

# Quand et comment rechercher une maladie neurologique devant une épilepsie de l'enfant d'allure cryptogénique ?

B. Echenne<sup>1,2</sup>, A. Roubertie<sup>1,2</sup>, V. Humbertclaude<sup>3</sup>, F. Rivier<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Service de Neuropédiatrie, CHU Hôpital Saint-Eloi, Montpellier

<sup>2</sup> Inserm U583, Montpellier

<sup>3</sup> Unité de Neuropédiatrie, Institut St. Pierre, 34250 Palavas

<sup>4</sup> Inserm U128, Montpellier, France

---

## Correspondance:

B. Echenne  
Service de Neuropédiatrie,  
CHU Hôpital Saint-Eloi, 34295 Montpellier.  
Fax : 00 33 467 337 733  
<b-echenne@chu-montpellier.fr>

**MOTS-CLÉS :** épilepsie,  
symptomatique, cryptogénique,  
maladie neurologique

**KEY WORDS:** epilepsy,  
symptomatic, cryptogenic,  
neurological disorders

**RÉSUMÉ** – Nous présentons une proposition de démarche diagnostique et d'enquête étiologique devant une épilepsie cryptogénique de l'enfant, âgé de 1 an et plus. Selon qu'il s'agit d'épilepsie généralisée, partielle ou mal typée, un schéma d'enquête étiologique est proposé, tenant compte de l'âge des patients et des types de crises observées, en insistant sur les causes métaboliques rares, et certaines aberrations chromosomiques.

**ABSTRACT – Cryptogenic epilepsies in children: when and how to look for a neurological disorders?**

We present a diagnostic procedure and the corresponding aetiological investigations for a comprehensive approach of a cryptogenic epilepsy in children aged 12 months or more. According to the characteristics of the epilepsy (generalized, partial or poorly defined), the successive steps of the clinical and biological investigations are described, taking into account the patient's age and the type of seizure; the importance of some metabolic diseases and of some chromosomal abnormalities is underlined.

Les épilepsies cryptogéniques, selon la classification de la Ligue Internationale contre l'Épilepsie (ILAE), regroupent toutes les épilepsies et syndromes épileptiques dont l'étiologie est inconnue, mais pour lesquels une pathologie responsable est suspectée. Certains à leur propos parlent même d'épilepsie probablement symptomatique [1]. Elles correspondent environ à 20 % des épilepsies de l'enfant. C'est donc une situation fréquente en pratique. Quand ce problème se pose-t-il ?

## Quand le diagnostic d'épilepsie est formel

– Épilepsie, se manifestant par des crises pouvant être de plusieurs types, récidivantes, avec un degré d'activité qui peut être variable, allant de crises peu nombreuses aux formes sévères, pharmacorésistantes. Le diagnostic clinique d'épilepsie étant indiscutable, et corroboré le plus souvent par les résultats de l'EEG avec schématiquement, trois situations possibles :

- a) l'épilepsie apparaît *a priori* comme généralisée ;
- b) il existe indiscutablement des critères cliniques et EEG en faveur d'une épilepsie partielle (ou focale) ;
- c) la distinction entre crises généralisées d'emblée ou secondairement généralisées, ou le caractère initialement focal ou purement focal des crises ne peut être fait sur de simples constatations cliniques et EEG (EEG standard et EEG prolongé après privation de sommeil). En particulier lorsqu'il existe une discordance apparente entre clinique et EEG (signes cliniques en faveur de crises partielles mais pas de signes focalisés voire décharges généralisées sur les EEG, épilepsie apparemment généralisée mais uniquement signes en foyer sur les EEG, ou EEG restant perturbés de façon non significative ou EEG intercritiques normaux).

### Quand il s'agit d'une épilepsie cryptogénique

C'est-à-dire que l'on a préalablement écarté l'éventualité d'une épilepsie partielle idiopathique, sur des arguments cliniques, anamnestiques, EEG, voire certaines formes d'épilepsie généralisée (épilepsie myoclonique bénigne, épilepsie avec crises myoclonico-astatiques, épilepsie-absences, épilepsie avec absences myocloniques, formes diverses d'épilepsies généralisées idiopathiques ... etc.). De la même façon, quand on a écarté *a priori* (et souvent provisoirement) le diagnostic d'épilepsie symptomatique devant une épilepsie partielle. Ceci sous-entend que l'imagerie cérébrale est normale ; et que nous sommes en dehors des situations fréquentes où le diagnostic est aisé, sur de simples constatations électroencéphalo-cliniques : comme les épilepsies partielles à paroxysmes rolandiques, les épilepsies idiopathiques bénignes à paroxysme occipital, les épilepsies partielles idiopathiques de l'adolescent ou de l'enfant... Avec une réserve de taille : même dans ces cas, le caractère « idiopathique » de ces épilepsies partielles peut toujours être remis en question : toute atypie sur le plan de la clinique, de l'EEG ou au cours de l'évolution, doit faire reposer le problème du diagnostic d'épilepsie symptomatique [2-4].

### Quand enfin l'épilepsie est isolée

Quand enfin l'épilepsie est isolée ou révélatrice, avec, lors de l'examen initial, une absence d'anomalie clinique ; sur le plan de la motricité globale et fine, de l'équilibre, de la tonicité, sur le plan cognitif... Avec une absence de syndrome dysmorphique. Quelle est dans ces cas la conduite à tenir ?

Nous l'envisagerons chez l'enfant de plus de 1 an, les problèmes posés chez le nouveau-né et le jeune nourrisson étant très spécifiques. Nous aborderons successivement les situations envisagées plus haut : épilepsie généralisée, épilepsie partielle, épilepsie de type non formellement précisé.

### L'épilepsie est une épilepsie généralisée

Deux conséquences :

1. L'âge, le type de crise, le mode évolutif conditionnent la marche à suivre ;
2. L'arrière-pensée d'une épilepsie partielle secondairement généralisée devant toujours être présente à l'esprit et le diagnostic d'épilepsie généralisée d'emblée facilement remis en question au cours de l'évolution.

Deux situations différentes :

1. L'épilepsie est peu active, facilement contrôlée par une monothérapie, sans aucun signe clinique nouveau apparaissant en cours d'évolution : cette situation ne justifie qu'une surveillance simple, sans explorations supplémentaires et ce, d'autant plus qu'il s'agit d'un grand enfant. Ce suivi permettra de décider de la nécessité ou non de reprendre les investigations complémentaires (imagerie en IRM ou imagerie fonctionnelle), ou de les pousser plus loin (examens biologiques, biologie moléculaire) ;
2. À l'opposé, des crises récidivantes, plus ou moins difficiles à maîtriser, voire pharmacorésistantes, obligent à pousser plus loin les investigations, et ce d'autant plus que l'enfant est plus jeune, même si l'examen clinique est inchangé.

Très fréquemment cependant, soit du fait du caractère très actif de l'épilepsie, de la fréquence des crises ou de la richesse des anomalies critiques et intercritiques sur les EEG, soit du fait des traitements ou de la maladie causale, et en fait souvent en raison de la sommation de ces différents facteurs, on assiste rapidement à un fléchissement des compétences cognitives, notamment des capacités mnésiques et attentionnelles, des capacités d'abstraction et de compréhension, de la qualité des interactions et donc, très souvent, à une stagnation des acquisitions scolaires. Ceci n'est pas obligatoirement synonyme de maladie dégénérative ou progressive, mais c'est une indication à reprendre l'enquête étiologique, à l'approfondir et à rechercher un facteur étiologique méconnu jusque là (tout en essayant, parallèlement, de mieux maîtriser les crises).

Il importe alors : de répéter la recherche d'un foyer épileptogène, et donc de reposer le problème d'une épilepsie se manifestant par des crises secondairement généralisées ;

- IRM avec coupes frontales millimétrées centrées sur les zones suspectes (s'il en existe),
- EEG de longue durée (sur plusieurs jours) avec SPECT ictal ou éventuellement avec moyennage des images IRM-PET Scan,
- le cas échéant, imagerie fonctionnelle,
- en cas de doute, méthodes plus invasives (électrodes sphénoïdales ...) ; de rechercher une étiologie métabolique rare, dont les crises peuvent être révélatrices, et constituer, pendant plusieurs mois voire plus, les seules perturbations par lesquelles s'exprime la maladie causale. C'est

tout particulièrement le cas lorsqu'il s'agit de crises myocloniques, isolées ou associées à d'autres types de crises. Il peut s'agir (de façon très exceptionnelle) :

### Chez le nourrisson (1-3 ans)

- De pyridoxino dépendance (→ 18 mois), de pathologie des neurotransmetteurs, de syndrome d'Alpers, de troubles du métabolisme des bioprotéines, de maladie de Menkes,
- de certaines maladies lysosomiales (gangliosidose à GM2, leucodystrophies), de sialidose de type I, des anomalies du cycle de l'urée,
- de certaines variétés d'aciduries organiques : déficit en 3-méthylcrotonyl CoA déshydrogénase, acidurie 3-méthylglutaconique, acidurie 3-hydroxy 3-méthylglutarique,
- de déficit en biotinidase (où des crises sont observées dans 50 à 75 % des cas, et où elles sont inaugurales dans un tiers des cas),
- de troubles du transport du glucose (GTP deficiency) et surtout de certaines formes de cytopathies mitochondriales (déficit en complexe IV, en complexe III, en PDH, déplétion en ATP mitochondrial) où, pendant quelque temps, une épilepsie peut initialement rester isolée, soit de troubles du métabolisme des cobalamines (surtout mutants cobalamine C, mais aussi déficit en transcobalamine, déficit en méthylène tétrahydrofolate réductase, en méthionine synthase, trouble de l'absorption des folates ...) ; ou enfin de type infantile de céréoïde-lipofuscinose (6-18 mois) : c'est une des étiologies principales à évoquer. Les crises peuvent être initialement monomorphes, partielles ou généralisées ; elles deviennent vite polymorphes, pharmaco-résistantes avec des myoclonies partielles erratiques très évocatrices. La biologie moléculaire ou d'autres investigations (ultrastructure de la peau, EEG avec stimulation lumineuse à basse fréquence) permettent le diagnostic [5].

### Chez le jeune enfant (3-6 ans)

Il est très rare que les crises épileptiques soient isolées ; une ataxie, une stagnation des performances d'éveil sont souvent d'emblée, ou rapidement associées, le tableau clinique s'enrichissant ensuite rapidement.

- Là encore la forme infantile de céréoïde-lipofuscinose. Les myoclonies erratiques ou généralisées sont présentes très tôt et peuvent être révélatrices (entre 12 et 18 mois), avant l'apparition des signes de dysharmonie évolutive, du syndrome déficitaire et des anomalies motrices. Les autres formes de crises apparaissent en général plus tard.
- Dans la forme infantile tardive (entre 2 et 4 ans), les crises d'épilepsie sont souvent révélatrices, évoluant rapidement vers une épilepsie pharmacorésistante. Les crises peuvent être de type variable, mais elles sont volontiers monomorphes chez un individu donné : tonico-cloniques généralisées, crises myocloniques ou atoniques, absences atypiques. Elles s'associent à des polymyoclonies sans

traduction EEG, puis, rapidement, à une ataxie et une détérioration intellectuelle.

- Et aussi, les sialidoses de type II, les cytopathies mitochondriales, certaines maladies lysosomiales (où l'épilepsie est plus fréquente dans la forme juvénile de gangliosidose à GM2 que dans la forme infantile), les troubles du métabolisme des cobalamines, le déficit en biotinidase, les troubles de la  $\beta$  oxydation des acides gras (SCAD), l'homocystinurie par déficit en cystathionine  $\beta$ -synthase [6].

### Chez le grand enfant et l'adolescent (6 ans et au-dessus)

Il peut s'agir :

- d'épilepsie myoclonique progressive d'Unverricht-Lundborg où le début est marqué le plus souvent par des crises généralisées, le plus souvent de type myoclonique ; des absences ou des crises atoniques peuvent se voir. Pendant longtemps, on peut considérer qu'il s'agit d'une épilepsie idiopathique, l'apparition de signes moteurs (ataxie, signes pyramidaux) étant nettement décalée, comme l'atteinte intellectuelle. La biologie moléculaire permet désormais de confirmer aisément le diagnostic qui est orienté par l'étude ultrastructurale de différents tissus (peau, conjonctive, muqueuse rectale),
- de la maladie de Lafora : là encore, l'épilepsie (tonico-cloniques ou myoclonies généralisées) peut précéder les autres signes de plusieurs mois ou plusieurs années,
- de MERRF et MELAS,
- de la forme juvénile de céréoïde-lipofuscinose comporte une épilepsie dans 70 %. Mais elle est en règle d'apparition secondaire, précédée par des troubles visuels et moteurs,
- de la maladie de Gaucher type III, la sialidose de type II, la maladie de Niemann-Pick de type C,
- d'adrénoleucodystrophie parfois,
- de porphyrie aiguë intermittente, de mucopolysaccharidose de type III (San Filippo), de la maladie de Huntington, et toujours, des troubles du métabolisme des cobalamines et d'homocystinurie [6].

En parallèle à cette enquête métabolique, il faudra rechercher un certain nombre d'anomalies chromosomiques, dont on sait qu'elles peuvent favoriser l'apparition d'une épilepsie, soit isolée, soit associée à des difficultés cognitives mais pas nécessairement à une déficience mentale, et où il peut ne pas exister de dysmorphie. Il peut s'agir :

- de chromosome 20 en anneau (de 3 à 11 ans), en particulier durant des crises non convulsives prolongées et récurrentes ; mais tous les types de crises peuvent en fait se rencontrer [7],
- de duplication inversée du chromosome 15 [inv. dup (15)]. Le début de l'épilepsie peut se faire de la première enfance à l'âge adulte. La déficience mentale est souvent sévère mais elle peut être légère, ou même manquer. Tous les types de crises épileptiques peuvent se voir, avec une nette prédominance des crises généralisées [8],

- de syndrome de X fragile (FRAXA). L'épilepsie est présente dans 25 % des cas en moyenne ; elle se révèle avant l'âge de 10 ans, et reste peu sévère en général ; les crises sont le plus souvent de type généralisé. L'EEG est parfois particulier : ralentissement de l'activité de fond, pattern à type de pointes centrales bilatérales. La déficience mentale est de degré très variable. La dysmorphie est absente,
- de syndrome de Klinefelter (2 à 10 % d'épilepsie),
- Bien entendu, l'épilepsie est fréquente dans d'autres formes d'aberration chromosomique ; mais celles-ci s'accompagnent de syndromes malformatifs qui les placent en dehors du cadre que nous abordons ici (citons les syndromes 4p-, 15q, 12p ...).

### L'épilepsie est une épilepsie partielle

On connaît la fréquence des épilepsies partielles bénignes idiopathiques chez l'enfant. Mais les épilepsies partielles cryptogéniques sont tout aussi fréquentes, et l'arrière-pensée d'une lésion responsable doit être toujours présente, même si les crises sont peu fréquentes, l'examen clinique négatif, et l'IRM cérébrale normale.

## Tous les types de crises partielles peuvent traduire une épilepsie symptomatique

### Quels critères doivent faire penser à cette éventualité ?

#### La clinique

Plus les crises ont une sémiologie complexe, plus leur appartenance à une épilepsie symptomatique est probable.

C'est aussi le cas lorsque plusieurs types de crises s'associent, ou lorsque la sémiologie des crises se modifie en cours d'évolution.

*A contrario*, c'est aussi le cas en cas de crises apparaissant précocement chez le jeune enfant, toujours identiques, répétées, monomorphes, persistantes.

#### L'EEG

La permanence, la constance d'un foyer EEG doit faire rechercher une lésion, et répéter, si nécessaire, des explorations permettant de la mettre en évidence.

À l'opposé, l'existence de décharges intercritiques de siège variable, dans le temps et même au cours d'un même enregistrement, si la clinique (sémiologie des crises, examen clinique) est rassurante, est en faveur d'une épilepsie fonctionnelle le plus souvent. Mais dans certains cas cependant, l'IRM cérébrale est indispensable pour le confirmer.

Il est de plus des pièges tendus par les résultats de l'EEG :

- des pointes diphasiques ou des pointes-ondes multiples sont observées de façon banale chez les patients avec des lésions cérébrales multifocales,
- des bouffées de pointes-ondes bilatérales synchrones peuvent coexister avec des pointes, ou des pointes-ondes

localisées, en cas d'épilepsie symptomatique ; elles peuvent même se rencontrer en l'absence de tout signe de localisation dans certaines d'entre elles. Ces anomalies peuvent être accentuées par la SLI ou par la somnolence. Elles n'ont pas de valeur diagnostique formelle et ne permettent pas d'éliminer, devant des crises partielles (ou secondairement généralisées, d'allure généralisée), leur étiologie lésionnelle,

- des bouffées bilatérales de pointes-ondes intercritiques, habituellement à prédominance antérieure, symétriques ou non, peuvent survenir dans le cadre d'épilepsies partielles symptomatiques (synchronie bilatérale secondaire). Ce sont souvent des décharges rythmiques de pointes-ondes lentes bilatérales, frontales ou fronto temporales.

Dans tous ces cas difficiles, où l'arrière-pensée d'une lésion est présente, toutes les investigations permettant d'authentifier cette lésion doivent être réalisées, et répétées, à plus ou moins brève échéance, selon l'évolution clinique. Parmi elles, sont essentiels :

- l'enregistrement des crises par EEG-vidéo sur 24 heures, 48 heures ou plus si nécessaire ;
- avec imagerie fonctionnelle critique si possible ;
- en ayant recours aux techniques d'imagerie les plus performantes (IRM 3D).

Beaucoup plus rarement, mais de parti pris si les explorations précédentes restent négatives, et surtout si aux crises partielles s'associent des crises généralisées, si l'épilepsie est difficilement contrôlable et si la moindre anomalie clinique est observée (stagnation d'éveil, troubles de l'équilibre ... etc), les contrôles biologiques envisagés lors de l'enquête en cas d'épilepsie généralisée devront être discutés.

### Dans tous les cas, quels que soient les types de crises, et surtout en cas de pharmacorésistance

On est amené parfois à remettre en question le diagnostic d'épilepsie. Il ne faut pas oublier que 20 à 30 % des patients (grands enfants essentiellement) ont des pseudo crises. Le diagnostic n'est pas toujours facile, surtout quand on connaît la fréquence de grapho-éléments épileptiformes au cours de la veille et surtout du sommeil, chez des sujets normaux, non épileptiques.

C'est dire qu'on est amené à discuter cette éventualité chez des patients ayant souvent un long passé de crises, de nombreuses hospitalisations, des examens biologiques multiples, une symptomatologie variable, des EEG rarement concluants et jamais de crise véritable enregistrée ... Il peut s'agir de syncopes convulsivantes, de certaines formes de migraines, de troubles convulsifs.

L'interruption du traitement antiépileptique doit alors se discuter. Mais il ne s'agit plus d'épilepsie symptomatique. Inversement, nous touchons là le problème d'un diagnostic d'épilepsie fait de façon abusive.

Reste l'éventualité – non exceptionnelle – d'une cause précise, méconnue ou passée inaperçue.

Il importe là encore de remettre toujours en question le diagnostic d'épilepsie « cryptogénique » (combien de fois l'amélioration technique des appareillages dont nous disposons a permis de découvrir une lésion méconnue jusque là !).

Il peut s'agir :

- de causes fréquentes : dysplasies corticales minimales,
- de causes plus rares : tumeur de bas grade ou lésion hamartomateuse de petit volume,
- exceptionnellement d'anomalies métaboliques (anomalies du cycle de l'urée, certaines aciduries organiques, porphyrie aiguë intermittente) ou endocriniennes (hypothyroïdie ; encéphalopathie par thyroïdite auto immunitaire (maladie de Hashimoto), hypocalcémie, hypomagnésémie, toxicomanie).

Citons encore, même chez l'enfant jeune, les connectivités (l'épilepsie est présente dans 10 à 54 % des cas de neuro-lupus).

Ces crises, il faut le souligner, peuvent être inaugurales et précéder l'apparition des signes systémiques de plusieurs années. C'est beaucoup plus exceptionnel dans les autres formes de maladies de système (Behçet, Gougerot-Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie).

Enfin des crises épileptiques peuvent être révélatrices d'un syndrome d'immunodéficience, dans le cadre d'une infection à HIV.

## Conclusion

Cette approche du diagnostic des épilepsies cryptogéniques ne saurait prétendre être exhaustive.

Mais il faut garder dans tous les cas la définition de J. Engel Jr : « une épilepsie cryptogénique est a priori une épilepsie

*symptomatique dont on n'a pas su identifier le facteur causal »* [3]. Quant à la place des perturbations métaboliques susceptibles d'être à l'origine de manifestations épileptiques longtemps isolées, ou au premier plan du tableau clinique, les synthèses les plus récentes en soulignent la fréquence méconnue [9]. □

## Références

1. Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001 ; 46 : 796-803.
2. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. *Aicardi's Epilepsy in children*. 3<sup>rd</sup> edition. New York : LWW, 2004.
3. Engel JR J, Pedley TA. *Epilepsy A comprehensive textbook*. Philadelphia : Lippincott, Raven Pub, 1998.
4. Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P. *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent*. 2<sup>e</sup> ed. Paris : John Libbey Eurotext, 1992
5. Mitchison HM, Mole SE. Recent advances in the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Ed Eur J Paed Neurol* 2001(Suppl 5) : 1-217.
6. Lyon G, Adams RD, Kolodny EH. *Neurology of hereditary metabolic diseases*. Mac Graw Hill Ed, 1996.
7. Augustijn PB, Parra J, Wouters CH, Joosten P, Lindhout D, Van Emde Boas W. Ring chromosome 20 epilepsy syndrome in children : electroclinical features. *Neurology* 2001 ; 57 : 1108-11.
8. Chifari R, Guerrini R, Pierluigi M, et al. Mild generalized epilepsy and developmental disorder associated with large Inv Dup. *Epilepsia* 2002 ; 43 : 1096-100.
9. De Vivo DC. Metabolic determinants of infant epilepsy. *J Child Neurol* 2002 ; 17 (Supp 3) : 3S1-3S102.