

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Epilepsies Néonatales

Centre de Référence Epilepsies Rares

Novembre 2022

Synthèse à destination du médecin traitant

Caractéristiques de la maladie

L'épilepsie est une maladie neurologique chronique, qui se manifeste par des crises d'épilepsie dites spontanées, non causées par un événement aigu. On parle d'épilepsie néonatale lorsque toutes les causes de crise en lien avec un événement aigu (vasculaire-ischémique, métabolique, infectieux-inflammatoire, traumatique) ont été écartées par un bilan qui est toujours urgent. Les épilepsies néonatales débutent dans les 28 premiers jours de vie, pendant la période néonatale. Leur survenue précoce est associée à un certain nombre de caractéristiques, qui justifient de les distinguer des épilepsies qui débutent plus tardivement : i) La plupart des crises d'épilepsie qui surviennent dans cette période relèvent d'une cause occasionnelle urgente et justifient donc une hospitalisation en urgence pour réalisation d'un bilan; ii) Des maladies innées du métabolisme peuvent débuter par des crises d'épilepsie précoces et doivent être recherchées car elles peuvent nécessiter un traitement spécifique parfois urgent, iii) Le jeune âge des enfants les rend particulièrement vulnérables face aux crises et aux traitements administrés; iv) Le diagnostic du syndrome et/ou le diagnostic étiologique sont rarement immédiats, rendant le pronostic souvent incertain et la prise en charge initiale complexe.

Le diagnostic d'épilepsie néonatale est posé une fois que l'ensemble des causes occasionnelles de crise d'épilepsie est écarté. Ces causes occasionnelles sont responsables de près de 3/4 des convulsions en période néonatale avec notamment la survenue d'un AVC néonatal, d'une infection du système nerveux central, d'un trouble ionique ou glycémique ou d'une encéphalopathie anoxo-ischémique. Au final, une crise d'épilepsie survenant en période néonatale sera le premier symptôme d'une épilepsie débutante dans 15 à 20% des cas. Cinq pour cent environ des crises d'épilepsie néonatale ont pour étiologie une maladie métabolique ou une épilepsie vitamino-sensible. La moitié des épilepsies néonatales est liée à une anomalie de la structure cérébrale, acquise ou innée. Le diagnostic est posé grâce à l'IRM cérébrale, qui doit être prescrite précocement. L'autre moitié est liée à une épilepsie présumée d'origine génétique sans anomalie de la structure cérébrale décelable permettant d'expliquer la symptomatologie. Le diagnostic étiologique est posé grâce à différentes analyses génétiques, parfois orientées par des marqueurs biochimiques. Les formes les plus sévères de ces épilepsies néonatales non expliquées par une origine

structurelle ni par une erreur innée du métabolisme sont actuellement intégrées dans la classification internationale de l'épilepsie de 2017, au groupe des « encéphalopathies développementales et épileptiques » (EDE). Les EDE se caractérisent par une épilepsie sévère et rebelle dans un contexte d'encéphalopathie responsable d'un trouble du neurodéveloppement et d'un handicap. Compte-tenu de l'âge des patients, il est toujours très difficile de mesurer l'impact négatif de l'épilepsie (crises, anomalies EEG, traitement...) sur le neurodéveloppement. Il est actuellement reconnu que le trouble du neurodéveloppement est essentiellement lié à l'étiologie sous-jacente et à son expression précoce, et qu'il est aggravé par le processus épileptique. Ces situations cliniques sévères ont été décrites dans les années 60 sous d'autres termes : encéphalopathies épileptiques infantiles précoces et Épilepsie myoclonique précoce (Cf encadré ci-dessous). Les progrès des imageries cérébrales, des techniques de monitoring EEG couplées à la vidéo, et surtout de la génétique moléculaire, ont accompagné une nouvelle réflexion pour classer ces épilepsies. Cette classification est basée essentiellement sur leur cause.

Parmi les EDE, 3 syndromes pouvant débuter en période néonatale ont été particulièrement étudiés :

- 1. Le syndrome d'Ohtahara (SO)** se caractérise par la survenue de crises toniques associées dans un tiers des cas à d'autres types de crises. Le tracé EEG de type « suppression-burst » (SB) est retrouvé de manière continue indépendamment du cycle de veille et de sommeil. Il est souvent d'origine structurelle (hémimégalencéphalie, lésion hypoxique, dysplasie corticale étendue...). Dans la moitié des cas, l'IRM cérébrale ne retrouve pas d'anomalie expliquant l'épilepsie, et des causes génétiques doivent être recherchées. Le SO peut évoluer dans le temps vers un tracé hypsarythmique avec apparition de spasmes épileptiques puis plus tard vers le syndrome de Lennox Gastaut qui est une expression plus tardive d'une même encéphalopathie épileptique.
- 2. L'encéphalopathie myoclonique précoce (EMP)** se distingue du SO par la présence plus fréquente de myoclonies erratiques, associées dans 80% des cas à d'autres types de crises. Le tracé électroencéphalographique à type de suppression burst n'est ici pas continu et se retrouve volontiers plus souvent durant le sommeil. Une part importante des patients avec EMP présentent une

erreur innée du métabolisme. L'hyperglycinémie sans cétose en est la cause la plus fréquente.

Ces 2 syndromes sont parfois difficiles à distinguer l'un de l'autre, et la nouvelle classification de l'ILAE propose de les regrouper sous le terme d'encéphalopathie développementale avec épilepsie infantile-précoce avec suppression-burst.

3. L'épilepsie avec crises partielles migrantes.

L'épilepsie peut débuter dès la période néonatale mais ce n'est pas toujours le cas. Il s'agit initialement de crises focales motrices, à type de secousses pouvant impliquer la face, associées à des crises non motrices. L'EEG initial est normal entre les crises. La fréquence des crises s'intensifie rapidement, et les crises deviennent plus prolongées, et multifocales. Pendant cette période qui survient généralement vers 3 mois, il n'y a quasiment pas de période sans crise.

Les EDE dont la description ne correspond à aucun de ces 3 syndromes sont les plus nombreuses et sont classées selon leur cause génétique, lorsque celle-ci est reconnue. Une dizaine de gènes représentent la moitié environ des causes connues. Leur phénotype sera détaillé. L'autre moitié correspond à des gènes dont l'implication est beaucoup plus rare, ou à des formes qui restent sans diagnostic étiologique (environ 30% des cas.)

Diagnostic

Le diagnostic positif d'une épilepsie néonatale doit prendre en compte les particularités et les difficultés de la présentation clinique dans cette tranche d'âge.

Durant le 1er mois, la constatation d'un examen neurologique anormal doit faire activement rechercher des crises d'épilepsie : postures toniques, secousses d'un membre, apnées, modification de la coloration.... La moindre suspicion de crises d'épilepsie avant 1 mois, nécessite un avis spécialisé et doit faire pratiquer un monitoring EEG (EEG de 3 heures au moins). C'est l'EEG qui permet de confirmer la nature épileptique d'un phénomène paroxystique, et qui permet d'orienter la prise en charge initiale.

Une fois des causes occasionnelles éliminées, un autre enjeu est celui de la démarche étiologique qui se fait par étapes.

i) Un bilan de première ligne comprend :

- Une IRM cérébrale avec spectroscopie permettra la détection des anomalies structurelles et éventuellement métaboliques. On est particulièrement attentif à une épilepsie précoce révélant une malformation focale qui peut avoir une sensibilité particulière au Vigabatrin, et s'orienter vers une discussion chirurgicale.
- Un bilan métabolique devra également être réalisé avec en urgence une gazométrie avec lactates, une bandelette urinaire à la recherche de corps cétoniques, une glycémie et une ammoniémie à la recherche d'une erreur innée du métabolisme. Un avis spécialisé devra être demandé en urgence en cas d'anomalie et une alimentation sans protéine instaurée jusqu'à élimination d'une maladie d'intoxication.

ii) Bilan de deuxième ligne :

En l'absence d'anomalie, le bilan étiologique se poursuit en recherchant en priorité les causes curables, particulièrement les épilepsies pour lesquelles un traitement spécifiques est nécessaire : épilepsies vitamino-sensibles (pyridoxino-dépendante, déficit en pyridoxal phosphate, déficit en Biotinidase/Holocarboxylase synthétase), déficit en Glut1. Sur le plan biochimique. Dans l'hypothèse d'une épilepsie vitamino-sensible, la réalisation d'un test thérapeutique par administration de vitamine B6, de phosphate de pyridoxal et d'acide folinique est systématique. Le dosage de l'acide pipécolique (élevé dans le sérum), et du 5-Alpha Aminoadipique Semi Aldéhyde (5-AASA) (élevé dans les urines) peut donner des arguments supplémentaires pour évoquer une épilepsie pyridoxino-dépendante. De même, la recherche d'un pic l'acide vanyl-lactique dans la chromatographie des acides organiques urinaires peut orienter vers une épilepsie sensible au phosphate de pyridoxal. Le dosage de l'activité biotinidase dans le sang permet de rechercher un déficit en biotinidase. Des anomalies de la CAO_u et du profil des acylcarnitines orientent vers le déficit en holocarboxylase synthétase, autre forme d'épilepsie sensible à la biotine.

Ces maladies sont également accessibles à un diagnostic génétique.

Le diagnostic de ces maladies vitamino-sensibles n'est pas toujours facile ni immédiat (sensibilité et spécificité des tests biochimiques imparfaites, délai des résultats génétiques). Dans l'hypothèse d'une épilepsie vitamino-sensible, la réalisation d'un test thérapeutique par administration de vitamine B6 dans un premier temps, puis de phosphate de pyridoxal, d'acide folinique et de Biotine est

systématique, devant toute épilepsie néonatale sans étiologie, résistant à un ou deux traitements antiépileptiques de première intention. Enfin on recherchera une hyperglycinémie sans cétose, en dosant la glycine (Chromatographie des acides aminés), dans le sang, les urines, le LCR, et un déficit en sulfite oxydase (Chromatographie des acides aminés urinaires évocatrice, si disponible Sulfitest®, parfois hypouricémie si déficit en cofacteur molybdène, entraînant un déficit en sulfite oxydase associé à un déficit en xanthine oxydase). Le dosage de la glycorachie sur le PL permettra aussi d'éliminer une rare forme de déficit en Glut1 de révélation néonatale.

Lorsque ce bilan ne permet pas de faire un diagnostic (crise d'épilepsie occasionnelle, révélant une maladie métabolique ou une épilepsie vitamino-sensible, épilepsie de cause structurale), le diagnostic d'encéphalopathie épileptique et développementale néonatale-infantile précoce est fortement suspecté.

Une étude génétique des gènes responsables d'EDE sera réalisée, le plus souvent par séquençage haut débit ciblé (analyse de panel de gènes d'épilepsies monogéniques ou PAGEM) ou global (séquençage d'exome ou du génome).

Prise en charge

Elle relève de services experts dans l'épilepsie de l'enfant.

Soins initiaux :

La situation nécessite une hospitalisation en service de réanimation néonatale, de néonatalogie ou de neuropédiatrie. Le bilan étiologique est urgent, il est mené en même temps que le traitement symptomatique des crises d'épilepsie.

Suivi :

Lorsque le bilan a confirmé le diagnostic d'épilepsie néonatale, les soins comprennent :

- l'explication du diagnostic aux parents et proches, l'établissement des objectifs de soin, et la mise en place du suivi médical. L'étape initiale d'incertitude diagnostique et d'attente des résultats d'examen, et l'étape plus tardive de prise

de conscience du trouble du neurodéveloppement confirmé sont particulièrement à accompagner.

- Le traitement des crises d'épilepsie.
- La prise en charge des comorbidités qui s'expriment parfois très précocement (digestives, respiratoires, orthopédiques)
- La mise en place d'une rééducation avec prise en compte de l'aspect socio-familial

L'intensité du trouble du neurodéveloppement (souvent sévère) et de l'épilepsie (souvent pharmaco-résistante) rendent souvent nécessaire une hospitalisation prolongée suivie de consultations très régulières la première année. C'est le suivi qui permettra de poser un diagnostic de syndrome, et le diagnostic étiologique. Ce suivi est émaillé de nombreuses consultations non programmées.

Plus tard, une prise en charge globale, pluridisciplinaire du polyhandicap fréquent (respiratoire, nutritionnelle et neuro orthopédique) sera mise en place précocement.

Rôle du médecin généraliste

- Savoir reconnaître les symptômes pouvant faire suspecter une épilepsie dans cette tranche d'âge, et Adresser le nourrisson vers un service de neurologie pédiatrique pour la confirmation du diagnostic et sa prise en charge globale
- Veiller à ce que le suivi du patient soit réalisé par une équipe multidisciplinaire assurant une prise en charge globale du patient polyhandicapé et connaissant les spécificités de l'épilepsie sévère et précoce de type épilepsie néonatale et EDE, selon les recommandations du PNDS.
- Assurer la surveillance des complications de la maladie ou l'apparition d'effets secondaires liés aux traitements en coordination avec les équipes référentes.
- Assurer le suivi habituellement recommandé chez tous les patients.

Informations complémentaires et contacts utiles

Orphanet :

- EEIPSB

https://www.orpha.net/consor/cgibin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=1934

- EMP https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=1935

Coordonnées des centres de référence et des centres de compétences

Promoteur du PNDS - Centre de référence constitutif des épilepsies rares

Médecin coordonateur : Pr Mathieu Milh, Centre de référence des épilepsies rares

AP-HM, Hôpital La Timone, 278 rue Saint Pierre 13005 Marseille

Tel : 04 91 38 55 80

Contact : mathieu.milh@ap-hm.fr

Centre de référence coordonateur des épilepsies rares

Médecin coordonateur : Pr Rima Nabbout-Tarantino, Centre de référence des épilepsies rares

CHU Paris, Hôpital Necker - Enfants malades, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris

Tel : 01 44 38 15 36

Contact : rima.nabbout@aphp.fr

Centres de référence constitutifs des épilepsies rares

CR constitutif	APHM Marseille	Pr Fabrice Bartolomei
CR constitutif	APHP Pitié Salpêtrière, Paris	Pr Vincent
Navarro		
CR constitutif	APHP Robert-Debré, Paris	Pr Stéphane Auvin
CR constitutif	CHR Lille	Pr Sylvie Nguyen The
Tich		
CR constitutif	CHU Nancy	Pr Louis Maillard
CR constitutif	CHU Strasbourg	Dr Anne de Saint-Martin
CR constitutif	HCL Lyon	Pr Sylvain Rheims

Centres de compétence des épilepsies rares

Centre compétence APHP Kremlin-Bicêtre, Paris	Dr Hélène
Maurey	
Centre compétence APHP Raymond Poincare, Paris	Dr Jean-Marc Pinard
Centre compétence APHP Trousseau, Paris	Dr Diane Doummar
Centre compétence CHU Amiens	Pr Patrick Berquin
Centre compétence CHU Angers	Pr Patrick Van Bogaert
Centre compétence CHU Besançon	Dr Daniel Amsallem

Centre compétence CHU Bordeaux Pedespan	Dr Jean-Michel
Centre compétence CHU Clermont-Ferrand Rosenberg	Dr Sarah Dominique
Centre compétence CHU Dijon Martin	Dr Martine Lemesle
Centre compétence CHU Grenoble Centre compétence CHU Limoges Laroche	Dr Laurent Vercueil Dr Cécile
Centre compétence CHU Martinique	Dr Henri Bataille
Centre compétence CHU Nice	Pr Pierre Thomas
Centre compétence CHU Reims Lyver	Dr Mélanie Jennesson-
Centre compétence CHU Rennes Centre compétence CHU Réunion Gradel	Dr Silvia Napuri Dr Antoine
Centre compétence CHU Saint-Etienne Centre compétence CHU Toulouse Hachon-Le Camus	Dr Laure Mazzola Dr Caroline
Centre compétence CHRU Brest Centre compétence CHRU Tours Castelnau	Dr Jérémie Lefranc Pr Pierre Thomas-

DéfiScience - Filière nationale de santé maladies rares du développement cérébral et déficience intellectuelle

Animateur : Pr Vincent Des Portes
Tél : 04 27 85 54 58
Contact : ghe.defiscience@chu-lyon.fr
Site : <http://www.defiscience.fr/filiere/>

Associations de patients

CDKL5 alliance francophone <http://cdkl5.fr>
Fondation Française pour la Recherche sur l'Épilepsie <http://www.fondation-epilepsie.fr>
Épilepsie France <http://www.epilepsie-france.com>
AdéTire - A Tire d'Aile - Soutien moral et financier aux familles touchées par une maladie héréditaire du métabolisme <https://www.facebook.com/adetire.timone>
Association les maux d'enfants lesmauxdenfants@orange.fr

Association les enfants du jardin <http://www.lesenfantsdujardin.fr>

Association KCNQ2-France : <https://kcnq2francedev.monsite-orange.fr/>

Association STXBP1-France : <https://www.stxbp1france.com/>