction des troubles repérés, des évaluations orthophonique, psychomotrice, ergothérapique ou orthoptique complémentaires pourront être proposées. Les conclusions de cet examen seront transmises au neuropédiatre, pour la synthèse diagnostique, et aux professionnels de proximité, pour orienter le projet de prise en charge thérapeutique.

La confrontation des données cliniques, EEG, et de l'évaluation cognitive et comportementale permettra de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'EEPOCS. Lorsque l'anamnèse n'est pas suffisamment contributive, deux évaluations cognitives comparables différées dans le temps sont parfois nécessaires pour affirmer le diagnostic.

3.4.3. Examens complémentaires additionnels

3.4.3.1 Neuroimagerie

Lorsque l'enfant présente des antécédents neurologiques (retard psychomoteur, crises d'épilepsie, paralysie cérébrale, événements périnataux significatifs), il est fréquent qu'une IRM cérébrale ait déjà été réalisée. Dans ce cas, un contrôle de l'IRM n'est pas systématique si les clichés peuvent être relus et sont jugés de bonne qualité. Il peut également arriver qu'un diagnostic génétique ait été posé avant le diagnostic d'EEPOCS. Dans les autres cas, une IRM cérébrale est indiquée. Il est important de donner au radiologue des informations complètes, en particulier une anomalie de l'examen neurologique, ou l'existence d'antécédents neurologiques, ainsi que la topographie des anomalies EEG. L'orientation clinique augmente sensiblement les chances d'identifier d'éventuelles lésions cérébrales. Celles-ci seront recherchées à l'aide des séquences classiques (T1, T2, FLAIR) avec une attention particulière sur le volume du thalamus et la gyration corticale. La séquence T1 devra donc être acquises en coupes fines, dans les 3 dimensions pour permettre une analyse des images dans les 3 plans de l'espace. Des lésions cérébrales sont identifiées dans environ 20% des cas d'EEPOCS.

La Tomographie par Emission de Positrons (TEP) utilisant le traceur 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) est indiquée lorsqu'une chirurgie de l'épilepsie est envisagée (voir plus loin). L'examen fait alors partie du bilan préchirurgical. En-dehors du contexte pré-chirurgical, la TEP au FDG peut être indiquée pour évaluer l'impact de l'épilepsie sur le métabolisme régional du glucose. Des études ont en effet montré des anomalies du métabolisme (hyper ou hypo) parfois réversibles après traitement de l'épilepsie. Cependant, cet examen ne peut en aucun cas remplacer l'EEG et l'évaluation neuropsychologique, et doit être considéré uniquement dans des situations particulières pour répondre à une question clinique précise.

3.4.3.2 Génétique

Des variants du gène *GRIN2A*, codant la sous-unité NR2A du récepteur au glutamate, sont retrouvés chez moins de 10 % des patients présentant une EEPOCS, fréquemment associé à une dyspraxie verbale, ou un syndrome de Landau-Kleffner, avec IRM normale. Le taux de mutations est beaucoup plus élevé dans les formes familiales. L'EEPOCS peut être également associée aux variants d'autres gènes comme *CNKSR2*, qui code pour une protéine synaptique, et *SLC9A6*, qui code pour un échangeur d'ions Na^+/H^+ et qui est responsable du syndrome de Christianson. Ces deux gènes sont situés sur le chromosome X, ce qui peut avoir un impact sur le conseil génétique. Une EEPOCS a été décrite dans des encéphalopathies épileptiques et développementales associées à des mutations de gènes récemment décrits, comme *KCNA2* et *KCNB1*, qui codent pour deux canaux potassiques.

Par ailleurs, une activation des anomalies EEG au sommeil peut être observée, de façon plus occasionnelle, chez des patients présentant une déficience intellectuelle sévère liée à des variants de plusieurs autres gènes, comme par exemple *MECP2* (syndrome de Rett), *KCNQ2* et *KCNQ3*, ou à divers remaniements chromosomiques déséquilibrés, comme les duplications 15q11.2-13.1 ou les duplications 22q11.2, et 22qter, pour ne citer que quelques exemples. Cette activation ne constitue pas pour autant une EEPOCS, en l'absence de trouble acquis associé.

Enfin, une EEPOCS peut aussi être observée chez des patients porteurs de malformations du développement cortical d'origine génétique.

Un bilan génétique est indiqué chez les patients présentant une EEPOCS non structurale, notamment un syndrome de Landau-Kleffner. Ce bilan peut débuter par une ACPA, à la recherche d'un remaniement chromosomique déséquilibré, surtout si le patient présente un déficit intellectuel, des éléments dysmorphiques, ou un syndrome polymalformatif. Le bilan pourra être poursuivi par une analyse en séquençage à haut débit, sur un panel de gènes d'épilepsies monogéniques ou bien par séquençage de l'exome, chez les patients pour lesquels le panel est négatif.

3.4.4. Diagnostics différentiels

Le diagnostic différentiel doit écarter un autre syndrome épileptique, ou une autre pathologie neurométabolique et/ou génétique responsable de la régression.

Les autres syndromes épileptiques à écarter sont l'épilepsie focale liée à l'âge à pointes centro-temporales, l'épilepsie avec crises myoclonono-atoniques (ou syndrome de Doose), et le syndrome de Lennox-Gastaut qui associe typiquement des crises toniques, des bouffées de polypointes et des séquences de rythmes rapides à l'EEG de sommeil lent (annexe 3). Par ailleurs certaines épilepsies focales structurales peuvent être associées à une forte activation de PO au sommeil, notamment chez l'enfant avec lésions cérébrales vasculaires ou anoxiques précoces.

Les maladies métaboliques et hérédo-dégénératives avec épilepsie à cet âge se présentent souvent sous forme d'épilepsie avec myoclonies (maladie mitochondriale, céroïde-lipofuscinose)

Enfin, les enfants avec TND présentent parfois des pointes activées par le sommeil, plus fréquemment retrouvées que chez les enfants au développement typique et sans lien établi avec les troubles cognitifs. Il s'agit par définition de troubles non évolutifs (sans phase de plateau ou de régression), à une exception près, celle de la régression autistique, qui survient généralement plus précocement, avant l'âge de 2 ans, par rapport à la régression cognitive ou langagière du syndrome d'EEPOCS.

3.4.5. Synthèse diagnostique

A l'issue des différents examens, une synthèse pluridisciplinaire est réalisée avec le neuropédiatre, en confrontant les données cliniques, neuropsychologiques et neurophysiologiques. Le diagnostic syndromique est confirmé si les critères cognitivo-comportementaux et EEG sont réunis, une fois les diagnostics différentiels écartés.

Sur le plan étiologique, les patients appartiennent à l'un des 3 groupes suivants : structurel, génétique et de cause inconnue. L'IRM cérébrale permet de diagnostiquer les lésions cérébrales non évolutives, corticales ou thalamiques, du groupe structurel. Les investigations génétiques sont indiquées lorsque l'IRM est normale. Le groupe d'étiologie inconnue est défini par exclusion des 2 autres.

Il arrive parfois que le diagnostic soit suspecté, chez un enfant épileptique avec activation des PO très marquée au sommeil, mais sans trouble cognitif ou comportemental acquis documenté. **Des modifications thérapeutiques peuvent alors être proposées, de façon préventive**, en supprimant les traitements aggravants notamment, et une nouvelle évaluation complète peut être proposée 3 à 6 mois plus tard.

3.5. Estimation de la gravité et du pronostic

Si l'épilepsie est de bon pronostic à l'adolescence, le pronostic cognitif est plus réservé à l'âge adulte, et de nombreux patients gardent des séquelles allant du déficit intellectuel global, à des déficits plus sélectifs. Le pronostic est conditionné par l'étiologie mais aussi par la sévérité de l'encéphalopathie épileptique, comme étant l'impact surajouté de l'épilepsie sur la trajectoire développementale de l'enfant.

Les critères cliniques de gravité sont : un âge d'apparition précoce, avant 4-5 ans, une régression rapide sur quelques semaines, un déficit cognitif acquis de type agnosie auditivo-verbale ou une détérioration intellectuelle globale, un long délai avant l'introduction de traitement adapté, une non-réponse ou une rechute après traitement corticoïde.

Les critères de gravité EEG sont évoqués devant la présence de PO très abondantes et diffuses pendant le sommeil ne permettant pas de distinguer les différents stades de sommeil lent, la présence de PO abondantes déjà pendant la veille et un excès d'activité lente pendant la veille.

3.6. Annonce du diagnostic et information du patient et de la famille

Après une synthèse pluridisciplinaire, le diagnostic est annoncé aux parents, et à l'enfant, s'il est apte à comprendre. L'annonce porte sur les caractéristiques de l'épilepsie et son traitement qui va s'étendre sur plusieurs mois, et sur les modalités du suivi. Cette annonce porte principalement sur le diagnostic fonctionnel neurodéveloppemental, précise les troubles cognitifs et comportementaux de l'enfant, leur évolution attendue, en tenant compte de l'étiologie sous-jacente, et aborde les modalités de prise en charge. L'accompagnement de ces annonces peut

être complété avec un psychologue, ou un infirmier spécialisé en épilepsie. Une guidance familiale autour des troubles cognitifs et comportementaux de l'enfant et des modalités de traitement est souvent nécessaire.

L'annonce diagnostique est parfois suivie, dans un deuxième temps, d'une annonce portant sur le diagnostic étiologique, structurel, ou génétique, qui peut se faire conjointement avec le généticien clinicien. Un conseil génétique doit être proposé au patient et à sa famille au moment du diagnostic, et lorsqu'il sera en âge d'avoir des enfants.

L'information sur cette maladie rare est transmise également aux professionnels de proximité et une coordination sera nécessaire au long cours. Elle sera relayée auprès de l'environnement scolaire et périscolaire ou médico-social pour apporter les aménagements nécessaires à la prise en charge. Le médecin ou l'infirmière de l'éducation nationale doivent être informés pour relayer l'information et susciter une réunion d'équipe de suivi de scolarité. La famille pourra rencontrer une assistante sociale pour la mise en place des aides sociales et scolaires (ALD, dossier MDPH pour accompagnement scolaire, orientation spécialisée, etc.....).

4 Prise en charge thérapeutique

4.1. Objectifs

Les objectifs du traitement pharmacologique de l'épilepsie sont triples : arrêt des crises d'épilepsie, amélioration du trouble cognitif et comportemental et réduction de l'activation de l'EEG de sommeil. Un traitement pharmacologique des comorbidités, troubles du comportement, ou du sommeil, est parfois nécessaire.

Ce traitement pharmacologique est indissociable de la prise en charge des troubles neurodéveloppementaux et comportementaux, avec des mesures rééducatives spécifiques, éducatives spécialisées et pédopsychiatriques si nécessaire.

Des réévaluations périodiques pluridisciplinaires seront nécessaires, initialement trimestrielles, puis semestrielles pendant la phase active de la maladie.

4.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Les professionnels potentiellement impliqués dans le suivi de proximité, outre le pédiatre ou médecin traitant, sont tous des professionnels intervenant dans le champ des troubles du neurodéveloppement de l'enfant :

-Paramédicaux : orthophoniste, psychomotricien, ergothérapeute, psychologue, orthoptiste, kinésithérapeute ...

-Médicaux : médecin de MPR, pédopsychiatre, médecin de PMI, de l'éducation nationale, ou d'établissement médico-social (CAMSP, SESSAD, IME)

L'équipe spécialisée référente, présente lors du diagnostic propose des réévaluations périodiques, à la fois neurophysiologiques, cliniques, mais également fonctionnelles pour orienter le projet de prise en charge. Cette équipe du Centre de Référence ou de Compétence des Epilepsies Rares (CRéER) comporte dans l'idéal : un neuropédiatre, un neurophysiologiste, un neuropsychologue (+/- orthophoniste), une assistante sociale, et une diététicienne, et doit travailler en lien avec une équipe de pédopsychiatrie.

La coordination du projet de prise en charge se fait lors de réunions pluridisciplinaires dans l'idéal, à la suite du bilan périodique pluridisciplinaire, en lien avec les thérapeutes de proximité. Elle peut également être réalisée par le neuropédiatre qui suit le patient, qui dispose des résultats des bilans

neuropsychologiques et neurophysiologiques. Les établissements spécialisés (ITEP, MECS, IME, SESSAD) offrent des opportunités de suivis et coordination multidisciplinaire lorsque l'organisation des soins, rééducations, scolarisation sont complexes à supporter par la famille

4.3. Traitements de l'épilepsie

4.3.1. Traitement pharmacologique

Lorsque le diagnostic syndromique est confirmé, les choix thérapeutiques doivent être mis en place sans tarder et sont contraints par l'une des deux situations suivantes:

-l'EEPOCS s'installe chez un enfant non traité. Il faut alors choisir une stratégie thérapeutique adaptée.

-l'EEPOCS s'installe chez un enfant ayant déjà une épilepsie traitée : il convient de supprimer les éventuels traitements antiépileptiques aggravants, et de mettre en place ceux qui sont adaptés.

Le choix du traitement doit tenir compte de la sévérité et de la rapidité d'installation du ou des troubles acquis, de la fréquence des crises, et de l'étiologie. L'efficacité du traitement est mesurée sur le contrôle des crises, l'évolution des troubles cognitivo-comportementaux, et la réduction de l'activation des anomalies sur l'EEG de sommeil.

4.3.1.1. Médicaments antiépileptiques

Si aucun traitement n'est présent au diagnostic, les options thérapeutiques sont : l'Ethosuximide, le Sulthiame*, le Lévétiracétam, et le Clobazam. Dans certaines formes sévères, avec installation rapide des troubles, une corticothérapie peut être proposée en première intention (ex syndrome de Landau-Kleffner).

Si l'enfant reçoit déjà un traitement en raison d'une épilepsie, il est important d'arrêter les traitements connus pour favoriser une activation des anomalies EEG et/ou des myoclonies. C'est le cas de la Carbamazépine, de la Phénytoïne, de la Lamotrigine, du Vigabatrin et peut-être du Valproate. En raison de leur mécanisme d'action proche, une prudence s'impose pour le l'Oxcarbazépine, et l'Eslicarbazépine. Une vigilance est également recommandée pour les nouvelles molécules antiépileptiques, compte tenu de possibles aggravations. L'arrêt de traitements potentiellement aggravants peut faire disparaître les crises, améliorer le déficit acquis, et réduire l'activation de l'EEG de veille et de sommeil.

Il peut être nécessaire, si les crises et/ou le déficit cognitif acquis persistent, d'utiliser un autre traitement antiépileptique, (au choix : l'Ethosuximide, le Clobazam, le Lévétiracétam ou le Sulthiame*), ou une corticothérapie. En l'absence de réponse, il est possible d'associer des molécules.

Aucune étude contrôlée n'a été réalisée à ce jour dans ce syndrome permettant de statuer sur la meilleure stratégie thérapeutique. Les recommandations reposent sur des avis d'experts ou sur des études non contrôlées.

(*)Sulthiame : conditions d'obtention par ATU de cohorte renouvelée tous les 6 mois

4.3.1.2. Corticothérapie (annexe 5)

Différents schémas thérapeutiques existent et ont été publiés. Les corticoïdes sont le plus souvent associés aux traitements antiépileptiques déjà cités plus haut, mais peuvent parfois être utilisés en monothérapie. Le choix de la corticothérapie peut être : Hydrocortisone, Prednisolone, bolus de Méthylprednisolone. Les schémas thérapeutiques pour ces 3 molécules sont donnés en annexe.

Dans tous les cas, la famille doit être accompagnée pour que la mise en place de ce traitement se déroule dans de bonnes conditions dès le début et que l'observance soit bonne.

L'évaluation se fait après 3 mois de traitement et est guidée par le contrôle des crises, le résultat de l'EEG de sommeil, et un début de récupération neurodéveloppementale ou un arrêt de la régression. Si le patient n'est répondeur dans aucun des domaines, il n'y a pas d'indication à poursuivre les corticoïdes. Si par contre le patient est répondeur dans un ou plusieurs domaines, le traitement est poursuivi pendant plusieurs mois, voire plusieurs années.

Les rechutes à la diminution ou après l'arrêt des corticoïdes ne sont pas rares. Elles se manifestent par une réapparition des crises, des troubles cognitifs et la réactivation des anomalies EEG de veille et de sommeil. Elles peuvent justifier une deuxième cure de corticoïdes ou une modification des antiépileptiques associés.

Avant toute corticothérapie, il convient de vérifier le calendrier vaccinal, un dosage du quantiféron. La diététicienne fera une éducation au régime sans sel et ses modalités de surveillance, et devra revoir régulièrement la famille et l'enfant, pour faciliter l'adhésion au régime, et limiter les effets secondaires de la corticothérapie. Sous corticothérapie, un suivi de la croissance staturo-pondérale, de la tension artérielle et un suivi ophtalmologique sont indispensables. Un traitement vitamino-calcique, avec surveillance biologique est nécessaire à forte posologie ainsi qu'une protection gastrique. L'arrêt des corticoïdes passe par une phase de décroissance lente jusqu'à une dose substitutive qui doit être gardée pendant au moins 3 mois. La reprise de la fonction surrénalienne doit être vérifiée par un dosage du cortisol à jeun, et éventuellement par un test à l'ACTH.

4.3.2. Régime cétogène

Le régime cétogène est un régime diététique strict à usage thérapeutique dans les épilepsies pharmacorésistantes, basé sur la réduction massive de l'apport glucidique, compensée par un apport lipidique élevé, qui induit une modification métabolique de l'organisme avec production de corps cétoniques.

Sa mise en œuvre est contraignante pour l'enfant et sa famille et nécessite un suivi diététique spécialisé. Son efficacité dans l'EEPOCS est partielle, sur la fréquence des crises, et moins sur les troubles cognitifs. Cette option peut être proposée en cas de résistance à tous les traitements recommandés et en cas de crises fréquentes et invalidantes.

4.3.3. Chirurgie

Devant une EEPOCS d'étiologie structurelle, résistante au traitement pharmacologique, une discussion de la chirurgie peut être envisagée. Dans ce cas le patient doit être adressé pour un bilan préchirurgical dans un centre de neurochirurgie de l'épilepsie pédiatrique. Ce bilan comprend au moins un EEG vidéo prolongé permettant d'enregistrer des crises, une évaluation neuroradiologique, un PET-Scan, une évaluation neuropsychologique, une évaluation comportementale et pédopsychiatrique. Une exploration stéréotaxique (SEEG) peut être proposée au décours de ce bilan.

4.4. Traitement pharmacologique des comorbidités

4.4.1. Troubles du comportement

Les troubles du comportement doivent être notés et caractérisés à chaque étape du suivi: agitation, opposition, intolérance à la frustration, colères, troubles attentionnels. Leur origine est

multifactorielle : la maladie épileptique elle-même (les crises, leur retentissement social), les déficits cognitifs acquis et en particulier le déficit des fonctions exécutives, les effets secondaires des traitements antiépileptiques et par stéroïdes, l'inadéquation du lieu de scolarisation, les troubles du sommeil et le TND sous-jacent. L'exploration de tous ces aspects est nécessaire pour déterminer le poids de chaque élément et agir sur les différents aspects.

Les troubles du comportement peuvent justifier l'utilisation de traitement visant à limiter ceux-ci. L'utilisation du Méthylphénidate ou d'un traitement neuroleptique est envisageable, lorsque les mesures éducatives, rééducatives et d'adaptation de l'environnement se révèlent insuffisantes. Dans ce cas un avis auprès d'un pédopsychiatre est justifié, et il est indispensable d'évaluer les bénéfices de ces prescriptions par un suivi si possible conjoint entre le neuropédiatre et le pédopsychiatre. Il est indispensable avant toute prescription de pouvoir caractériser les troubles et de vérifier si ces troubles sont présents dans les différentes structures prenant en charge l'enfant. L'orientation scolaire tenant compte des compétences et des difficultés de l'enfant est capitale pour limiter les comportements-défis, et pour permettre des apprentissages académiques et un gain d'autonomie en adéquation avec le développement.

4.4.2. Troubles du sommeil

La Mélatonine, dont les formes à libération prolongée, peut être utilisée en cas de difficulté d'endormissement et de réveils nocturnes.

4.5. Rééducations et thérapies

Le suivi cognitif et comportemental, par l'objectivation d'une évolution (régression, stagnation, amélioration) cognitive et/ou comportementale contribuera à guider les prises en charge rééducatives et les mesures d'adaptation environnementales familiales et scolaires.

4.5.1. Rééducations

Les modalités et les objectifs des rééducations seront définis en fonction des troubles cognitifs et des compétences identifiés lors des bilans fonctionnels périodiques, mais aussi en fonction des troubles associés préexistants, de la phase de la maladie, de la réponse au traitement et de l'adhésion de l'enfant. Ces prises en charge devront comporter le plus souvent, une rééducation orthophonique, une rééducation psychomotrice, plus rarement, orthoptique ou ergothérapique. La fréquence des rééducations peut être intensifiée ponctuellement, notamment lors d'une réponse favorable au traitement et d'une progression attendue, mais elle doit également tenir compte de la fatigabilité de l'enfant.

Chez l'enfant atteint de paralysie cérébrale, les rééducations déjà en place seront poursuivies, complétées par une rééducation orthophonique, ou orthoptique, en fonction du type de troubles acquis. La présence de troubles du comportement surajoutés devra être prise en compte.

La rééducation orthophonique est une part très importante du traitement du syndrome de Landau-Kleffner. En effet, l'enfant qui présente une « surdité » verbale et une aphasie acquise sévère, progressive, garde des compétences de raisonnement non verbales préservées. La mise en place urgente de moyens de communication alternative augmentée (pictogrammes, Makaton, Langue des signes) est indispensable durant la période aphasique en complément d'une rééducation orthophonique intensive, plurihebdomadaire, conjointement au traitement pharmacologique. Celle-ci est indispensable pour limiter les séquelles langagières à long terme, et les troubles comportementaux réactionnels à la perte de la communication verbale. En effet une réversibilité du trouble langagier est possible dans un délai variable pouvant aller jusqu'à quelques années.

4.5.2. Thérapies

Un suivi pédopsychiatrique est souvent nécessaire, individuel ou en groupe, en fonction des troubles présentés par l'enfant. Une attention doit être portée aux troubles de la communication sociale, parfois observés. Des thérapies comportementales ou éducatives spécialisées peuvent être proposées, parfois complétées par une approche pharmacologique (cf .4.4.2.). Un soutien familial au long cours pour guider les mesures d'adaptation est souvent nécessaire également.

4.5.3. Projet de soin et orientation

Les projets d'orientation scolaire, ou médico-sociale doivent être mis en place avec l'équipe du centre de référence, en tenant compte de la trajectoire attendue, mais aussi des fluctuations possibles, avant l'adolescence, à partir des bilans cognitifs et comportementaux périodiques. La scolarité peut être poursuivie en milieu ordinaire, en l'absence de déficit intellectuel préexistant trop important, avec accompagnement d'un AESH, aménagements pédagogiques, réévalués de façon périodique. La fluctuation des symptômes cognitifs et comportementaux sera expliquée aux référents pédagogiques. L'orientation scolaire tenant compte des compétences et difficultés de l'enfant est capitale pour limiter les comportements-défis et permettre des apprentissages académiques et un gain d'autonomie en adéquation avec le développement.

4.6. Education thérapeutique et adaptation du mode de vie

L'éducation thérapeutique de l'enfant et des aidants (parents et proches) peut s'articuler autour de quatre axes :

- Epilepsie : conduite à tenir en présence de crises, administration des traitements, information sur les risques liés aux crises, protection des chutes, mesures environnementales, hygiène de vie.
- Traitements : objectifs des traitements, gestion des effets secondaires, suivi. En cas de corticothérapie orale : éducation autour des mesures diététiques strictes, et des traitements protecteurs.
- Sommeil : information sur l'hygiène de vie et de sommeil.
- Troubles cognitifs et comportementaux : information sur les troubles cognitifs et comportementaux et les mesures d'adaptation familiale et environnementale. L'information porte également sur les différents thérapeutes, ressources et structures disponibles, en lien avec l'assistante sociale. Il faut tenir compte également de la fatigabilité des enfants, et de la surcharge des familles, notamment dans l'organisation des prises en charge.

Comme souvent pour les pathologies rares, les parents sont détenteurs de l'information et impliqués dans la coordination des soins. Un document d'information sur la pathologie de l'enfant peut être proposé à la famille, à destination des thérapeutes, en complément des courriers médicaux. La recherche d'informations pertinentes sur internet ou sur les réseaux sociaux peut être accompagnée.

4.7. Recours aux associations de patients

Le recours aux associations de patients est systématiquement proposé, le choix devant en rester au patient. Les associations peuvent participer activement à l'éducation thérapeutique en informant, orientant, aidant, soutenant le patient et ses proches. Plusieurs associations de patients épileptiques existent en France et peuvent être sollicitées par la famille ou les professionnels. Compte tenu de l'existence de formes très variées de maladies épileptiques, la mise en contact de familles concernées par la même maladie épileptique peut être proposée, en sachant que le degré de handicap varie en fonction de l'étiologie sous-jacente. Il n'existe pas à ce jour d'association francophone de familles spécifiquement dédiée à l'EEPOCS.

5 Suivi

5.1. Professionnels impliqués

Ce sont les mêmes professionnels que ceux impliqués pour la prise en charge (cf 4.2)

Les professionnels de proximité assurent les suivis rééducatifs et thérapeutiques hebdomadaires et le suivi médical de proximité pour les soins somatiques ou neurologiques aigus.

L'équipe spécialisée référente, impliquée lors du diagnostic propose des réévaluations périodiques pour orienter le projet de prise en charge. Cette équipe de Centre de Référence ou de Compétence des Epilepsies Rares (CRéER) doit comporter: un neuropédiatre, un neurophysiologiste, un neuropsychologue (+/- orthophoniste), une assistante sociale, une diététicienne, et travailler en lien avec l'équipe de pédopsychiatrie.

5.2. Rythme et contenu des consultations neuropédiatriques

L'objectif du traitement est d'obtenir un arrêt des crises épileptiques, une amélioration du trouble cognitif et comportemental et une diminution des anomalies à l'EEG de sommeil. Le suivi se fera de façon rapprochée sur plusieurs années jusqu'à l'adolescence.

Calendrier des consultations

Ce calendrier est rythmé par la durée minimale nécessaire pour évaluer la tolérance et l'efficacité des adaptations médicamenteuses. Il doit être ajusté en fonction de l'évolution de l'enfant (espacé en cas de rémission, rapproché en cas de rechute) :

Exemple de calendrier : Diagnostic : J0 puis Réévaluations mensuelles (M1), puis trimestrielles (M3, M6), puis semestrielle (M6, M12, M18, ...)

Contenu des consultations

La consultation clinique comporte une anamnèse sur la fréquence des crises, la tolérance du traitement (croissance, TA), et surtout sur l'évolution cognitive et comportementale (avec examen des productions scolaires). L'examen clinique sera complet, à la recherche d'effets secondaires du traitement et des signes neurologiques focaux (hémiparésie, syndrome operculaire, myoclonies négatives...)

Cette consultation est couplée à un EEG de sommeil et une évaluation neuropsychologique, trimestrielle puis semestrielle. Une synthèse pluridisciplinaire sera réalisée, qui guidera l'adaptation du traitement pharmacologique et des prises en charge.

5.3. Examens complémentaires

5.3.1. Le suivi des EEG de sommeil

Le suivi doit comporter des EEG de sommeil avec polygraphie tels que décrit plus haut, afin d'apprécier l'efficacité tout au long du traitement tous les 1 à 6 mois en fonction de la situation clinique (exemple : à 1 mois puis au cours de la diminution du traitement et après l'arrêt). L'EEG de sommeil de suivi au long cours, après arrêt du traitement se fera à une fréquence de 1/ 6 mois à 1/ an en fonction de l'âge de l'enfant et du contexte clinique.

La réponse thérapeutique pourra être évaluée, avec le score d'activation (cf annexe 4).

Un EEG vidéo de longue durée est recommandé en cas d'apparition d'un nouveau type de crises, une pharmacorésistance ou en cas de remise en question du diagnostic.

5.3.2. Le suivi cognitif et comportemental

Les bilans neuropsychologiques, orthophonique, psychologiques initiaux seront renouvelés et comparés, en restant adaptés à l'évolution cognitive de l'enfant. Ce suivi contribue à la décision thérapeutique en permettant de suivre la dynamique d'évolution et d'alerter en cas d'aggravation ou de stagnation dans le développement cognitivo-comportemental. La fréquence du suivi dépend de plusieurs paramètres : l'âge de l'enfant, la sévérité du trouble, le changement thérapeutique (médicaments ...), les plaintes (aggravation etc...). Il est en moyenne semestriel. Ce suivi périodique permet également d'orienter le projet de prise en charge rééducative, toujours en lien avec les thérapeutes de proximité et permet une orientation du projet scolaire.

5.4. Evolution et pronostic

Il est important de distinguer le pronostic de l'épilepsie et le pronostic cognitif des patients.

-L'épilepsie est de bon pronostic. Les anomalies EEG de sommeil disparaissent à l'adolescence, et la plupart des patients sont libres de crises à l'âge adulte. Toutefois certains patients présentant une lésion cérébrale vont garder une autre forme d'épilepsie, le plus souvent focale, et pharmacosensible.

-Le pronostic cognitif est plus réservé. De nombreux patients gardent des séquelles allant du déficit intellectuel à des déficits plus sélectifs. Une récupération complète sans aucune séquelle cognitive est possible chez certains enfants.

Le pronostic cognitif à long terme dépend de nombreux facteurs qui coexistent souvent chez un même patient:

-la présence d'un TND préexistant au diagnostic d'EEPOCS. Dans ce cas, on ne peut pas s'attendre à une récupération complète à l'âge adulte. Le TND préexistant est fréquent dans les formes liées à une lésion cérébrale mais peut se voir également dans les formes génétiques avec IRM normale, comme celles liées à des variants du gène GRIN2A.

-la durée de l'EEPOCS (durée entre l'apparition du déficit neurologique acquis et la réponse au traitement). Plus celle-ci est longue, plus le risque de séquelles cognitives est élevé. Il importe donc de poser rapidement le diagnostic pour mettre en place dès que possible un traitement médicamenteux voire chirurgical adapté.

-le type de déficit neurologique acquis. Le risque de séquelle cognitive est beaucoup plus élevé dans les formes avec agnosie auditive globale ou avec détérioration intellectuelle globale par rapport aux formes avec déficit moteur ou comportemental isolé. Ces dernières se voient typiquement dans les formes idiopathiques et sont de meilleur pronostic.

-l'âge, inférieur à 4 ans, lors de l'apparition du déficit neurologique acquis.

-la qualité de la prise en charge non médicamenteuse, rééducative, adaptée aux troubles identifiés, et l'accompagnement scolaire, environnemental et familial.

5.5. Transition de la prise en charge

Chez certains patients avec EEPOCS structurelle, peut persister une épilepsie le plus souvent focale et pharmacosensible. Les modifications thérapeutiques durant la phase de rémission d'une EEPOCS doivent donc tenir compte du risque de l'évolution possible vers une épilepsie focale chez l'adulte, porteur d'une lésion cérébrale.

En dépit de la disparition des crises et des anomalies EEG au sommeil à l'adolescence, il persiste dans la plupart des cas des troubles cognitifs et comportementaux. Les formes non structurales sont de meilleur pronostic. Le degré de sévérité et le retentissement sur l'adaptation sociale et professionnelle sont variables. Une réévaluation neuropsychologique, de même qu'un contact avec une assistante sociale peuvent être nécessaires à l'adolescence pour préciser l'orientation de la prise en charge scolaire et médico-sociale. Un suivi global au long cours est souhaitable pour accompagner l'orientation vers la vie professionnelle. Un conseil génétique pour le patient adulte sera nécessaire en cas de variation génétique pathogène identifiée dans l'enfance.

La prise en charge à l'âge adulte devra donc être individualisée, tenant compte des aspects médico-sociaux, étiologiques, des handicaps résiduels, et du suivi neurologique d'une éventuelle épilepsie.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Anne de Saint Martin, Centre de référence des épilepsies rares (CReER) - CHU de Strasbourg., et le Pr Patrick Van Bogaert, Centre de compétence ER CHU d'Angers

En coordination méthodologique avec Mme Anne Hugon Chargée de Projets PNDS pour la filière DéfiScience.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Coordonnateurs rédacteurs:

Dr Anne de Saint Martin, Neuropédiatre

Centre de Référence des Epilepsies Rares (CReER) - CHU de Strasbourg - Hôpital de Hautepierre
- 1 Avenue Molière, 67098 Strasbourg

Courriel : anne.desaintmartin@chru-strasbourg.fr

Pr Patrick Van Bogaert Neuropédiatre

Centre de Compétences des Epilepsies Rares (CReER) - CHU d'Angers; 4 rue Larrey; 49933
Angers Cedex 9

Courriel : patrick.vanbogaert@chu-angers.fr

Groupe de travail multidisciplinaire (rédacteurs):

Dr Nathalie Villeneuve, neuropédiatre

Centre de Référence des Epilepsies Rares (CReER) – CHU de la Timone -264 rue Saint-Pierre
13385 MARSEILLE cedex 5

Courriel : nathalie.villeneuve@ap-hm.fr

Dr Anna Kaminska, neuropédiatre, neurophysiologiste

Centre de Référence des Epilepsies Rares, Unité de Neurophysiologie Clinique –Hôpital Necker
Enfants Malades-Université René Descartes-149 rue de Sèvres- 75015 Paris

Courriel : anna.kaminska@aphp.fr

Pr Gaetan Lesca, généticien

Service de génétique; CHU de Lyon- HCL - GH Est-Hôpital Femme Mère Enfant- 59 Boulevard
Pinel- 69677 BRON CEDEX;

Courriel : gaetan.lesca@chu-lyon.fr

Caroline Seegmuller, Lucille Schneider, neuropsychologues

Centre de Référence des Epilepsies Rares (CReER)-CHU de Strasbourg-Hôpital de Hautepierre 1
avenue Molière, 67098 Strasbourg

Courriel : lucille.schneider@chru-strasbourg.fr

Groupe de relecture

Dr C Hachon Le Camus, neuropédiatre,

Centre de Compétence Epilepsies Rares- CHU –Hôpital des Enfants-330 Av. de Grande Bretagne,
31300 Toulouse

Dr C Laroche, neuropédiatre,

Centre de Compétence Epilepsies Rares, CHU 2 Av. Martin Luther King, 87000 LIMOGES

Dr C Zix, neuropédiatre,

Hôpital Marie-Madeleine -2 Rue Thérèse, 57600 FORBACH

Dr C Bulteau, neuropédiatre,

Fondation Rothschild, 25-29 Rue Manin, 75019 PARIS

Dr A Lépine, neuropédiatre,

Centre de Référence des épilepsies rares (CReER) – CHU de la Timone -264 rue Saint-Pierre
13385 MARSEILLE cedex 5

V Laguitton, neuropsychologue

Centre de Référence des épilepsies rares (CReER) – CHU de la Timone -264 rue Saint-Pierre
13385 MARSEILLE cedex 5

Dr A Breynaert, pédiatre,

IME (imp et impro) et SESSAD de l' ARSEA- 89 Av. de Colmar, 67100 STRASBOURG

Dr N de Grissac, neurologue

ITEP Toul Ar C'Hoat- Rte de Toul ar C Hoat, 29150 CHATEAULIN

Dr S Roos-Bernard, médecin généraliste,
3 Rue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 67520 MARLENHEIM

Mmes C Richard et S Chouaki

Association Epilepsie-France - <http://www.epilepsie-france.com/>

Membres du groupe PNDS du centre de référence

Pr Rima Nabbout, Neuropédiatre

Centre de référence des épilepsies rares (CReER) - Hôpital Necker-Enfants Malades, Université Paris Descartes - 149 rue de Sèvres - 75015 Paris

Pr E Hirsch, neurologue épileptologue,

Centre de référence des épilepsies rares (CReER) - CHU de Strasbourg - Hôpital de Hautepierre - 1 Avenue Molière, 67098 Strasbourg

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Réunions présentiels et en visioconférence du groupe de rédaction les 28/02/2020, 21/05/2020, 30/11/2020, 03/02/2021, et différents échanges par mail.

Envoi par mail au groupe de relecture le 24/05/2021, intégration des modifications discutée avec le groupe de rédaction le 06/07/2021. Validation et envoi par mail de la dernière version le 24/09/2021.

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients

Coordonnées du Centre de référence coordonnateur

Centre de référence épilepsies rares (CReER)

Coordonnateur Pr Rima Nabbout-Tarantino

Service de Neurologie Pédiatrique - Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 rue de Sèvres - 75015 Paris Cedex 15

Secrétariat : secretariat.creer@nck.aphp.fr

Tél. 01 44 38 15 36 - Fax 01 71 19 64 87

Coordonnées des centres de référence constitutifs

Centre de référence des épilepsies rares (CReER)

APHM - Hôpital la Timone - Marseille

Adresse : 264 Rue Saint-Pierre, 13385 Marseille

Coordonnateur : Pr Fabrice Bartolomei

Courriel : fabrice.bartolomei@ap-hm.f

Centre de référence des épilepsies rares (CReER)

APHP - Hôpital Pitié-Salpêtrière-Charles Foix - Paris

Adresse : 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris

Coordonnateur : Pr Vincent Navarro

Courriel : vincent.navarro@aphp.fr

Centre de référence des épilepsies rares (CReER)

APHP - Hôpital Robert Debré - Paris

Adresse : 48 Bd Sérurier, 75019 Paris

Coordonnateur : Pr Stéphane Auvin

Courriel : Stephane.auvin@aphp.fr

Centre de référence des épilepsies rares (CReER)

CHU de Lyon HCL - GH Est - Hôpital Edouard Herriot

Adresse : 5, place d'Arsonval, 69437 Lyon

Coordonnateur : Pr Sylvain Rheims

Courriel : sylvain.rheims@chu-lyon.fr

Centre de référence des épilepsies rares (CReER)

CHRU de Lille

Adresse : 2, avenue Oscar Lambret, 59037 Lille

Coordonnateur : Pr Sylvie Nguyen The Tich

Courriel : sylvie.nguyenthetch@chru-lille.fr

Centre de référence des épilepsies rares (CReER)

CHU de Strasbourg - Hôpital de Hautepierre

Adresse : 1 Avenue Molière, 67200 Strasbourg

Coordonnateur : Dr Anne de Saint Martin

Courriel : anne.desaintmartin@chru-strasbourg.fr

Centre de référence des épilepsies rares (CReER)
CHU de Nancy – Hôpital Central
Adresse : 29 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 54035 Nancy
Coordonateur : Pr Louis Maillard
Courriel : l.maillard@chu-nancy.fr

Centres de compétence

Amiens	Nice	Ile de France :
Angers	Reims	
Bordeaux	Rennes	Kremlin Bicêtre
Brest	Toulouse	Paris Trousseau
Clermont-Ferrand	Tours	Paris Raymond Poincaré
Dijon	la Réunion	
Grenoble	la Martinique	
Limoges		

Associations nationales de patients

Epilepsie France-

Source Internet : <http://www.epilepsie-france.com/>

EFAPPE –

Source Internet : <https://efappe.epilepsies.fr/>

Informations complémentaires

ORPHANET - Source Internet : - <http://www.orpha.net>

Article tout public

Conduite à tenir en urgence

Critères diagnostiques

Focus Handicap

Revue de génétique clinique

Alliance maladies rares - Fédération d'associations de maladies rares

Source Internet : <http://www.alliance-maladies-rares.org>

Maladies Rares Info service – Plateforme d'appel et d'informations des maladies rares

Source Internet : <http://www.maladiesraresinfo.org/>

Téléphone : 01 56 53 81 36

Ligue Française Contre l'Epilepsie (LFCE)

Source Internet <https://www.epilepsie-info.fr/>

Annexe 3. Syndromes épileptiques : Diagnostic différentiel

Le syndrome de Lennox Gastaut (SLG) est une épilepsie qui débute entre l'âge de 3 et 10 ans. Elle associe différents types de crises épileptiques (des crises toniques axiales, des crises atoniques, des absences atypiques), des anomalies EEG (un ralentissement de l'activité de fond, des bouffées de pointes-ondes lentes diffuses à la veille et des bouffées de rythmes rapides autour de 10hz et polypointes lentes au sommeil). Parallèlement on observe un ralentissement du développement intellectuel associé à des troubles de la personnalité. Le SLG peut débiter chez un enfant dont le développement initial apparaît normal au début de l'épilepsie, chez un enfant ayant un trouble du neurodéveloppement ou chez un enfant ayant déjà une épilepsie antérieure avec ou sans intervalle libre. L'épilepsie est réfractaire et les crises persistent à l'âge adulte.

L'épilepsie à crises myoclonico-atoniques (ou syndrome de Doose) est une épilepsie généralisée qui débute entre 18 mois et 60 mois, avec un pic autour de 3 ans. Cette épilepsie est caractérisée par la présence de plusieurs types de crises : des crises généralisées tonico-cloniques, des crises myocloniques et myoclonico-astatiques responsables de chutes. Des crises fébriles peuvent précéder le tableau clinique. L'EEG est caractérisé par une activité de fond conservée, la présence de bouffées de pointes-ondes entre 2 et 4hz et la présence de bouffées de polypointes et pointes généralisées. Les crises sont très fréquentes et peuvent conduire à des états de mal myoclonico-astatiques. Le pronostic est globalement favorable sur le plan épileptologique et cognitif. Le pronostic est lié également à l'existence d'un trouble du neurodéveloppement antérieur à l'épilepsie, homogène ou non, voir discret.

L'épilepsie focale liée à l'âge à pointes centro-temporales dans une forme atypique (épilepsie partielle bénigne atypique décrite par Aicardi-Chevrie) est une épilepsie qui débute entre 18 mois et 6 ans caractérisée par la présence de crises à type de rupture de contact, de myoclonies négatives ou positives et d'éventuelles crises operculaires nocturnes de type EPCT. Les crises myocloniques et ruptures de contact surviennent par phase de plusieurs jours à plusieurs semaines. Les crises sont très fréquentes sur ces périodes et peuvent être pluriquotidiennes. Elles s'accompagnent souvent d'un déficit transitoire et fluctuant moteur ou langagier. Il n'y a pas de régression globale. L'EEG met en évidence des pointes biphasiques caractéristiques des pointes d'EPCT localisées dans les régions centrotemporales uni ou bilatérales, asynchrones, actives à la veille et très activées au sommeil, pouvant devenir continues. Lors des ruptures de contact, les anomalies à type de pointes ondes sont diffuses et peuvent prédominer dans les régions antérieures. Cette épilepsie survient chez des enfants sans trouble sévère du neurodéveloppement ou des enfants ayant une épilepsie partielle à pointes centro-temporales qui s'aggrave spontanément ou à l'occasion de changement thérapeutique. L'évolution est favorable sur le plan épileptologique et cognitif dans la majorité des cas.

Annexe 4 Figures EEG et scores de mesure d'activation

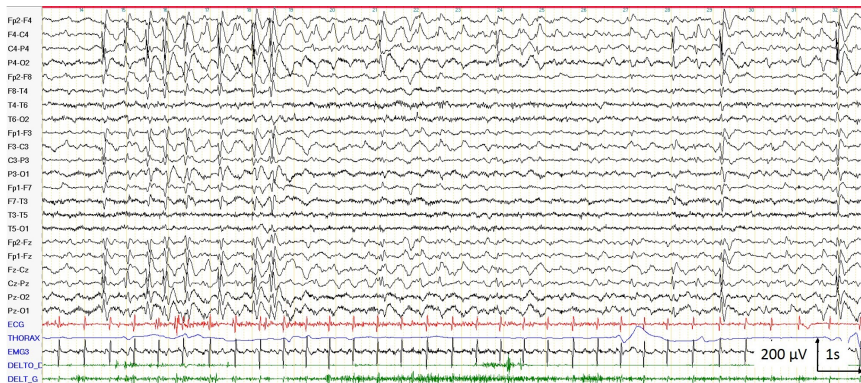


Figure 1 : Tracé EEG de veille au repos avec polygraphie (ECG, respiration et EMG de la nuque (EMG 3), deltoïde droit et gauche) chez une enfant de 8 ans. Activité de fond ralentie pour l'âge. Foyer d'ondes lentes et de pointes bi-phasiques de grande amplitude centro-pariétal droit. Les pointes sont isolées ou regroupées en courtes séquences et diffusent dans les régions homologues en controlatéral et au vertex.



Figure 2 : Tracé EEG de veille au repos (couchée) avec polygraphie (ECG, respiration et EMG de la nuque (EMG 3), deltoïde droit et gauche) chez une enfant de 8 ans. Pointes bi-phasiques de grande amplitude centro-pariétales droites, regroupées en bouffées ou en courtes séquences, diffusent dans les régions homologues en controlatéral et au vertex, sans manifestation motrice visible sur les EMG au repos.



Fig. 3 : Tracé EEG de sommeil léger avec polygraphie (ECG, respiration et EMG de la nuque (EMG 3), deltoïde droit et gauche) chez une enfant de 8 ans. Il n'y a pas de figures physiologiques du sommeil. Pointes bi-phasiques de grande amplitude, diffuses, synchrones et subcontinues à prédominance centro-pariétale droite. Cet aspect persiste pendant plus de 50 % du temps du sommeil lent.



Fig.4 : Tracé EEG de sommeil profond avec polygraphie (ECG, respiration et EMG de la nuque (EMG 3), deltoïde droit et gauche) chez une enfant de 8 ans. Pointes bi-phasiques de grande amplitude, diffuses à prédominance centro-pariétale droite. Cet aspect persiste pendant plus de 50 % du temps du sommeil lent.

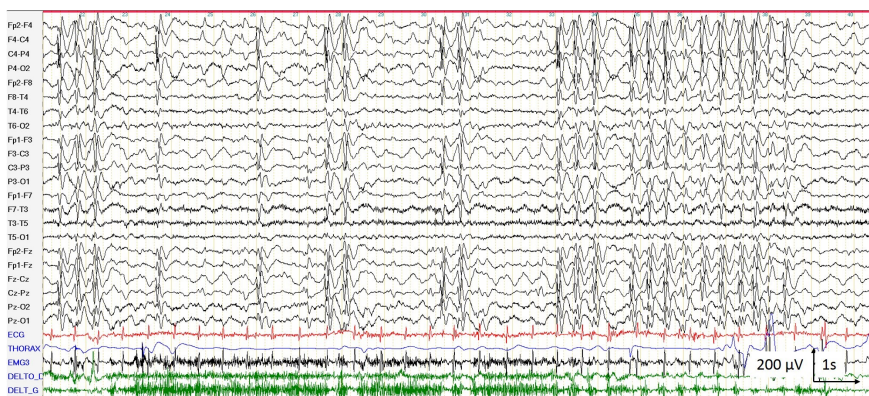
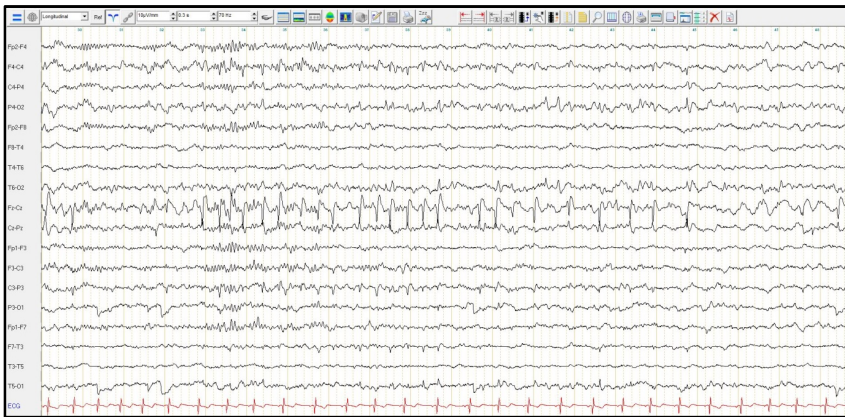


Fig. 5 : Tracé EEG de veille bras tendus et en position assise avec polygraphie (ECG, respiration et EMG de la nuque (EMG 3), deltoïde droit et gauche) chez une enfant de 8 ans. Pointes bi-phasiques de grande amplitude centro-pariétales droites, regroupées en bouffées ou en courtes séquences, diffusent dans les régions homologues en controlatéral et au vertex, s'accompagnant d'une atonie musculaire visible sur les EMG de la nuque et des muscles deltoïdes prédominant à gauche (myoclonie négative).

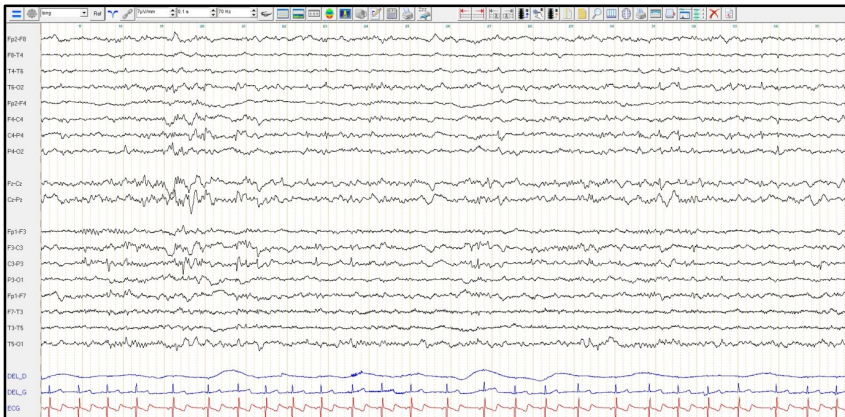


Fig. 6 : Tracé EEG de veille bras tendus et en position assise avec polygraphie (ECG, respiration et EMG de la nuque (EMG 3), deltoïde droit et gauche) chez une enfant de 8 ans. Séquence de pointes bi-phasiques de grande amplitude, diffuses, synchrones à prédominance centro-pariétale droite durant 15 s, s'accompagnant d'une perte incomplète de conscience et de pertes de tonus brèves et successives au niveau du tronc et des membres supérieurs, suivie chacune de rattrapages de l'activité musculaire, l'ensemble donne un aspect de chute en saccades ; correspondant à une absence atypique avec une composante atonique

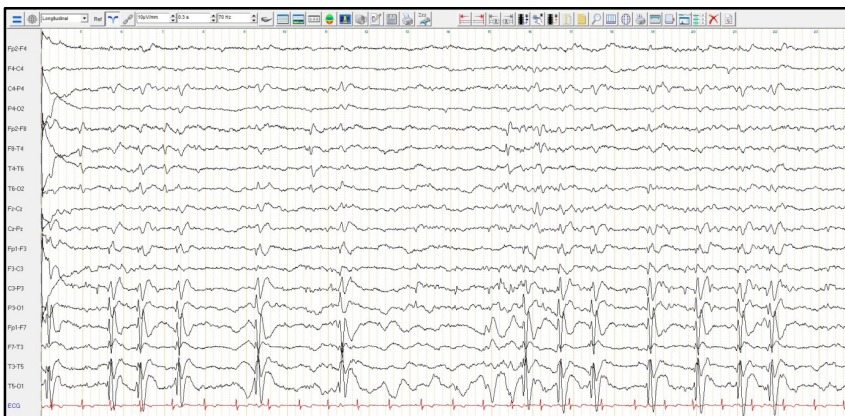
Score qualitatif d'activation à la veille : Grades EEG (d'après Aeby et al, Seizure 2021)



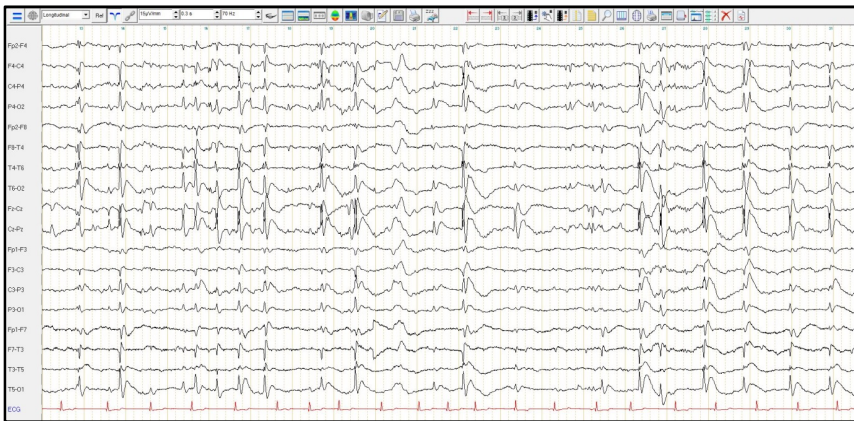
Grade 1 : foyer unique, diffusion minimale



Grade 2 : foyers multiples, diffusion minime



Grade 3 : foyers unique ou multiples, diffusion d'au moins un à un hémisphère



Grade 4 : foyers uniques ou multiples, diffusion d'au moins un aux 2 hémisphères

Annexe 5 : Exemples de protocoles de corticothérapie

Les différents schémas de corticothérapie dans l'EPOCS n'ont pas fait l'objet d'études contrôlées et relèvent d'avis d'experts et d'habitudes thérapeutiques.

Les corticoïdes sont utilisés en association aux traitements anti-épileptiques ou plus rarement seuls.

En l'absence d'efficacité sur l'un au moins des facteurs (fréquence des crises, abondance des anomalies paroxystiques à l'EEG –utilisation éventuelle des scores- et évolution neurodéveloppementale : récupération d'un trouble acquis) au bout de 3 mois, il n'y a pas d'intérêt à les poursuivre de les corticoïdes de manière prolongée.

Avant toute corticothérapie, il convient de vérifier le calendrier vaccinal, le risque d'exposition à la tuberculose et un dosage de quantiféron, recherche de foyers infectieux, fournir à la famille et à l'enfant les explications concernant le régime sans sel par une consultation avec une diététicienne qui pourra fournir les explications nécessaires, ainsi que les modalités de surveillance. Le suivi par la diététicienne peut être proposé à la famille et l'enfant pour faciliter l'adhésion aux contraintes du régime et limiter les effets secondaires. Sous corticothérapie, un suivi de la croissance staturo pondérale, de la tension artérielle, et ophtalmologique est indispensable. Un traitement vitamino-calcique, avec surveillance biologique est nécessaire à forte posologie, et une protection gastrique doit être mise en place.

Exemples de schémas thérapeutiques :

Hydrocortisone : durée prévisionnelle de traitement 18 mois

Schéma thérapeutique avec une première phase de 3 mois : 5 mg/kg/j pendant 1 mois, puis 4 mg/kg/j pendant 1 mois, puis 3 mg/kg/j pendant 1 mois puis 2 mg/kg/j pendant 9 mois, puis décroissance sur 3 mois.

Solupred (prednisolone) : durée prévisionnelle de traitement 18 mois

Schéma thérapeutique : 2 mg/kg/j (max 60mg/j) pendant 4 à 6 semaines puis décroissance lente jusqu'à 1 mg/kg/j en 3 à 6 mois.

Bolus de méthylprednisolone : durée prévisionnelle de traitement 6 mois

20mg/kg/j pendant 3 jours tous les mois pendant 6 mois.

Actuellement, il n'y a pas de supériorité démontrée d'un schéma thérapeutique sur un autre.

Dans tous les cas, surveillance tous les mois pendant les 3 premiers mois puis tous les 3 mois :

- Fréquence des crises
- EEG de veille et de sieste : évaluation de l'abondance des anomalies paroxystiques en terme et de leur type et localisation, dont la fréquence est fonction de la réponse au traitement et de l'évolution clinique.
- Clinique, poids, taille TA, biologie
- Evaluation neuropsychologique à 3 mois puis tous les 6 à 12 mois permettant d'apprécier l'évolution des troubles.
- Evaluation psychiatrique si nécessaire, sommeil, alimentation.

L'arrêt des corticoïdes passe par une phase de décroissance lente jusqu'à une dose substitutive qui doit être gardée pendant au moins 3 mois. La reprise de la fonction surrénalienne doit être vérifiée par un dosage du cortisol à jeun, et éventuellement par un test à l'ACTH, avant arrêt complet du traitement.

