

Épilepsie et retard psychomoteur

Nathalie Bednarek¹, Jacques Motte²

¹ Service de pédiatrie, Hôpital Alix-de-Champagne, Reims

² Hôpital Américain, service de pédiatrie, Reims

Correspondance:

N. Bednarek
Service de pédiatrie,
Hôpital Alix-de-Champagne,
49 rue Cognacq-Jay,
51092 Reims cedex, France
<nbednarek@chu-reims.fr>

MOTS-CLÉS : enfant, retard mental, épilepsie

KEY WORDS: child, developmental delay, epilepsy

RÉSUMÉ – Le retard mental peut être associé à une épilepsie. Cette dernière peut constituer la cause du retard des acquisitions (encéphalopathie épileptogène) ou bien n'être qu'une traduction supplémentaire conséquence d'une pathologie neurologique sous jacente commune (encéphalopathie avec épilepsie). Elle n'est alors pas seule responsable du retard. Dans le cadre des encéphalopathies avec épilepsie une démarche diagnostique rigoureuse est nécessaire avec notamment un examen cutané (syndromes neuro-cutanés), un examen moteur (séquelles anoxo-ischémiques de la période périnatale), un EEG, une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale ainsi que la recherche d'anomalies associées (cardiaque, rénale...). D'autre part il existe des encéphalopathies épileptogènes telles que les syndromes liés à l'âge : syndrome hémiconvulsions, hémiplegie, épilepsie (HHE) ; syndrome de Rasmussen, épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (syndrome de Dravet), épilepsie myoclonico-astatique (Doose) que nous développerons comme exemples. L'âge, le type de crises et l'EEG sont utiles pour le diagnostic dans ce cas, les autres examens étant généralement peu contributifs. Retard et épilepsie sont souvent associés et la première étape du diagnostic est d'essayer de comprendre si l'épilepsie est une cause active du désordre cognitif ou non, afin d'affiner la démarche étiologique mais aussi d'adapter la prise en charge thérapeutique.

ABSTRACT – Delay in acquisitions and epilepsy

Developmental delay can be associated with epilepsy. Epilepsy might be either the cause of the delay of acquisitions (epileptogenic encephalopathy) or only one additional manifestation, the consequence of the underlying neurological pathology (encephalopathy with epilepsy); it is therefore not the only factor responsible for delay. Within the framework of encephalopathies with epilepsy a rigorous diagnosis is necessary with, in particular a cutaneous examination (neuro-cutaneous syndromes), a precise clinical examination (anoxo-ischaemic sequelae of the perinatal period), an EEG, a cerebral magnetic resonance imaging (MRI) as well as the search for associated abnormalities (cardiac, renal...). There are also epileptogenic encephalopathies such as age-related syndromes : Hemiconvulsions-Hemiplegia-Epilepsy syndrome; Rasmussen's syndrome; Dravet's syndrome; myoclonico-astatic epilepsy (Doose). Age at onset and type of seizures, as well as ictal and interictal EEG finding provide valuable hints for a specific diagnosis, while other investigation are usually not contributive. Developmental delay and epilepsy are frequently associated. One of the first steps to diagnosis consists in trying to establish the eventual causal role of the epilepsy. Answering this question may prove to be of primary importance for the choice of a therapeutic strategy and/or further etiological investigations.

Épilepsie et retard psychomoteur coexistent souvent et la démarche diagnostique peut être envisagée en fonction du type de retard présenté par l'enfant. Deux groupes s'individualisent : d'un côté les encéphalopathies avec épilepsie et de l'autre les encéphalopathies épileptogènes. Sont exclues les étiologies génétiques et neuro-dégénératives abordées dans d'autres interventions.

Une encéphalopathie avec épilepsie se définit par l'association d'un retard global préexistant et d'une épilepsie s'ajoutant au cours de l'évolution. Une encéphalopathie épileptogène se caractérise par des troubles psychomoteurs évoluant et s'aggravant avec l'épilepsie dominant le tableau clinique. Dans ce cadre l'examen clinique ainsi que l'imagerie cérébrale et les diverses explorations (caryotype, bilan métabolique...) sont non contributifs dans la démarche diagnostique.

Démarche diagnostique devant une encéphalopathie avec épilepsie

Démarche générale

Au préalable il est nécessaire de reprendre comme à chaque fois les antécédents familiaux et personnels de l'enfant, reprendre l'histoire du retard constaté et compléter par un examen clinique minutieux. Dans un deuxième temps le type de crises avec un EEG critique, intercritique de veille et de sommeil peuvent contribuer à la démarche diagnostique. Ensuite la recherche d'une atteinte associée (exploration visuelle (FO, PEV, ERG) ; explorations échographiques cardiaque et rénale et radio de squelette) est indispensable. Enfin préciser au mieux l'atteinte neurologique par la pratique au moins d'une imagerie par résonance magnétique et des explorations électrophysiologiques (EMG, VCN) complétera cette recherche étiologique.

Des exemples

Syndromes neurocutanés

Elles sont au premier plan dans ce type de retard avec épilepsie avec contribution importante de l'examen clinique notamment cutané. Citons d'abord le *syndrome de Sturge-Weber* (incidence 1/10 000 naissances) avec angiome cutané facial atteignant la branche du 5.1 (paupière et quart supérieur du visage) avec association d'un angiome pial et parfois d'un angiome choroïdien. Cet angiome prédomine dans la région occipitale mais peut s'étendre dans la région pariétale ou temporale. L'angiome modifie le réseau veineux avec pour conséquence une ischémie veineuse chronique au niveau cortical en regard avec secondairement la constitution d'une atrophie. La prise de contraste leptoméningée à l'IRM peut être difficile à apprécier précocement et il est nécessaire alors de répéter cet examen. L'EEG en période néonatale peut objectiver un hypovoltage du côté de l'angiome.

D'autres signes neuroradiologiques sont associés : atrophie corticale localisée plutôt constatée dans l'évolution, calcifications intraparenchymateuses témoignant de l'ischémie veineuse chronique et hypertrophie unilatérale d'un plexus choroïde illustrant la surpression du système veineux cérébral. Le SPECT peut être plus sensible initialement et montrer un hyperdébit dans la région intéressée. Le retard mental existe dans 60 % des cas globalement [1]. Le risque de ce syndrome est l'ischémie veineuse cérébrale pouvant survenir de façon aléatoire dans le développement et l'état de mal épileptique [2]. Dans le but d'éviter l'état de mal épileptique le traitement anti-convulsivant est discuté [3].

La sclérose tubéreuse de Bourneville est assez facilement repérable chez des patients présentant des spasmes ou une épilepsie partielle par la présence de taches achromiques dès les deux premiers mois de vie et dans 80 % des cas au cours de la première année de vie. Les tubers sont bien visibles dès la naissance voire en période anténatale en hypersignal T2 à l'IRM cérébrale. D'autres signes cutanés existent dans la sclérose tubéreuse de Bourneville mais sont plus tardifs : les fibromes unguéaux, les angiofibromes faciaux, l'atteinte des tissus conjonctifs (peau de chagrin) par exemple survenant plus volontiers au cours de la deuxième décennie. Les troubles cognitifs ou le retard mental existent dans 38 à 80 % des cas selon les séries [4].

L'incontinentia pigmenti est une autre phacomatose pouvant s'accompagner d'épilepsie avec des signes cutanés très caractéristiques visibles dès la période néonatale. Il existe quatre stades évolutifs avec d'abord des lésions maculo-papuleuses et vésiculeuses linéaires au stade inflammatoire (chez le nouveau-né) pouvant faire évoquer à tort des lésions de type herpétique. La particularité de ces lésions est leur distribution linéaire selon les lignes de Blaschko avec une disparition complète de ces lésions en 6 semaines. Le deuxième stade dit prolifératif (ou verruqueux-lichenoidé) est associé à des lésions papillomateuses remplaçant les vésicules antérieures, entre la deuxième et sixième semaine de vie. Il existe alors une hyperéosinophilie. Le troisième stade s'individualise par l'augmentation de la mélanine au sein de ces lésions devenant couleur ardoise (troisième-sixième mois de la vie). Et enfin au stade involutif il existe une régression des taches pigmentaires et apparition de taches achromiques ou stries atrophiques. Dans le cadre de l'*Incontinentia Pigmenti* il existe de façon concomitante des anomalies unguéales (dystrophie), anomalies dentaires et oculaires (myopie, microphthalmie). Concernant l'atteinte cérébrale elle semblerait plutôt de nature ischémique [5] avec des répercussions différentes en fonction du terme de survenue de la lésion : microcéphalie et anomalies de la gyration (début anténatal), atrophie cérébrale et porencéphalie en cas d'atteinte post-natale.

Examen moteur

L'examen moteur peut orienter vers des séquelles ischémiques périnatales ou anténatales. L'étude de N. Senbil comportant 74 enfants suivis pendant deux ans [6] avait estimé la fréquence de l'épilepsie en fonction du trouble moteur constaté : 60,5 % des enfants présentaient une épilepsie en cas de tétraparésie, 22 % en cas de diplégie et 8 % en cas d'hémiplégie. L'épilepsie était considérée comme un indice de sévérité de la pathologie sous-jacente. L'âge de début de l'épilepsie était de moins de un an dans 50 % des cas, avec dans 29 % des cas des crises présentes dans la période néonatale. Les crises étaient plutôt généralisées tonico-cloniques (45,2 % des cas), partielles (6 %) et 6 % des enfants présentaient des spasmes. Okurama [7] avait étudié la fréquence des crises en fonction de la chronologie de la lésion et n'avait pas constaté de différence significative en fonction des groupes étudiés : dans le groupe prénatal 24 % des enfants présentaient des crises, 39 % dans le groupe périnatal et 25 % dans le groupe postnatal. Il avait simplement noté la grande fréquence des convulsions hyperthermiques chez les enfants présentant une infirmité motrice cérébrale (30 % des cas). Gaggero [8] soulignait la grande fréquence de l'épilepsie chez les enfants porteurs d'une hémiplégie cérébrale infantile (30 %). Il avait mis en évidence des facteurs de pharmacorésistance : malformation corticale, fréquence importante des crises, le polymorphisme des crises notamment pendant les deux premières années de l'épilepsie, une épilepsie survenant après l'âge de 12 ans et d'une durée supérieure à 7 ans.

Type de crises

En cas d'examen clinique normal, le type de crises peut aussi orienter vers une étiologie. Prenons l'exemple des myoclonies et des crises gélastiques. Lorsque sont constatées des myoclonies en général, une erreur innée du métabolisme (hyperglycinémie sans cétose, céroïde-lipofuscinose...), certaines étiologies génétiques (syndrome d'Angelman, syndrome de Rett, ou le 4p...) et l'anoxie dans un contexte bien particulier peuvent être évoqués. Certains syndromes épileptiques également peuvent être envisagés comme l'encéphalopathie myoclonique précoce (Aicardi) ou le syndrome de Dravet. Les crises gélastiques avec accès de rires très paroxystiques sont très évocatrices d'hamartome du plancher du troisième ventricule et dans ce cadre de syndrome de Pallister-Hall (OMIM#146510) associant en plus des anomalies rénales, auditives, cardiaques, anales et génitales. Une polydactylie avec anomalie unguéale est un marqueur du syndrome. Le gène a été isolé (gène GLI 3 en 7p13).

EEG intercritique

Enfin l'EEG intercritique peut orienter dans certains cas la recherche étiologique. Citons la présence de rythmes rapides qui orientent lorsqu'ils sont amples et localisés vers

une malformation corticale ou alors lorsqu'ils sont constatés pendant le sommeil et durant environ une dizaine de secondes vers un syndrome de Lennox-Gastaut. Un tracé de type suppression-burst en dehors d'une souffrance anoxo-ischémique sévère évoque une hyperglycinémie sans cétose ou encore une pyridoxo-dépendance.

IRM cérébrale

Bien entendu l'IRM cérébrale reste indispensable dans le cadre d'une épilepsie avec encéphalopathie que l'examen clinique, l'EEG critique et postcritique soient contributifs ou non. Citons quelques exemples d'encéphalopathies et malformations cérébrales : lissencéphalie, syndrome d'Aicardi.

Démarche diagnostique devant une encéphalopathie épileptogène

Définition

Une encéphalopathie épileptogène se définit par un examen clinique normal, des examens complémentaires normaux (IRM cérébrale, caryotype et bilan métabolique), des troubles psychomoteurs évoluant et s'aggravant avec l'épilepsie.

Quelques exemples

Tout d'abord *le syndrome HHE* ou hémiconvulsions, hémiplégie et épilepsie, la première fois décrit par Gastaut en 1957 [9]. L'histoire typique débute dans un contexte de fièvre chez un enfant de moins de 6 ans sans antécédent particulier (dans 90 % des cas chez un enfant de moins de 2 ans). Souvent la notion d'épilepsie familiale ou de crises convulsives hyperthermiques prolongées est retrouvée. La meilleure prise en charge de l'état de mal convulsif notamment par l'administration de diazépam intrarectal depuis les années 1960 est probablement la raison de la décroissance du syndrome dans les pays industrialisés depuis 15 ans [10].

Cliniquement le tableau se caractérise par la survenue de crises cloniques prolongées évoluant sous la forme d'un état de mal à prédominance unilatérale associé à une hémiplégie. Ces crises dans leur description initiale pouvaient durer de 30 mins à 12 heures [9]. Dans une série rapportée par Aicardi [11] l'état de mal avait duré 24 h ou plus dans 31 cas et pour les autres moins de 6 h. Les secousses pouvaient être unilatérales mais pouvaient débiter d'un côté et se propager de l'autre ou encore se généraliser d'emblée. La fièvre est constatée dans 50 % à 75 % des cas. Les crises sont associées à une altération plus ou moins sévère de la conscience et les crises sont immédiatement suivies par une hémiplégie du côté de la prédominance des crises. Dans 20 % des cas l'hémiplégie disparaît en 12 mois avec possibilité de la persistance d'un discret syndrome pyramidal. Les facteurs de risques d'hé-

miplégie après les crises sont : une durée de plus de 5 h, le jeune âge (moins de 18 mois). Il existe souvent au décours une détérioration cognitive [10].

Au niveau de l'imagerie cérébrale il existe d'abord un œdème puis une atrophie hémisphérique controlatérale à l'hémiplégie. Toutes les angiographies faites ont été normales chez 31 patients [11]. L'IRM cérébrale permet d'exclure des causes vasculaires ou infectieuses. L'EEG montre des anomalies à type d'ondes lentes ou de décharges (ondes lentes de haute amplitude rythmiques de deux à trois cycles par seconde) du côté de l'hémisphère atteint mais ces décharges peuvent diffuser à l'autre hémisphère. Il peut persister au décours une épilepsie partielle le plus souvent temporale.

La pathogénie du syndrome HHE reste inconnue mais semblerait être voisine de celles des convulsions hyperthermiques [10].

Actuellement l'incidence de ce syndrome est faible probablement du fait de l'amélioration de la prévention des infections dans la population infantile des pays développés et du traitement préventif des convulsions fébriles.

Un des diagnostics différentiels de cette pathologie reste le *syndrome de Rasmussen* associant une épilepsie partielle continue avec une hémiparésie progressive associée à une atrophie hémisphérique progressive [12].

L'âge moyen de début est de 5 ans avec des extrêmes allant de 14 mois à 14 ans. Les convulsions restent la manifestation initiale du syndrome de Rasmussen avec des crises partielles motrices simples dans la majorité des cas. Dans quelques cas les crises peuvent se manifester initialement par un état de mal. Certains patients présentent des crises sensori-motrices. La deuxième caractéristique du syndrome est une hémiparésie d'installation progressive survenant dans la première année. D'autres déficits peuvent s'associer (aphasie, dysarthrie, déficits visuels). Les formes débutant tardivement (adultes et adolescents) ont une meilleure évolution. Un tiers des enfants ont eu une infection antérieure dans les 6 mois précédant l'épilepsie partielle continue. Au niveau du profil électrophorétique des protéines du liquide céphalorachidien, il existe un aspect mono- ou oligoclonal évoquant un tableau d'encéphalite chronique. L'étiopathogénie du syndrome n'est pas connue : existerait-il une fragilisation de la barrière hémato-méningée par des facteurs génétiques ou autres ?

Le risque évolutif est la bilatéralisation des décharges épileptiformes. Le traitement consiste en une thérapeutique immunomodulatrice (immunoglobuline, corticoïdes, échanges plasmatiques). L'hémisphérotomie fonctionnelle précoce doit être envisagée rapidement en cas d'échec des thérapeutiques médicales du fait de ce risque de bilatéralisation de la maladie.

L'*épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (syndrome de Dravet)* [13] survient chez un enfant normal aux antécédents familiaux d'épilepsie (25 % des cas) ou de crises hyperthermiques. Surviennent des crises fébriles prolon-

gées au cours de la première année de vie, crises fébriles qui peuvent survenir en salves dans la même journée et souvent après une vaccination. Dans un deuxième temps ces crises apparaissent sans fièvre et parallèlement se profile un ralentissement du développement psychomoteur. Les crises sont plutôt des myoclonies entre 1 et 5 ans, des absences atypiques entre 1 et 3 ans, des crises focales (entre 15 et 36 mois). Les crises toniques sont plus exceptionnelles. À la phase d'état sont constatées des crises généralisées tonico-cloniques, des absences atypiques, des crises partielles et rarement des crises toniques. Les crises généralisées évoquent les crises généralisées des épilepsies idiopathiques : de courte durée avec une phase tonique brève. Il existe des crises hémicorporelles plutôt chez le jeune enfant entre 16 mois et 3 ans. Il existe aussi des crises faussement généralisées avec une contraction tonique asymétrique bilatérale conduisant à des postures différentes pendant la crise. Les crises instables se caractérisent par un changement topographique de la décharge clinique au cours de la même crise. Toutes les crises peuvent aussi se révéler par un état de mal épileptique. Les facteurs favorisants sont la photosensibilité et l'hyperthermie. L'EEG au départ au cours de la première année de vie est le plus souvent normal. Au cours de l'évolution il devient pathologique avec des décharges généralisées, focales ou multifocales avec ralentissement de l'activité de fond. La photosensibilité n'est pas constante mais peut être très précoce (3 mois). L'IRM est normale montrant tout au plus une atrophie cérébrale modérée. L'évolution au long terme est défavorable avec un déficit intellectuel et une ataxie, des troubles du comportement à type d'hyperkinésie. La sensibilité à la fièvre persiste toute la vie. Le traitement des crises reste difficile et les anti-épileptiques les plus efficaces restent le Stiripentol en association avec le Valproate et les benzodiazépines, notamment le clobazam. Le topiramate semblerait être une thérapeutique anti-épileptique prometteuse.

Un autre exemple d'encéphalopathie épileptogène est l'*épilepsie myoclonico-astatique* ou anciennement appelée syndrome de Doose (décrite pour la première fois par H. Doose en 1970) [14]. Chez un enfant normal survient entre 18 et 60 mois (pic à 36 mois) des crises généralisées de type myocloniques ou myoclonico-astatiques (100 % des cas) provoquant des chutes. Au niveau de l'EEG il existe des pointes généralisées. Une détérioration cognitive est associée. Sont également constatées des absences (60 % à 90 %) avec une importante fréquence d'un status non convulsif, des crises tonico-cloniques (75 % à 95 %). Les crises toniques peuvent également se voir dans le contexte (30 % à 95 %). Des facteurs génétiques sont souvent mentionnés. Dans 10 % à 30 %, des convulsions fébriles sont notées. Le tracé EEG se caractérise par une activité thêta monomorphe centro-pariétale avec la possibilité d'un status myoclonique se caractérisant par des bouffées de 2-3 Hz généralisées de poly-pointes ondes. Le syndrome myoclonico-astatique partage

avec le syndrome de Lennox-Gastaut le même âge de début, les mêmes crises généralisées qui provoquent la chute du patient et le retard psychomoteur. Contrairement à la majorité des syndromes de Lennox, il n'y a aucune lésion visible et il existe une grande incidence des antécédents familiaux d'épilepsie.

Les traitements les plus efficaces sont le Valproate seul ou en association avec la Lamotrigine, les benzodiazépines. La Carbamazépine et le Vigabatrin sont à proscrire du fait du risque d'aggravation non négligeable dans ce syndrome [15].

Conclusion

Devant un retard psychomoteur il faut déterminer le rôle de l'épilepsie : est-elle en cause devant ce déficit cognitif ? est-elle fortuite ? est-elle la conséquence d'une lésion neurologique sous jacente ? Dans ce cadre toute une démarche précise clinique, électrique et radiologique reste indispensable avec une bonne connaissance des syndromes épileptiques liés à l'âge. □

References

1. Castroviejo I, Diaz-Gonzalez C. Sturge-Weber syndrome : study of 40 patients. *Paediatr Neurol* 1993 ; 9 : 283-8.
2. Coley SC, Britton J, Clarke A. Status Epilepticus and venous infarction in Sturge-Weber syndrome. *Child's Nerv Syst* 1998 ; 14 : 693-6.
3. Ville D, Enjolras O, Chiron C, Dulac O. Prophylactic antiepileptic treatment in Sturge-Weber disease. *Seizure* 2002 ; 11 : 145-50.
4. Curatolo P, Veredecchia M, Bombardieri R. Tuberous sclerosis complex : a review of neurological aspects. *Eur J Pediatr Neurol* 2002 ; 6 : 15-23.
5. Hennel SJ, Ekert PG, Volpe JJ, Inder TE. Insights into the pathogenesis of cerebral lesions in Incontinentia Pigmenti. *Pediatr Neurol* 2003 ; 29 : 148-50.
6. Senbil N, Sonel B, Faruk Aydin O, Kemal Y. Epileptic and non epileptic cerebral palsy : EEG and cranial imaging findings. *Brain Dev* 2002 ; 24 : 166-9.
7. Okumura A, Watanabe K, Negoro T, et al. MRI findings in patients with symptomatic localization-related epilepsies beginning in infancy and early childhood. *Seizure* 2000 ; 9 : 566-71.
8. Gaggero R, Devescovi R, Zaccone A, Ravera G. Epilepsy associated with infantile hemiparesis : predictor of long term evolution. *Brain Dev* 2001 ; 23 : 12-7.
9. Gastaut H, Vigouroux M, Trevisan C, Regis H. Le syndrome hémiconvulsion-hémiplégie-épilepsie ou syndrome HHE. *Rev Neurol* 1957 ; 97 : 37-52.
10. Chauvel P, Dravet C. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. *Le syndrome HHE (Hémiconvulsion-Hémiplégie-Epilepsie)*. Eastleigh : John Libbey Eurotext, 2002.p. 247-63.
11. Aicardi J, Baraton JA. Pneumo-encephalographic demonstration of brain atrophy following status epilepticus. *Dev Med Child Neurol* 1971 ; 16 : 660-7.
12. Hart S, Andermann F. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. *Le syndrome de Rasmussen*. Eastleigh : John Libbey Eurotext, 2002.p. 495-512.
13. Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. *L'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (syndrome de Dravet)*. Eastleigh : John Libbey Eurotext, 2002.p. 81-104.
14. Doose H, Gerken H, Leonhardt R, Voelzke E, Voelz Ch. Centrencephalic myoclonic-astatic petit mal. Clinical and genetic investigations. *Neuropediatric* 1970 ; 2 : 59-78.
15. Guerrini R, Parmeggiani L, Kaminska A, Dulac O. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. *L'épilepsie myoclonico-astatique*. Eastleigh : John Libbey Eurotext, 2002 : 105-12.