

## FICHE D'INFORMATION SITE LFCE

### **SAVOIR IDENTIFIER LES EPILEPSIES**

Epilepsie à paroxysmes rolandiques et

Encéphalopathie avec Pointes-Ondes Continues du Sommeil

Anne de Saint-Martin, Gaëtan Lesca

Epilepsie à paroxysmes rolandiques et encéphalopathie avec pointes-ondes continues du sommeil représentent deux entités pathologiques de fréquence et de sévérité différentes mais présentant quelques caractéristiques électrocliniques communes.

#### EPILEPSIE A PAROXYSMES ROLANDIQUES, OU A POINTES CENTRO-TEMPORALES

##### **Forme typique, simple**

L'épilepsie à paroxysmes rolandiques ou épilepsie à pointes centro-temporales est une épilepsie fréquente de l'enfant âgé de 3 à 13 ans (15%), dont l'évolution est spontanément favorable à l'adolescence. Cette épilepsie, dite « bénigne » ou liée à l'âge, survient chez un enfant le plus souvent sans antécédent neurologique personnel. Il existe souvent un contexte familial.

Cette épilepsie se caractérise par l'apparition de crises focales de la région operculaire, avec déviation de la commissure labiale, clonies péribuccales unilatérales, s'étendant parfois au membre supérieur, et inférieur, plus rarement généralisée, survenant à l'endormissement ou au réveil. Les crises diurnes sont très rares. Ces crises focales sensitivo-motrices de durée habituellement brève sont souvent suivies d'une anarthrie, avec bavage transitoire, parfois d'un déficit d'un membre supérieur, et sont bien décrites par l'enfant. Dans 70% des cas leur fréquence n'excède pas une à deux par an.

L'EEG est caractéristique et permet de faire un diagnostic rapide, lorsqu'il est réalisé à l'état de veille et de sommeil. Il montre un rythme de fond normal sur lequel se greffent des pointes diphasiques dans les régions centro-temporales, activées au sommeil, parfois bilatérales, asynchrones. L'imagerie cérébrale est le plus souvent normale, bien qu'aient été décrites des formes avec kyste arachnoïdien, ou avec lésions cérébrales précoces (1).

## **Forme active, et forme atypique**

Dans 20% des cas, l'épilepsie peut être plus active, avec crises fréquentes. Elle est parfois associée à une déficience légère, ou des troubles sévères du langage oral préexistants, ou parfois des lésions cérébrales précoces. L'EEG retrouve des pointes diphasiques intercritiques plus fréquentes, bilatérales asynchrones, très activées au sommeil, parfois associées à un ou plusieurs foyers d'ondes lentes.

Plus rarement, l'épilepsie partielle atypique bénigne est caractérisée par l'apparition de crises diurnes avec myoclonies négatives (atonie brusque d'un membre supérieur), ou à type d'absences atypiques avec chutes, parfois des clonies péri-buccales intermittentes, et des crises focales nocturnes rares. L'EEG montre alors des pointes-ondes de grande amplitude, bisynchrones, « pseudo-généralisées » à la veille, associées à un ou plusieurs foyers d'ondes lentes, et une forte activation des pointes-ondes au sommeil avec un caractère rythmique subcontinu (2,3).

Ces formes très actives, et atypiques, sont très souvent associées à des modifications comportementales avec hyperactivité, déficit d'attention, voire des déficits cognitifs acquis transitoires (4). Elles peuvent dans de rares cas évoluer vers une encéphalopathie épileptique avec pointes-ondes continues du sommeil lent (EPOCS).

Quel que soit le degré de sévérité de cette épilepsie, la guérison survient toujours avec arrêt des crises avant la fin de l'adolescence, parfois même avant l'âge de 10 ans. Des troubles cognitifs peuvent persister, notamment lorsqu'ils préexistaient à l'épilepsie (comorbidité).

## **ENCEPHALOPATHIE EPILEPTIQUE AVEC POINTE-ONDES CONTINUES DU SOMMEIL LENT (EPOCS) (y compris le SYNDROME DE LANDAU-KLEFFNER)**

Cette épilepsie rare débute chez l'enfant âgé de 3 ans à 8 ans, dans des contextes neurologique ou génétique différents.

Son évolution est spontanément favorable à l'adolescence sur le plan des crises et des anomalies EEG, mais des séquelles cognitives et comportementales peuvent persister.

## **Description**

Il s'agit d'une « encéphalopathie épileptique », caractérisée par l'association de troubles cognitifs et comportementaux acquis, de crises épileptiques rares, majoritairement nocturnes, et d'anomalies EEG très abondantes au sommeil, (initialement qualifiées d' « état de mal électrique du sommeil lent »).

Les symptômes cliniques prédominants consistent essentiellement en une régression cognitive et/ou comportementale d'installation plus ou moins rapide. En fonction de la forme clinique, l'entourage peut noter l'apparition d'une perte du langage avec perte de la reconnaissance des sons familiers (syndrome de Landau-Kleffner), ou un déficit de la motricité buccale avec troubles articulatoires et bavage, une moins bonne réalisation des gestes complexes, une sous-utilisation d'un membre supérieur, une régression de l'orientation spatiale, un déficit des fonctions frontales, des difficultés graphomotrices, une absence d'entrée dans les apprentissages scolaires. Le plus souvent apparaissent également des troubles du comportement, parfois au premier plan, avec hyperactivité majeure, déficit attentionnel, désinhibition, agressivité, persévérations, plus rarement des troubles de l'interaction sociale avec traits autistiques, à l'origine d'errances diagnostiques. Des troubles du sommeil sont également fréquents (des crises nocturnes infracliniques étant possibles).

Les crises épileptiques sont rares et peuvent ne pas être présentes lors du diagnostic. Il s'agit de crises focales motrices, parfois secondairement généralisées, survenant en début ou en fin de nuit. Dans certains cas sont observées des crises diurnes brèves à type d'absence atypique, avec atonie brusque de la nuque et du tronc et chutes à l'emporte pièce, parfois des myoclonies négatives d'un bras (atonie brusque), parfois des clonies palpébrales ou péri-buccales intermittentes.

L'EEG de sommeil est caractérisé par la présence de pointes-ondes de grande amplitude, bilatérales, synchrones, prenant un caractère subcontinu ou continu (classiquement supérieur à 85% du sommeil lent) (POCS). On note alors la disparition du rythme de fond et de l'organisation physiologique du sommeil. Ces anomalies peuvent persister mais de façon fractionnée à la veille, souvent associées à des pointes-ondes multifocales, et à un ou plusieurs foyers d'ondes lentes sous-jacents. L'enregistrement video-EEG de veille permet de confirmer le caractère critique des chutes, des ruptures de contact, concomitantes de décharges de pointes-ondes amples, bilatérales synchrones. La fréquence des ruptures de contact, peu symptomatiques, contemporaines de multiples décharges à la veille, est souvent sous-estimée par l'entourage.

Il faut bien noter qu'une activation majeure de pointes-ondes au sommeil, avec un pattern EEG similaire, peut être observée de façon transitoire au cours d'une épilepsie à paroxysme rolandique atypique, ou au cours d'une épilepsie partielle structurale. Pour affirmer le diagnostic d'encéphalopathie épileptique avec POCS, ces anomalies doivent être observées sur plusieurs EEG de sommeil, et être associées à une régression cognitive documentée. Classiquement ces pointes-ondes occupent plus de 85% du sommeil lent, mais peuvent être parfois subcontinues et occuper 50% du sommeil lent (5).

Cette épilepsie peut survenir dans un contexte « idiopathique », sans retard de développement préalable, faisant parfois suite à une épilepsie à pointes centro-temporales « atypique » ou bien dans un contexte de retard psychomoteur pré-existant. Enfin, elle peut apparaître en contexte de lésion cérébrale acquise en période néonatale (AVC, leucomalacie) ou de malformation cérébrale anténatale (polymicrogyrie...), avec forte prévalence de lésions thalamiques. Pour ces formes « symptomatiques », avec retard de développement préalable et déficit moteur, la survenue de l'épilepsie va aggraver le pronostic cognitif et moteur de l'enfant.

Le syndrome de Landau-Kleffner constitue une forme rare, très particulière de l'encéphalopathie épileptique avec pointes-ondes continues du sommeil. Il apparaît chez un enfant au développement initial normal, avec parfois léger retard de langage, et se caractérise par une perte progressive complète du langage (aphasie acquise), avec perte de la compréhension et de la reconnaissance des sons familiers (agnosie auditive, ou « surdité verbale »), contrastant avec une bonne compréhension contextuelle et des compétences non verbales normales. Un trouble du comportement réactionnel est fréquemment associé. Les crises épileptiques sont très rares. Le foyer épileptique est bitemporal, prenant un caractère subcontinu au sommeil.

## **Physiopathologie**

La physiopathologie de cette encéphalopathie épileptique reste hypothétique. L'apparition de troubles cognitifs et comportementaux semble corrélée à la présence de décharges épileptiques bilatérales continues au sommeil, avec disparition de l'activité physiologique du sommeil. L'altération de l'homéostasie synaptique au sommeil entraînerait une régression cognitive, au cours d'une période clef de la maturation cérébrale. Des études en imagerie fonctionnelle montrent une corrélation entre la localisation des déficits neuropsychologiques observés et des anomalies métaboliques cérébrales focales, mais montrent également des anomalies métaboliques à distance du foyer épileptique, pendant la phase active de la maladie. L'activation excessive et la diffusion des pointes-ondes intercritiques rythmiques au sommeil lent, semblent secondaires à une altération des circuits thalamo-corticaux, survenant au cours d'une période de maturation cérébrale avec forte connectivité avec les aires associatives (5).

## **Pronostic**

Il y a disparition de l'activité de POCS dans tous les cas, et une disparition des crises dans la majeure partie des cas. Il peut persister de rares crises partielles chez les adolescents atteints de lésion cérébrale sous-jacente. Si le pronostic de l'épilepsie

est classiquement bon, celle-ci disparaissant à l'adolescence, en revanche l'évolution de la cognition, du langage et du comportement est très variable et imprévisible.

Le pronostic développemental est conditionné par la durée de la phase active de la maladie, la précocité du diagnostic et de la prise en charge de l'enfant. Il va dépendre également de l'existence d'un retard de développement préexistant ou de lésions cérébrales associées. Une progression des compétences intellectuelles, des capacités d'adaptation, et du comportement, est le plus souvent observée lorsque l'épilepsie est contrôlée. Il est important de renforcer la prise en charge rééducative durant cette période. Néanmoins, des difficultés cognitives résiduelles et un retard mental peuvent persister à l'âge adulte (6).

## PREDISPOSITION GENETIQUE DANS LES EPR ET LES EPOCS

Le caractère familial est important dans les EPR mais il ne s'agit pas, le plus souvent, d'une hérédité de type monogénique mais probablement plutôt multifactorielle. Plusieurs travaux récents ont suggéré l'implication de certains gènes ou de microremaniements chromosomiques dans la susceptibilité aux EPR (7,8,9).

Dans le cas des EPOCS, au contraire, les récurrences familiales sont très rares. Comme nous l'avons vu précédemment, les EPOCS peuvent survenir dans un contexte de lésion cérébrale précoce mais la mise en évidence de microremaniements chromosomiques chez certains patients porteurs d'EPOCS est en faveur de l'implication de facteurs génétiques, probablement hétérogènes (10).

L'avancée la plus importante a été la mise en évidence récente, par plusieurs consortiums internationaux, de mutations du gène *GRIN2A*, codant pour la sous-unité GLUN2A du récepteur au glutamate de type NMDA chez des patients (et en particulier des formes familiales) présentant une épilepsie focale avec activation importante au sommeil associée à des troubles cognitifs prédominant au niveau du langage (11,12,13). L'identification des mutations de *GRIN2A* a donc permis d'apporter un substratum biologique au continuum électro-clinique formé par les EPR / Landau-Kleffner / EPOCS, dont l'existence avait été suggérée depuis longtemps (14). La majorité des patients sporadiques (sans histoire familiale) ne présente toutefois pas de mutation de *GRIN2A* et il est vraisemblable que d'autres gènes restent encore à identifier.

## BIBLIOGRAPHIE

- (1) Dalla Bernardina B, Sgro V, Fejerman N . Epilepsie à pointes centro-temporales et syndromes apparentés. In *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent*. John Libbey Eurotext , 2005, 4è ed. pp 203-225.
- (2) Aicardi J, Chevrie JJ. Atypical benign partial epilepsy of childhood. *Dev Med Child Neurol*. 1982;24:281-292.

- (3) Saint-Martin AD, Carcangiu R, Arzimanoglou A, et al. Semiology of typical and atypical rolandic epilepsy: a video-EEG analysis. *Epileptic Disord.* 2001;4:173-182.
- (4) Pinton F, Ducot B, Motte J, et al. Cognitive function in children with Benign childhood Epilepsy with Centro-Temporal Spikes. *Epileptic Disord* 2006;8:11-23.
- (5) Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L, Billard C, Bureau M. Etat de mal électrique épileptique pendant le sommeil lent (ESES ou POCS) incluant l'aphasie épileptique acquise (syndrome de Landau-Kleffner). In *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent*. John Libbey Eurotext, 2005, 4<sup>e</sup> ed. pp 295-314.
- (6) Seegmuller C, Deonna T, Mayor Dubois C, et al. Long-term outcome after cognitive and behavioral regression in nonlesional epilepsy with continuous spike-waves during slow-wave sleep. *Epilepsia* 2012;53:1067-1076.
- (7) Strug LJ, Clarke T, Chiang T, et al. Centrotemporal sharp wave EEG trait in rolandic epilepsy maps to Elongator Protein Complex 4 (ELP4). *Eur J Hum Genet* 2009;17:1171-1181.
- (8) Lal D, Reinthaler EM, Altmüller et al. RBF0X1 and RBF0X3 mutations in rolandic epilepsy. *PLoS ONE* 2013;8:e73323.
- (9) Dimassi S, Labalme A, Lesca G, et al. A subset of genomic alterations detected in rolandic epilepsies contains candidate or known genes including GRIN2A and PRRT2. *Epilepsia* 2013; doi: 10.1111/epi.12502.
- (10) Lesca G, Rudolf G, Labalme A et al. Epileptic encephalopathies of the Landau-Kleffner and continuous spike and waves during slow-wave sleep types: genomic dissection makes the link with autism. *Epilepsia* 2012;53:1526-1538.
- (11) Lesca G, Rudolf G, Bruneau N, et al. GRIN2A mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood focal epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction. *Nat Genet* 2013;45:1061-1066.
- (12) Carvill GL, Regan BM, Yendle SC, et al. Mutations in GRIN2A cause epilepsy-aphasia spectrum disorders. *Nat Genet* 2013;45:1073-1076.
- (13) Lemke JR, Lal D, Reinthaler EM, et al. Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. *Nat Genet* 2013;45:1067-1072.
- (14) Rudolf G, Valenti MP, Hirsch E, et al. From rolandic epilepsy to continuous spike-and-waves during sleep and Landau-Kleffner syndromes: insights into possible genetic factors. *Epilepsia* 2009;50 (Suppl. 7):25-28.