



Epilepsie-Liga
Seefeldstrasse 84
CH-8034 Zürich

Redaktionskommission

Thomas Dorn | Zürich
Giovanni B. Foletti | Lavigny
Reinhard Ganz | Zürich
Hennric Jokeit | Zürich
Christian Korff | Genève
Günter Krämer | Zürich (Vorsitz)
Klaus Meyer | Tschugg
Andrea O. Rossetti | Lausanne
Stephan Rüegg | Basel
Kaspar Schindler | Bern
Margitta Seeck | Genève
Gabriele Wohlrab | Zürich

Beirat

Andrea Capone Mori | Aarau
Paul-André Despland | Lausanne
Giovanni B. Foletti | Lavigny
Regina Henggeler-Dimmler | Unterägeri
Christian W. Hess | Bern
Kazimierz Karbowski | Bern
Max Kaufmann | Basel
Günter Krämer | Zürich
Theodor Landis | Genève
Klaus Meyer | Tschugg
Christoph M. Michel | Genève
Christoph Pachlatko | Zürich
Stephan Rüegg | Basel
Markus Schmutz | Basel
Franco Vassella | Bremgarten



Inhalt

Editorial	157
Notes à propos de l'histoire du concept d'encéphalopathie épileptique <i>Giovanni B. Foletti et Anne Beaumanoir</i>	158 – 162
Encéphalopathies épileptiques : les tableaux électrocliniques de l'enfance <i>Christian M. Korff</i>	163 – 173
Encéphalopathies épileptiques : quelques hypothèses physiopathologiques <i>Anna Kaminska</i>	174 – 180
Traitements des encéphalopathies épileptiques : revue et actualités <i>Sébastien Lebon et Eliane Roulet-Perez</i>	181 – 189
L'évolution à long terme des encéphalopathies épileptiques <i>Gabriel Baltariu, Emilia Sforza et Giovanni B. Foletti</i>	190 – 199
Sprachstörung und Epilepsie im Kindesalter <i>Claudio Finetti</i>	200 – 208
The International League Against Epilepsy at the Threshold of its Second Century: Challenges and Opportunities <i>Solomon L. Moshé</i>	209 – 215
Epilepsie-Liga-Mitteilungen Informations de la Ligue Suisse contre l'Épilepsie	216 – 220
Kongresskalender	221 – 223

Instructions aux auteurs

Généralités

Le journal « Epileptologie » publie des articles adressés au journal, commandés ou non, se rapportant à tous les thèmes de l'épileptologie. Dans la règle, seuls les articles qui n'ont pas encore été publiés sont acceptés. Les articles, ou parties intégrantes d'articles, ne doivent pas avoir été soumis parallèlement à d'autres éditeurs, ni avoir été déjà acceptés par d'autres éditeurs. Tous les manuscrits feront l'objet de deux expertises. Il n'y aura pas de tirages à part des articles, par contre ils seront publiés sur la page web de la Ligue (www.epi.ch) et disponibles pour téléchargement sous forme de fichier « pdf ».

Correspondance

Les manuscrits non commandés (ainsi que la correspondance à l'éditeur) doivent être envoyés à: **Madame M. Becker, Rédaction Epileptologie, Ligue Suisse contre l'Epilepsie, Seefeldstrasse 84, Case postale 1084, 8034 Zurich. Tél. 043/488 67 79, fax 043/488 67 78, e-mail: becker@epi.ch.**

Indications pour la rédaction des manuscrits

Seuls les manuscrits correspondant aux critères suivants seront acceptés. Les manuscrits qui ne seront pas rédigés correctement seront renvoyés avant l'expertise.

1. **Langue:** En plus de l'allemand, les articles en français et en anglais sont acceptés.
2. **Style:** En allemand, les formes alémaniques avec « z » et « k » (par exemple « Karzinom ») sont valables, les termes spécialisés en latin conservent leur orthographe (par ex. arteria carotis).
3. **Format:** L'ensemble du texte, y compris les références littéraires, les tableaux et légendes, doit être dactylographié et formaté de la façon suivante:
 - Papier DIN-A4, recto (interligne 1^{1/2} ou 2 avec un maximum de 30 lignes par page)
 - Renvoi à la littérature dans l'ordre d'apparition dans le texte, numérotation arabe apparaissant dans le texte dans des parenthèses carrées.
 - Les tableaux et illustrations doivent être numérotés consécutivement par des chiffres arabes.
4. **Ordre:** 1. Page de titre (incluant le cas échéant, les remerciements aux personnes et/ou institutions qui ont contribué au travail), 2. Résumé en allemand, français et abstract en anglais. Mots clés des trois langues. 3. Texte. 4. Littérature. 5. Tableaux. 6. Légendes des illustrations. 7. Illustrations.
 - La page de garde contient le titre entier du travail (français et anglais), les noms et titres des auteurs, les institutions pour lesquelles les auteurs travaillent ain-

si que les coordonnées complètes de l'auteur principal, avec numéro de téléphone, fax et e-mail.

- Résumé et abstract en anglais (avec le titre du travail): Sans référence, ni acronyme, ni abréviation inhabituelle (maximum 250 mots).
- 3 à 6 mots clés.
- **Texte:** Disposition dans les travaux originaux : Introduction, méthodes (y compris matériel d'examen, patients, animaux de laboratoire, le cas échéant les autorisations, resp. respect de la Déclaration d'Helsinki, y compris le vote du comité d'éthique), résultats et discussion. Les abréviations doivent être écrites en entier à leur première apparition dans le texte.
- **Références:** Les références à la littérature doivent être citées à la fin du travail dans l'ordre d'apparition dans le texte et citées suivant le modèle ci-dessous. Les communications personnelles, les résultats non publiés et/ou les manuscrits adressés à la publication ne sont pas acceptés, mais doivent être mentionnés de façon appropriée dans le texte. Les citations « à l'impression » resp. « in press » ne se rapportent qu'aux travaux qui ont été acceptés (en ajoutant le nom du journal, le numéro et l'année de parution, si connus). La citation de travaux « en préparation » n'est pas autorisée. Les communications de congrès ne seront prises en considération que sous forme d'abstract ou d'article de « Proceedings-Journal ».
- **Tableau :** Chaque tableau doit apparaître sur une nouvelle page avec un titre explicatif court. Les abréviations et les signes doivent être expliqués en pied de page.
- **Légendes d'illustrations :** La légende de chaque illustration doit être sur une nouvelle page ; les abréviations et les signes doivent y être expliqués.
- **Illustrations :** Dessins, dessins en dégradé ou photographies (noir/blanc ou couleurs).
- **Modèle de citation :** Article de journal : Daoud AS, Batieha A, Abu-Ekteish F et al. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizure. *Epilepsia* 2002; 43: 740-743 (nommer les 4 premiers auteurs; abréviation des journaux selon la « List of Journals indexed in Index Medicus »); Livres: Shorvon S. Status Epilepticus. Its Clinical Features and Treatment in Children and Adults. Cambridge: Cambridge University Press, 1994; Chapitres de livres: Holthausen H, Tuxhorn I, Pieper T et al. Hemispherectomy in the treatment of neuronal migrational disorders. In: Kotagal P, Lüders HO (eds): *The Epilepsies. Etiologies and Prevention*. San Diego, London, Boston et al: Academic Press, 1999: 93-102

Que devez-vous envoyer à la rédaction?

Tous les manuscrits doivent être envoyés en trois exemplaires, y compris les illustrations et tableaux. L'envoi de fichiers électroniques (MS Word) est préférable, comme alternative, l'envoi de trois exemplaires imprimés et d'une CDRom (pour les illustrations et les tableaux mentionner le programme utilisé) est possible.



Les encéphalopathies épileptiques sont un groupe d'affections épileptiques rares dont la fréquence est probablement inférieure à 10% des épilepsies de l'enfance. Ces syndromes, affections et maladies représentent cependant un défi pour le neurologue et le neuropédiatre : elles comportent en effet le plus souvent un risque de déficience intellectuelle à long terme bien qu'un traitement énergique semble pouvoir la prévenir, au moins en partie.

La note de Giovanni Battista Foletti et Anne Beaumanoir illustre brièvement le contexte dans lequel ces troubles sont progressivement décrits depuis la fin des années soixante : Anne Beaumanoir est d'ailleurs à l'origine de travaux fondamentaux qui amènent à la définition du syndrome de Lennox-Gastaut.

Christian M. Korff détaille dans son article les tableaux électrocliniques des plus importants syndromes : l'aspect bio électrique, surtout au cours du nyctémère, est central dans l'évaluation et l'évolution de ces affections. Cet aspect est illustré par les images EEG qui accompagnent le texte.

Anna Kaminska fait le point des hypothèses physiopathologiques actuelles : elle distingue les encéphalopathies avec anomalies EEG intercritiques prédominantes d'un autre groupe d'encéphalopathies épileptiques dans lequel les crises cliniques semblent être le facteur étiologique prédominant.

Sébastien Lebon et Eliane Roulet donnent un aperçu des moyens thérapeutiques à disposition du thérapeute

Dr. med. Giovanni B. Foletti

dont la mise en route précoce et le monitoring à long terme peut être considéré comme la clef du succès thérapeutique.

Gabriel Baltariu, Emilia Sforza et G. B. Foletti font le point sur l'évolution des syndromes et affections à l'âge adulte en mettant l'accent sur le peu de travaux prospectifs à disposition. Enfin, Claudio Finetti explore une des frontières de la notion d'encéphalopathie épileptique, en soulignant le fait que, les enfants souffrant d'une épilepsie y.c. des syndromes considérés jusqu'ici comme bénins, ont un risque de troubles langagiers bien supérieur à celui d'une cohorte d'enfants sains.

Bien que hors contexte, la présentation de S. L. Moshé est à propos : en effet, en juillet 2009, lorsque ce cahier a été rédigé, l'International League Against Epilepsy (ILAE) entre dans son deuxième siècle d'existence. Comme le texte de S.L. Moshé le montre, ILAE a un programme de travail très ambitieux dont le but premier peut être défini comme celui de permettre à l'ensemble des personnes souffrant d'épilepsie à travers le monde d'être reconnus et traités convenablement.



Dr. med. Giovanni B. Foletti

Résumé

Bien que les premières descriptions de patients souffrant d'encéphalopathie épileptique date du XVIII^{ème} et du XIX^{ème} siècle, le concept d'encéphalopathie épileptique apparaît pour la première fois au cours de la deuxième moitié du XX^{ème} siècle. Ce critère ne peut en effet ignorer l'utilisation clinique de l'encéphalographie.

Auparavant, à cheval entre le XIX^{ème} et le XX^{ème} siècle, le concept de "démence épileptique" apparaît aujourd'hui comme un concept idéologique sans base scientifique claire.

L'article se termine avec la mise en évidence du critère actuel d'encéphalopathie épileptique qui devrait être incluse dans la prochaine classification des épilepsies et syndromes épileptiques.

Epileptologie 2009; 26: 158 – 162

Mots clés : histoire de la médecine, encéphalopathie épileptique et démence épileptique

Betrachtung über die Geschichte des Begriffs der epileptischen Enzephalopathie

Nach den ersten klinischen Beschreibungen im 18. und 19. Jahrhundert erschien der Begriff der epileptischen Enzephalopathie zum ersten Mal in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts. Selbstverständlich kann dieser Begriff die klinische Elektroenzephalographie nicht ignorieren. Ferner entspricht das Konzept der "epileptischen Demenz" – sehr "en vogue" während den 19. und 20. Jahrhunderten – eher einem ideologischen Konzept ohne klare wissenschaftliche Grundlage. Der Artikel endet mit einem Hinweis auf das heutige Konzept der epileptischen Enzephalopathie, ein Konzept, das nun in die neue vorgeschlagene Klassifikation der Epilepsien und der epileptischen Syndrome aufgenommen werden sollte.

Schlüsselwörter: Geschichte der Medizin, epileptische Enzephalopathie, epileptische Demenz

Notes About the History of the Concept of Epileptic Encephalopathy

Despite the fact that the first clinical descriptions date back to the 18th and 19th centuries, the nosologic

**Giovanni Battista Foletti et Anne Beaumanoir,
Fondation « Institution de Lavigny », Lavigny**

concept of epileptic encephalopathy first appeared during the second half of the 20th century. Indeed, this concept can not ignore the clinical electroencephalography. Thus, the concept of "epileptic dementia", "en vogue" between the 19th and 20th century, corresponds to a rather ideological concept without clear scientific basis. This note ends with a reminder of the current concept of epileptic encephalopathy, a concept that should now be included in the proposal of a new classification of epilepsies and epileptic syndromes.

Key words: History of medicine, epileptic encephalopathy, epileptic dementia

Introduction

Au cours de l'été 2009, le rapport de la commission de la ILAE (Commission of Classification and Terminology) circule dans la communauté des spécialistes en épileptologie sous forme de proposition [1]. Le projet propose, entre autres changements par rapport à la précédente classification (de 1989), l'introduction du concept d'encéphalopathie épileptique. Cette notion comporte l'idée qu'une activité épileptique en soi, indépendamment d'éventuels états de mal, peut être une cause de troubles cognitifs et comportementaux sans rapport avec une éventuelle lésion structurelle sous-jacente ; de plus, elle souligne que ces troubles cognitifs et comportementaux peuvent s'aggraver avec le temps.

«The concept of epileptic encephalopathy embodies the notion that the epileptic activity itself may contribute to severe cognitive and behavioural impairments above and beyond what might be expected from the underlying pathology (e.g. cortical malformation) alone, and that these can worsen over time. Inherent in this concept is the idea that by suppressing or preventing the epileptic activity, one may improve the cognitive and behavioural outlook of the disorder. In the developing brain, this concept has led to the hope that rapid effective intervention should and can be used before the abnormal epileptic activity interferes irrevocably with normal processes of brain development [1] ».

D'où vient cette notion qui situe en quelques sortes l'encéphalopathie épileptique entre une épilepsie, maladie chronique caractérisée exclusivement par la répétition des crises épileptiques isolées, qui ne s'accompagnent pas d'une détérioration des fonctions cognitives et de troubles du comportement d'une part et les états de mal d'autre part ?

L'épileptologie des XVIII^{ème} et XIX^{ème} siècles et la « démence épileptique »

Si la notion d'encéphalopathie épileptique (E.E.) est progressivement apparue depuis l'introduction en clinique de l'encéphalographie au XX^{ème} siècle, les premières descriptions cliniques de patients souffrant d'une E.E. remontent à l'aube de l'épileptologie moderne.

S. A. Tissot, suisse et vaudois, né à Grancy en 1728, à quelques encablures de l'Institution de Lavigny (Institution pour épileptiques créée en 1907), écrit son célèbre traité de l'épilepsie en 1770 [2].

Dans ce premier ouvrage d'épileptologie de l'ère moderne, édité à Lausanne en 1770, S.A. Tissot décrit un enfant âgé de 18 mois ayant « toute la force, la connaissance et l'intelligence qu'on peut avoir à cet âge ». Le médecin attribue le début subit d'un syndrome épileptique sévère à l'effroi provoqué par un coup de pistolet qui retentit près de l'enfant. Voici la description : « Dès cet instant, il eut des mouvements convulsifs, qui devinrent successivement plus forts, il oublia les mots qu'il savait, prit un air égaré et une vivacité qui le faisait courir sans cesse, sans but, sans dessein. Les mouvements convulsifs étaient de deux forces, il y en avait de très légers dans la tête et les bras, qui ne s'apercevaient qu'avec peine ; on en comptait quelquefois dix ou douze de suite, et il n'en restait aucune impression ; les autres étaient plus marqués, l'enfant en avait vingt, trente, jusques à quarante par jour ; il les sentait venir, s'arrêtait, levait la main et regardait fixement dedans, si le mouvement convulsif ne venait pas d'abord, l'enfant frappait du pied et se mettait à courir. Les mouvements étaient plus ou moins forts ; dans les plus légers, qui faisaient le plus grand nombre, il ne faisait que ployer le corps et baisser un moment la tête ; dans les plus forts, il tombait par terre, et de ceux-ci, il y en avait dix fois ou douze par jour, dans le nombre desquels on en comptait deux ou trois où l'enfant restait par terre une minute ou deux, avec des convulsions dans tout le corps et en faisant de grands cris. Dès que cet accident était fini, l'enfant devenait excessivement pâle et s'assoupissait pour quelques moments ».

K. Karbowski [3], fin connaisseur de l'histoire de l'épilepsie, reconnaît à juste titre dans cette présentation la première description clinique d'un enfant souffrant d'un syndrome myoclonostatique.

Au XIX^{ème} siècle, une poignante lettre au « Lancet » de W. J. West [4], médecin, décrit à propos de son propre fils, un tableau épileptique qui rendra son « éponyme » (West) en 1960. Ce médecin évidemment très touché par l'affection progressive de son enfant, demande à ses pairs de lui donner quelques conseils et surtout des propositions thérapeutiques. Le « Lancet » était déjà à cette époque (nous sommes en 1841) une publication répandue et lue.

Voici ce qu'il écrit : « *The child is now near a year old; was a remarkably fine, healthy child when born, and continued to thrive till he was four months old. It was at this*

time that I first observed slight "bobbing" of the head forwards, which I then regarded as a trick, but were, in fact, the first indications of disease : for these "bobbing" increased in frequency, and at length became so frequent and powerful, as to cause a complete heaving of the head forward towards his knees, and then immediately relaxing into the upright position, something similar to the attacks of emprostotonos : these bowings and relaxing would be repeated alternately at intervals of a few seconds, and repeated from ten to twenty or more times at each attack, which attack would not continue more than two or three minutes; he sometimes has two, three, or more attacks in the day; they come on whether sitting or lying; just before they come on he is alive and in motion, making a strange noise, and then all of a sudden down goes his head and upwards his knees ; he then appears frightened and screams out. At one time, he lost flesh, looked pale and exhausted, but latterly he has regained his good looks, and, independent of this affection, is a fine grown child, but he neither possesses the intellectual vivacity or the power of moving his limbs, of a child of his age : he never cries at the time of the attacks, or smiles or takes any notice, but looks placid and pitiful, yet his hearing and vision are good : he has no power of holding himself upright or using his limbs, and his head falls without support ».

Tout pédiatre et épileptologue reconnaît dans cette description un « syndrome de West ».

Ce syndrome sera d'abord reconnu sous la dénomination de « eclampsia nutans » ou encore, dans la nomenclature française de « tic de Salaam » [5].

La période à cheval entre le XIX^{ème} et le XX^{ème} siècle se caractérise par l'émergence de l'idée que l'épilepsie est la quintessence d'une progressive dégénérescence du cerveau sur la base le plus souvent génétique. C'est la notion de « démence épileptique ». Quelques grands noms de la littérature comme Dostoïevski (en particulier la figure de Smerdiakov dans les « Frères Karamazov ») donne un portrait saisissant de « l'épileptique dégénéré » dont la déchéance est émaillée par des manifestations épileptiques [6].

La psychiatrie positiviste du XIX^{ème} siècle considère en effet l'épilepsie, la folie et la criminalité non pas comme trois entités distinctes mais comme des formes d'une même et unique maladie. En Italie, Lombroso pensait que l'attaque épileptique pouvait avoir des manifestations purement psychiques (l'épilepsie latente). Ces hypothèses, qui n'avaient pas de bases scientifiques claires avaient un but humanitaire : affranchir les criminels ayant eu des crises épileptiques de leur responsabilité et donc de leur condamnation. Ces idées ont été ensuite reprises par des mouvements eugéniques très actifs dans les pays du nord, y.c. en Suisse. Cela a justifié chez nous des campagnes de stérilisation [7]. Ailleurs, les théories eugéniques ont donné une « base scientifique » aux crimes de l'Allemagne nazie. On peut ici, en quelque sorte, parler d'une science médicale et épileptologique fourvoyée.

Ces opinions avaient encore cours entre les deux guerres mondiales. Ainsi, le Dr E. Berger, médecin de l'Institution de Lavigny écrit dans son rapport médical annuel de 1931 : « X, il y a quelques mois encore, pouvait travailler ... puis, il a eu une forte série de crises ou de vertiges. Il est incapable maintenant de faire quoique ce soit. Il ne sait même plus manger seul et devient de jour en jour plus pénible et gâteux. La personne qui le soigne est navrée et ne peut rien faire pour enrayer cette déchéance progressive qui, en quels années, fera de ce malade une pauvre loque, sans intelligence et sans raison. Heureusement, tous ne suivent pas ce sombre chemin ».

Dés la deuxième guerre mondiale, la notion de « démence épileptique » est définitivement écartée de l'approche épileptologique : la « démence épileptique » qui ne doit donc pas être confondue avec les notions « d'encéphalopathie épileptique ».

L'introduction de l'électroencéphalographie clinique

L'ère de l'électroencéphalographie, introduite entre les années 1920 et après la fin de la 2^{ème} guerre mondiale, dans les années 1950, en épileptologie moderne, révolutionne l'approche clinique des épilepsies et ouvre la voie à l'épileptologie contemporaine [8]. C'est alors que les grands syndromes épileptiques de West et de Lennox sont décrits dans les termes que nous utilisons encore aujourd'hui.

Les épileptologues de Boston décrivent, en le comparant au « petit mal typique » avec pointes ondes 3 c/s., un « petit mal variant » caractérisé par des éléments électroencéphalographiques particuliers : de « pointes lentes ondes lentes » au cours duquel la conscience n'est pas aussi diminuée que dans le petit mal typique [9]. Quelques années plus tard, cette observation initiale sera confirmée par William Lennox et Jean Davis [10]. Les auteurs comparent alors deux groupes d'enfants : un groupe présentant des absences corrélées avec des décharges électroencéphalographiques de pointes ondes à la fréquence de 2,5 à 4 c/s. avec un deuxième groupe d'enfants dont l'EEG critique comporte des « pointes ondes lentes » dont la fréquence se situe entre 1 et 2,5 c/s. Les auteurs concluent que ce deuxième groupe d'enfants ne présente pas une forme précoce de petit mal mais qu'ils souffrent d'un trouble épileptique caractérisé aussi par un déficit cognitif fréquent et des crises polymorphes.

Un siècle après la première description de West, F.A. Gibbs et E. J. Gibbs décrivent dans leur atlas de 1952 l'électroencéphalogramme dont la description fait partie intégrante du syndrome de West : « l'hypsarythmie ». Enfin, lors du colloque de Marseille de 1966, Henri Gastaut propose l'introduction de la dénomination « syndrome de West ». Voici ce qu'il écrit : « C'est pourquoi, dans la suite de l'ouvrage et sans préjuger de l'avenir,

nous parlerons d' « encéphalopathie myoclonique infantile avec hypsarythmie » pour désigner l'affection en cause et nous utiliserons le sigle EMIH excepté lorsque nous nous référons à l'aspect historique du problème où nous parlerons alors du syndrome de West » [5].

Le syndrome de Lennox Gastaut sera défini dans les termes actuels par Henri Gastaut au sein de l'école de Marseille en 1966 : « a very severe variety of childhood epilepsy which is refractory to treatment and characterized by : (1) frequent tonic seizures and variant of petit mal absences, (2) pronounced, homogeneous mental retardation, (3) interictal EEG records showing pseudorhythmic (1,5 - 2 c/s) diffuse slow spike and wave » [11].

L'émergence de la notion d'« encéphalopathie épileptique »

Le critère « encéphalopathie épileptique » fait son apparition à cheval des années soixante et septante, issue des travaux non seulement dans les pays anglo-saxons mais aussi en Europe centrale et plus particulièrement en France et en Allemagne [12]. Cette notion semble d'autant plus utile que les progrès de la pharmacologie permettent l'introduction de substances qui montrent une réelle efficacité [13].

L'école de Marseille [14] est à l'origine de la reconnaissance de nombreux syndromes épileptiques actuellement acceptés par la Communauté Internationale. Ce groupe de neurologues joue un rôle fondamental dans la définition de l'« épilepsie myoclonique sévère du nourrisson » qui reçoit l'éponyme d'une épileptologue du centre de Marseille, la Doctoresse Charlotte Dravet (Syndrome de Dravet) [15]. L'« état de mal électrique épileptique pendant le sommeil lent » (ESES ou POCS) [16] a été défini aussi lors des colloques de Marseille. C'est précisément autour de ces observations particulières (POCS) que les neuropédiatres ont ouvert la voie à une définition d'« encéphalopathie épileptique » plus large [17].

En effet, les syndromes de West et Lennox frappent le clinicien à cause de la fréquence et de la gravité des manifestations épileptiques : de là, on déduit facilement que les troubles cognitifs et comportementaux qui les accompagnent sont la conséquence même des crises épileptiques.

Quand nous parlions dans les années 60 à propos de ces syndromes d'encéphalopathies épileptogènes, nous suggérons, sans rejeter l'idée que la fréquence des crises et le traitement participaient à la dégradation mentale, que pour l'essentiel la progression du déficit intellectuel était liée au génie propre de l'encéphalopathie.

Un tournant a été pris quand les processus maturatifs et de plasticité cérébrale sont apparus jouer un rôle majeur dans l'expression clinique et l'EEG des encéphalopathies épileptogènes qui s'expriment, en effet, de

façons différentes en fonction de l'âge.

Dans les années 80, à la suite des études sur l'impact du paroxysme EEG, même de brève durée, sur les processus cognitifs c'est posée la question de savoir si, non seulement la répétition des crises mais les décharges épileptiques, nous apparaissant sans accompagnement clinique comme dans le cas du POCS, ne joueraient pas un rôle primordial dans la régression intellectuelle des patients atteints d'une encéphalopathie épileptogène.

Cette impression ne semble pas toujours confortée par l'observation. En effet, l'arrêt du développement psychomoteur, dans le cas de syndromes « idiopathiques », est contemporain de la survenue des premiers spasmes.

De plus, l'observation du syndrome de Lennox-Gastaut nous amène à constater que les troubles cognitifs apparaissent très tôt tandis que les crises sont encore rares et les décharges EEG encore peu nombreuses aussi bien durant la veille que durant le sommeil. Dans le syndrome de Dravet, la régression ne survient qu'au moment de l'explosion épileptique plusieurs mois après les premières convulsions : il est vrai aussi que les décharges épileptiques sont plurifocales aussi bien que généralisées.

Suivant une réflexion analogue, et depuis une vingtaine d'années, déjà les pédiatres et plus particulièrement les neuropédiatres de l'école lausannoise autour de Thierry Deonna et Eliane Roulet [18] mettent en évidence le fait que, dans un certain nombre de situations cliniques étudiées individuellement (comme dans le POCS), le déficit cognitif et les troubles comportementaux des enfants sont présents même lorsque les crises épileptiques sont tout à fait en arrière plan du tableau clinique : crises rares, brèves et mal détectables cliniquement. Ces enfants présentent, lors des enregistrements de longue durée et notamment de sommeil, une activité bioélectrique à caractère épileptique intense. Ces observations suggèrent donc que les difficultés cognitives et comportementales progressives ne sont pas seulement en relation avec des difficultés à caractère psychosocial et les médicaments antiépileptiques mais bien en relation avec l'activité épileptique en soi, sans rapport direct avec les manifestations épileptiques cliniques[15]. Cette option est confortée par l'observation relevée dès les premiers travaux sur les épilepsies idiopathiques âge dépendantes de l'enfant dans les années 1960 que les déficits étaient liés à la topographie des décharges et que la récupération était influencée par l'âge de disparition des pointes focales. Tous les travaux ont également mis en évidence l'impact de la durée du POCS (ESES) sur le pronostic du syndrome que Tassinari et al. [19] appelle le « syndrome de Pénélope ». La proposition de ces auteurs qui suggèrent que les troubles cognitifs caractéristiques de l'encéphalopathie ESES résultent de l'interférence des décharges épileptiques sur les fonctions du sommeil intervenant dans les processus cognitifs ouvre des perspectives de recherches intéressantes.

Plus récemment, la notion d'encéphalopathie épileptique a tendance à s'ouvrir davantage. En effet, les observations cliniques singulières, à propos des enfants souffrant d'épilepsie en relation avec des foyers épileptogènes et lésions cérébrales opérées, montrant une récupération de déficits cognitifs globaux après le traitement par chirurgie, mettent en évidence le rôle délétère d'une activité épileptique intense qui embrase des régions corticales éloignées de la zone épileptogène initiale [20, 21].

Ces observations semblent faire échos à un des derniers éditoriaux de *Neurology* [22] qui s'intitule « No kidding ; high risk of cognitive difficulty in new-onset paediatric epilepsy ». Cet éditorial se réfère à un travail épidémiologique paru dans la même revue montrant aussi, du point de vue épidémiologique, qu'il existe un risque évident de troubles à caractère cognitif en relation avec la comitialité de l'enfance.

La proposition de la commission de la ILAE [1] qui propose de supprimer la notion de « bénin » de la classification des épilepsies de l'enfance va dans le même sens.

Références

1. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al. Revised terminology and concepts for organization of the epilepsies: Report of the Commission on Classification and Terminology. *Commission Report*, 28 July 2009
2. Tissot SA. *Traité de l'épilepsie*. Lausanne 1770: 191 - 192
3. Karbowski K. Developments in epileptology in the 18th and 19th century prior to the delineation of the Lennox-Gastaut syndrome. In: Niedermeyer E, Degen R (eds): *The Lennox-Gastaut Syndrome. Proceeding of a Symposium held in Bad Kreunach, RFA, Sept. 17 - 19, 1987*
4. West WJ. On a peculiar form of infantile convulsions. *Lancet* 1841: 724 - 725
5. Eling P, Renier WO, Pomper J et al. The mystery of the doctor's son, or the riddle of West syndrome. *Neurology* 2002; 58: 953-955
6. Assael BM. La figure de l'épileptique dans la psychiatrie positiviste. De Smerdiakov à l'Aktion T4. Lausanne, colloque sur les épilepsies, 27 avril 2007
7. Vonmont A. Ils ont fait œuvre de pionniers. « Horizons » Magazine suisse de la recherche scientifique 2009; 72: 10-15
8. Pagnier P. Application de l'électroencéphalographie à l'étude de l'épilepsie. *Presse Med* 1993; 4: 780-782
9. Gibbs FA, Gibbs EI, Lennox WG. Influence of blood sugar level on wave and spike formation in "petit mal" epilepsy. *Arch Neurol & Psychiat* 1939; 41: 1111
10. Lennox WG, Davis JP. Clinical correlates of the fast and the slow spike-wave electroencephalogram. *Psychiatrics* 1950; 5: 626-644
11. Lennox WG. *The Lennox-Gastaut Syndrome: historical aspects from 1966 to 1987*. New York: Alan R Liss, Inc. 1988: 9-23
12. Pazzaglia P, Frank L, Dravet C, Tassinari A. Epileptic infantile encephalopathies (West syndrome, Lennox-Gastaut syndrome) with developmental trend to petit mal. *Rev Neurol* 1971; 41: 310-315
13. Olive D, Tridon P, Weber M et al. Effect of sodium dipropylacetate on certain varieties of epileptogenic encephalopathies in infants. *Schweiz Med Wochenschr* 1969; 99: 87-92

14. Beaumanoir A, Roger J. « Une histoire de l'épileptologie francophone ». Montrouge : John Libbey Eurotext, 2007
15. Dravet C, Bureau M, Oguni H et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds): *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, 4th ed. London: John Libbey, 2005: 89-114
16. Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L et al. Etat de mal épileptique pendant le sommeil lent (ESES ou POCs) incluant l'aphasie épileptique acquise (syndrome de Landau-Kleffner). In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (éds) : *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent*, 4e ed. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2005 : 295-314
17. Aicardi J. Epilepsy, the hidden part of the iceberg. *Eur J Pediatr Neurol* 1999; 3:197-200
18. Deonna T, Roulet E. Cognitive and behavioral disorders of epileptic origin in children. *Clinics in Developmental Medicine* No 168. Cambridge University Press, 2005
19. Tassinari CA, Cantalupo G, Rios-Pohl L et al. Encephalopathy with status epilepticus during slow sleep: « The Penelope syndrome ». *Epilepsia* 2009; 50(Suppl 7): 4-48
20. Freitag H, Tuxhorn I. Cognitive function in preschool children after epilepsy surgery: rationale for early intervention. *Epilepsia* 2005; 46: 561-567
21. Jonas R, Asarnow RF, LoPresti C et al. Surgery for symptomatic infant-onset epileptic encephalopathy with and without infantile spasms. *Neurology* 2005; 64: 746-750
22. Loring DW, Meador KJ. No kidding: high risk of cognitive difficulty in new-onset paediatric epilepsy. *Neurology* 2009; 73: 496-497

Adresse de correspondance:

Giovanni B. Foletti, MD
Institution de Lavigny
Route du Vignoble
CH-1175 Lavigny
Tél. 0041 21 8214646
Fax 0041 21 8214650
gfoletti@ilavigny.ch

Résumé

Les encéphalopathies épileptiques se manifestent par une détérioration neurologique ou cognitive en lien avec l'apparition d'une activité épileptique. Elles débutent souvent dans l'enfance. Certaines d'entre elles ont pu être individualisées au point de représenter de véritables syndromes. D'autres forment un continuum entre diverses entités qui partagent des caractéristiques communes. L'étiologie de ces entités est multiple, et inclut des lésions cérébrales périnatales ou traumatiques, des anomalies chromosomiques et des maladies neurocutanées. Nous présentons les tableaux électro-cliniques des plus fréquentes d'entre celles qui se manifestent après la période néonatale.

Mots clés : encéphalopathies épileptiques, enfance, présentation électro-clinique

Epileptologie 2009; 26: 163 – 173

Epileptische Enzephalopathien: elektroklinische Präsentation in der Kindheit

Die epileptischen Enzephalopathien zeigen sich mit neurologischen oder kognitiven Symptomen in Verbindung mit einer epileptischen Aktivität. Sie beginnen oftmals in der Kindheit. Einzelne unter ihnen sind echte Syndrome, andere bilden ein Kontinuum aus diversen Entitäten mit gemeinsamen Merkmalen. Die Ätiologien dieser Entitäten sind vielfach und beinhalten perinatale oder traumatische zerebrale Läsionen, chromosomale Abnormalitäten und neurokutane Krankheiten. Wir stellen die häufigsten elektroklinischen Zusammenhänge vor, die nach dem neonatalen Zeitraum auftreten.

Schlüsselwörter: Epileptische Enzephalopathien, Kindheit, elektroklinischer Zusammenhang

Epileptic Encephalopathies : Electroclinical Presentations in Childhood

Epileptic encephalopathies present with neurological and cognitive deterioration linked with the appearance of an epileptic activity. They frequently start in childhood. Some of them have been well individualized and represent true epileptic syndromes. Others form a

Christian M. Korff,

Neuropédiatrie, Service des Spécialités Pédiatriques, Dép. de l'Enfant et de l'Adolescent, HUG, Genève

continuum among diverse entities who share common characteristics. Their etiologies are multiple, and include perinatal or traumatic cerebral lesions, chromosomal abnormalities or neurocutaneous diseases. We present the electroclinical picture of the most frequent of those who start after the neonatal period.

Key words: Epileptic encephalopathies, childhood, electroclinical presentation

Introduction

Les encéphalopathies épileptiques sont définies par la Ligue Internationale contre l'Epilepsie (LIcE) comme des entités dans lesquelles « certaines formes d'activité épileptique entraînent des troubles cognitifs et comportementaux sévères, par l'intermédiaire d'une altération du développement et de la fonction cérébrale » [1]. En théorie, cette définition inclut l'aspect partiellement ou entièrement réversible des difficultés précitées, lorsqu'un contrôle de cette activité anormale peut être obtenu. Ce concept reste difficile à appréhender, dans la mesure où notre compréhension de sa physiopathologie est incomplète. De plus, outre l'activité épileptique elle-même, la pathologie sous-jacente et les effets secondaires des traitements peuvent également contribuer à l'apparition de ce type de troubles chez l'enfant atteint d'une épilepsie sévère, et le rôle respectif de chacun de ces aspects est souvent impossible à clarifier. La LIcE considère que dans une encéphalopathie épileptique, « la détérioration cognitive ou comportementale doit outrepasser les atteintes attendues en présence du type de pathologie incriminée » (pour autant qu'une cause puisse être identifiée, ce qui est loin d'être la règle) [1]. Le terme d'encéphalopathie épileptique peut s'appliquer à différents syndromes épileptiques dont la caractéristique commune est le potentiel de dégradation cognitive qui peut faire suite aux manifestations épileptiques. Il est important de comprendre qu'une telle détérioration ne s'observe pas dans tous les cas mais que le risque qu'elle soit observée est grand, les exceptions étant plus ou moins fréquentes selon les syndromes. Comme le souligne la LIcE, « la reconnaissance de ce risque doit permettre une intervention thérapeutique médicamenteuse ou chirurgicale précoce permettant d'aboutir à un meilleur contrôle des crises et du développement de l'enfant » [1]. La plupart de ces syndromes débutent dans l'enfance, souvent au cours des toutes premières années de la vie. Cet article passe

en revue les plus fréquents d'entre eux, en suivant les propositions récentes de la LICÉ: le syndrome de West, le syndrome de Dravet, l'épilepsie avec crises myocloniques et astatiques, le syndrome de Lennox-Gastaut et le spectre des syndromes avec pointes-ondes continus du sommeil (POCS) [1]. Nous avons fait le choix d'ajouter à cette liste l'épilepsie-absences myocloniques, et n'aborderons pas les encéphalopathies épileptiques de la période néonatale. Ces syndromes sont présentés par ordre chronologique de début.

Syndrome de West

Le syndrome de West (SW) se caractérise par une triade associant des spasmes infantiles, une hypsarythmie sur le tracé électroencéphalographique interictal, et un retard développemental. Il s'agit de la forme la plus fréquente d'encéphalopathie épileptique, dont l'incidence est d'environ 3 à 5 naissances sur 10000 [2]. Ses causes en sont multiples, des lésions organiques étant retrouvées dans au moins 3 quarts des cas. Il peut s'agir, entre autres, d'anomalies liées à une maladie neurocutanée, de malformations corticales, de maladies métaboliques (comme le déficit en pyridoxine), de lésions vasculaires ou traumatiques. Une forme récessive liée à une anomalie sur le chromosome X a été rapportée [3]. Les formes familiales existent, mais ne représentent qu'une minorité de cas. Les spasmes ont été décrits pour la première fois par le Docteur William James West, un chirurgien anglais qui avait observé des séries de contractions musculaires paroxystiques chez son propre fils et publié leur description détaillée dans le *Lancet* en 1841. Ils se caractérisent par une flexion ou une extension brusque du tronc et des membres, suivie d'une phase tonique brève, et d'un relâchement transitoire, les crises se répétant en salves de durée et de fréquence variables. Ils peuvent être généralisés, asymétriques ou entièrement focaux, et sont souvent observés au cours des états de transition entre la veille et le sommeil. Ils sont corrélés sur l'électroencéphalogramme (EEG) ictal à une onde lente de haute amplitude, suivie d'un aplatissement (électrodécèlement) et de rythmes rapides de basse amplitude (voir **figure 1**). Ce type de crise, fortement dépendant de l'âge, apparaît autour du sixième mois, parfois chez des enfants sans aucuns antécédents médicaux, et a tendance à disparaître après quelques semaines à quelques mois. Beaucoup plus rarement, les spasmes perdurent pendant des années, ou débutent à un âge plus tardif [4-6]. Ces variantes peuvent être considérées comme des intermédiaires entre le syndrome de West et d'autres formes d'encéphalopathies épileptiques d'apparition plus tardive. L'hypsarythmie correspond à un tracé désorganisé, composé d'ondes lentes asynchrones de haute amplitude et de pointes multifocales à localisation variable (voir **figure 2**). Ce tracé apparaît d'abord dans le sommeil puis à l'état de veille, la plupart du temps. Pour

certain auteurs, ce type de tracé représente une forme d'état de mal non-convulsif [7]. La dégradation développementale s'observe de façon concomitante aux spasmes et aux anomalies EEG interictales. Elle peut parfois les précéder de quelques semaines, se manifestant par des symptômes très discrets, comme une perte rapidement progressive de l'interaction visuelle de l'enfant avec son entourage. Le pronostic est sévère, tant sur le plan du développement que sur celui des crises : deux tiers des enfants atteints développent une épilepsie difficile à traiter, comme un syndrome de Lennox-Gastaut, et des anomalies sévères du développement cognitif sont retrouvées chez au moins la moitié des patients. Seule une minorité montre un développement normal au cours de l'évolution [2]. Les traitements reconnus comme ayant la meilleure efficacité potentielle sur les spasmes incluent le vigabatrin et les hormones stéroïdes (ACTH, prednisone, hydrocortisone). Des études prospectives contrôlées visant à évaluer l'efficacité relative de ces substances l'une par rapport à l'autre sont en cours. Le vigabatrin est plus efficace chez les patients atteints d'une sclérose tubéreuse de Bourneville. Le traitement hormonal semble meilleur dans les autres cas, mais ceci reste à démontrer sur le long terme [8, 9]. D'autres traitements, comme le régime cétogène [10], la vitamine B6, le topiramate, ou le sulthiame, ont été essayés avec succès dans certains cas [9].

Syndrome de Dravet

Le syndrome de Dravet est rare. On estime son incidence à 1 cas sur 30000 naissances [11]. Il se caractérise par l'apparition au cours de la 1^e année de crises cloniques, souvent prolongées et fébriles, qui sont rapidement suivies de crises tonico-cloniques, de crises focales complexes, d'absences atypiques, et de myoclonies. Ces dernières peuvent parfois manquer, raison pour laquelle l'ancienne appellation d' « épilepsie myoclonique sévère du nourrisson » a été abandonnée par la LICÉ au profit du patronyme de la pionnière qui l'a décrit initialement. Des épisodes d'état de mal non-convulsif ou se manifestant par des myoclonies erratiques discrètes sont fréquents. Les crises toniques sont exceptionnelles. Les patients atteints de ce syndrome montrent une sensibilité particulièrement marquée aux stimulations lumineuses et à la température. L'analyse sémiologique et l'EEG ictal de certaines crises d'apparence généralisée montre parfois des éléments focaux (voir **figure 3**). Ces crises sont considérées comme « faussement généralisées », certaines d'entre elles étant dites « instables » en raison du caractère variable au cours d'un même épisode des manifestations cliniques ou de la localisation des anomalies EEG [12]. L'EEG interictal peut être normal au début, mais montre rapidement un ralentissement, des pointes et polypointes-ondes lentes généralisées ou multifocales (voir **figure 4**). Une activité rythmique thêta peut être observée dans les régions centra-

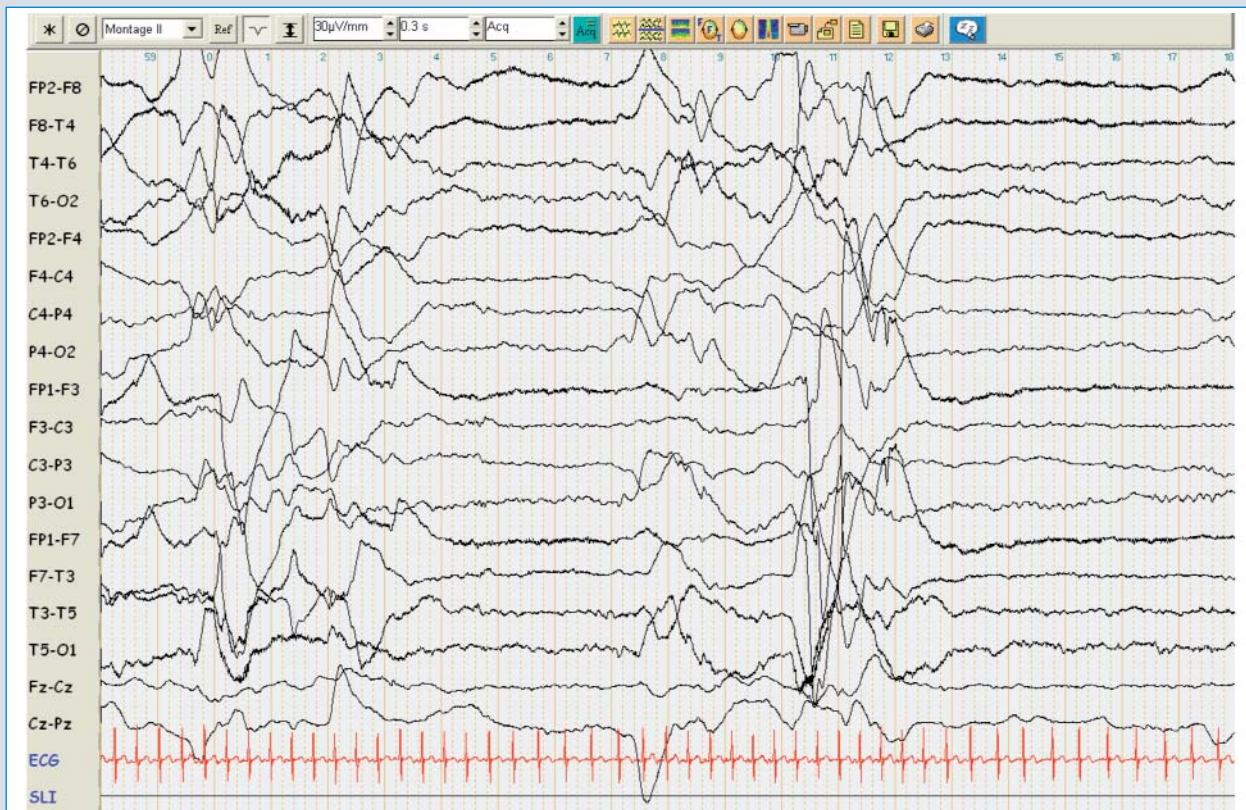


Figure 1: Spasmes infantiles (position brusquement figée, les bras le long du corps, regard fixe) au réveil, Syndrome de West. Ondes lentes de haute amplitude, suivies d'un aplatissement et de rythmes rapides se répétant en salves.

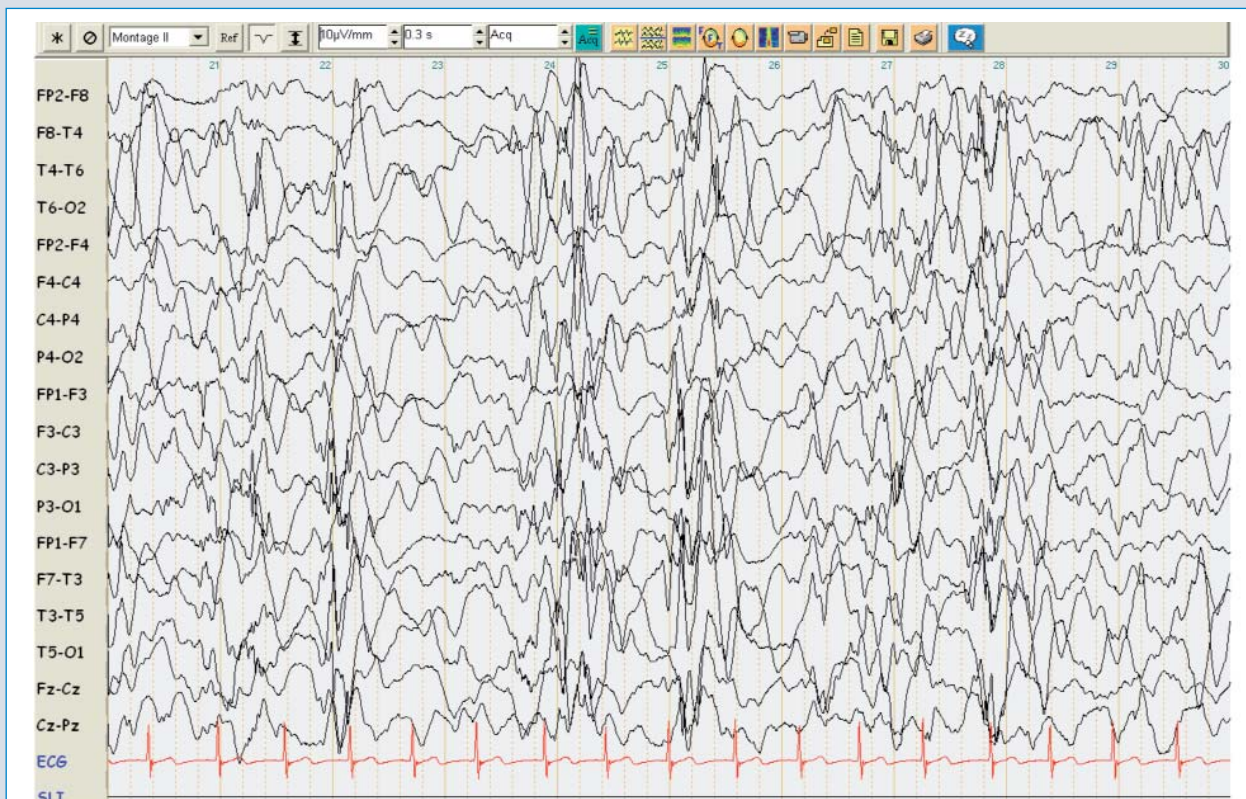


Figure 2: Hypsarrhythmie, sommeil, syndrome de West, 5 mois.



Figure 3: Syndrome de Dravet, 7 mois, veille, s/p crise partielle hémicorps droit, foyer centropariétal gauche.

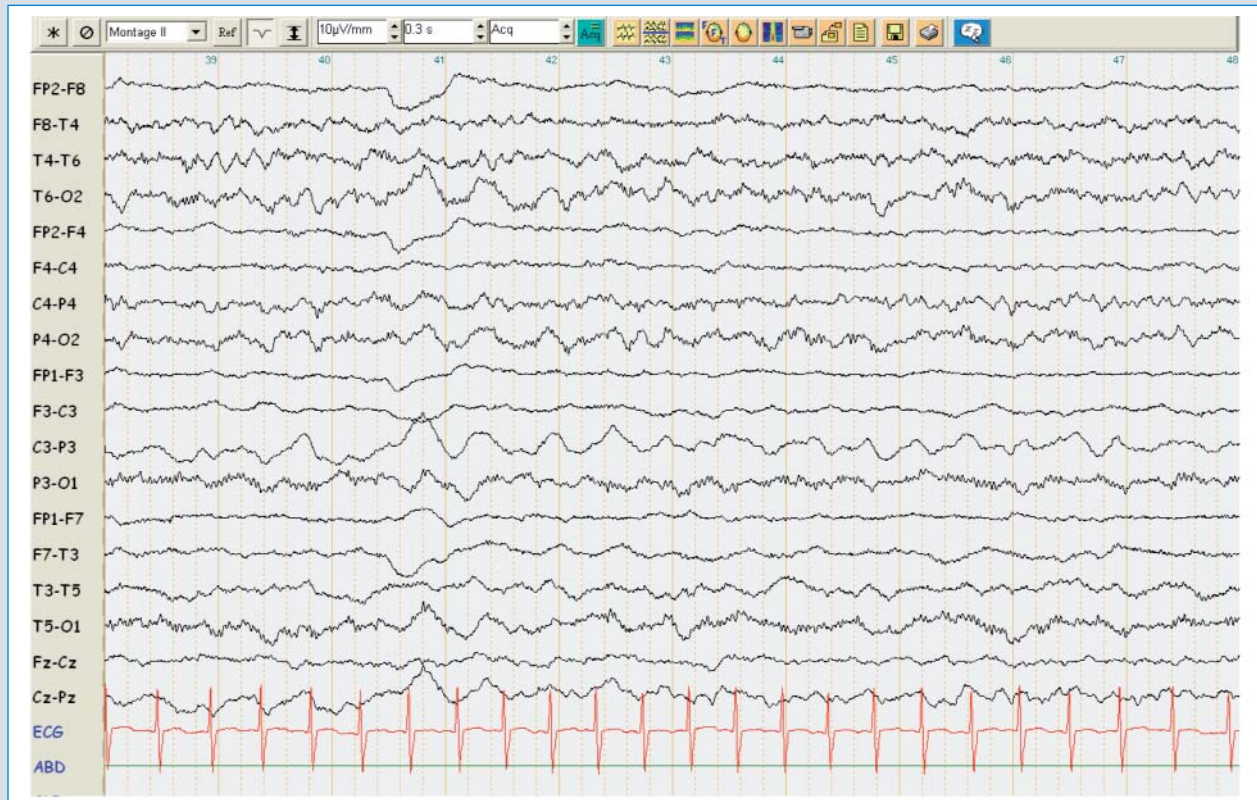


Figure 4: Syndrome de Dravet, somnolence, bouffée asymptomatique de pointes-ondes bilatérales.

les et au vertex. Un quart au moins de ces patients ont une anamnèse familiale positive pour des crises fébriles ou d'autres types d'épilepsies, souvent idiopathiques et généralisées. Pour certains auteurs, le syndrome de Dravet est l'extrémité sévère du spectre clinique de l'épilepsie généralisée avec crises fébriles plus, une entité familiale qui se manifeste par la présence de crises fébriles et de diverses formes d'épilepsies idiopathiques chez plusieurs membres d'une même famille [13, 14]. On retrouve des anomalies sur un gène codant pour un canal sodique (SCN1A) dans une majorité des patients testés [12]. La plupart d'entre elles apparaissent de novo, et il est probable que d'autres gènes sont probablement impliqués dans les mécanismes physiopathologiques sous-jacents. L'évolution clinique est défavorable, les crises étant réfractaires à tout traitement au début de la maladie et une régression développementale étant inévitablement notée, en général dès la 2^e année. Les difficultés neuropsychologiques concernent principalement les capacités visuelles et linguistiques. Il semble que la détérioration dans ces domaines soit proportionnelle à la sévérité de l'épilepsie dans les premières années d'évolution [15]. Des signes neurologiques, à type d'ataxie ou de signes pyramidaux, sont également notés chez la plupart de ces enfants, parfois de façon transitoire. Le taux de mortalité, notamment par mort

subite, par noyade, ou au cours d'un état de mal, est élevé, de l'ordre de 15% [15]. Certains médicaments peuvent apporter un certain degré de contrôle sur les crises, comme la combinaison d'acide valproïque, de stiripentol et de clobazam [16], le topiramate ou le régime cétogène. La carbamazépine, la lamotrigine et la phénytoïne sont contre-indiqués, en raison de leur potentiel d'exacerbation des crises, notamment myocloniques [15].

Epilepsie avec crises myocloniques et astatiques

L'épilepsie avec crises myocloniques et astatiques regroupe un ensemble d'entités d'étiologies différentes dont le spectre de sévérité et le pronostic à long terme varient. La forme idiopathique, d'étiologie génétique probable, est plus communément appelée syndrome de Doose. Ce syndrome débute entre la 1^e et la 5^e année de vie dans la plupart des cas. Le pronostic de cette forme, lorsqu'elle est très précisément définie, est favorable. Cependant, l'intégration du syndrome de Doose dans le groupe des encéphalopathies épileptiques peut se justifier par le fait que des épisodes de régression développementale transitoire sont fréquemment observés en cas d'exacerbation de la fréquence des crises. Ceci est

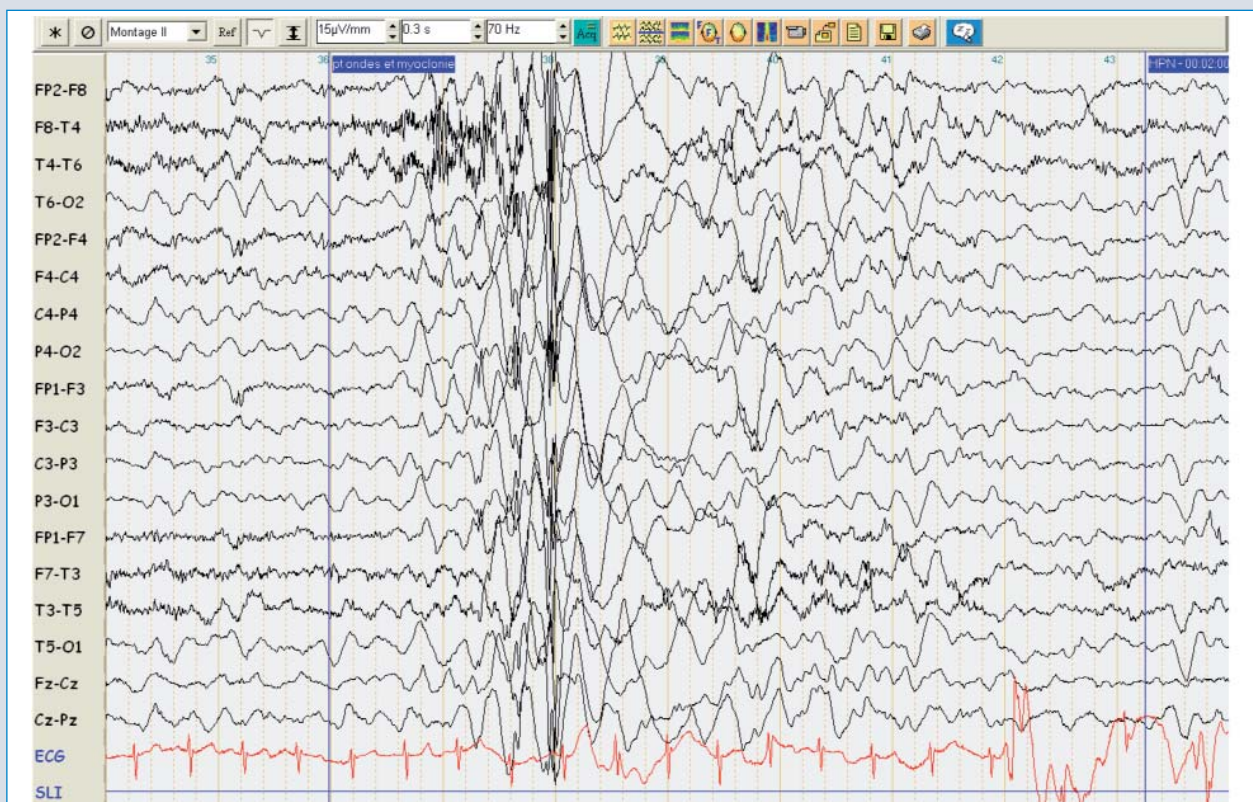


Figure 5: Syndrome de Doose, veilles, pointes-ondes et polypointes-ondes bilatérales suivies d'ondes lentes, corrélées avec des myoclonies et une chute de la tête.

notamment le cas au cours de la première année d'évolution, un début « explosif » étant la règle dans cette entité. Les formes d'épilepsies avec crises myocloniques et astatiques cryptogéniques et symptomatiques, de moins bon pronostic global, sont moins bien définies et correspondent probablement à des intermédiaires entre le syndrome de Doose, le syndrome de Lennox-Gastaut et d'autres formes d'encéphalopathies épileptiques du jeune enfant. Les crises myocloniques et astatiques sont présentes dans toutes ces formes, et se manifestent par des secousses myocloniques bilatérales et symétriques immédiatement suivies d'une perte du tonus musculaire. Cette atonie peut uniquement toucher les muscles de la nuque, ou impliquer le tronc et les membres, et entraîner des blessures parfois sévères, notamment au niveau du visage. Cette phase correspond à un silence sur l'enregistrement électroneuromyographique. L'EEG ictal montre une série de pointes-ondes ou de polypointes-ondes à 3 Hz ou plus (voir **figure 5**), suivie d'une onde lente bilatérale prédominant souvent dans les régions postérieures. L'EEG interictal est souvent normal initialement, puis montre des

sences, des crises généralisées tonico-cloniques, et des épisodes d'état de mal non-convulsif sont fréquents. Plus rarement, des crises focales ou « à bascule », ressemblant aux crises « instables » du syndrome de Dravet, peuvent aussi être observées. La présence de crises toniques nocturnes est considérée par certains comme un critère d'exclusion, mais ceci est controversé. Il semble en tous les cas que le pronostic soit péjoré par ce type d'évènement. Le traitement du syndrome de Doose peut être décevant initialement, mais les crises finissent par s'estomper après une période dont la durée varie de quelques mois à quelques années, dans la majorité des cas. La molécule de choix est l'acide valproïque. L'éthosuximide, particulièrement en cas d'absences, les benzodiazépines, le lévétiracétam et le topiramate peuvent y être associés. Les bromides peuvent apporter une certaine amélioration, surtout dans les cas les plus réfractaires avec prédominance de crises généralisées tonico-cloniques [17, 18]. Le régime cétogène se montre souvent efficace, et devrait probablement être utilisé précocement dans le syndrome de Doose [17, 19]. L'utilisation de la lamotrigine est contro-



Figure 6: Syndrome de Doose, veille, pointes-ondes et polypointes-ondes multifocales de haute amplitude, ralentissement global.

pointes et des polypointes multifocales (voir **figure 6**), bilatérales ou généralisées, ainsi qu'un rythme thêta (4-7 Hz) abondant prédominant dans les régions pariétales (voir **figure 7**). Ce dernier élément, évocateur mais non spécifique, peut également se retrouver dans d'autres épilepsies idiopathiques de l'enfant. Des ab-

versée, en raison de son potentiel théorique d'exacerbation des myoclonies ; bien que non formellement contre-indiquée, elle doit être prescrite avec caution. La carbamazépine, la phénytoïne et le vigabatrin provoquent une augmentation de la fréquence des crises et sont contre-indiqués.

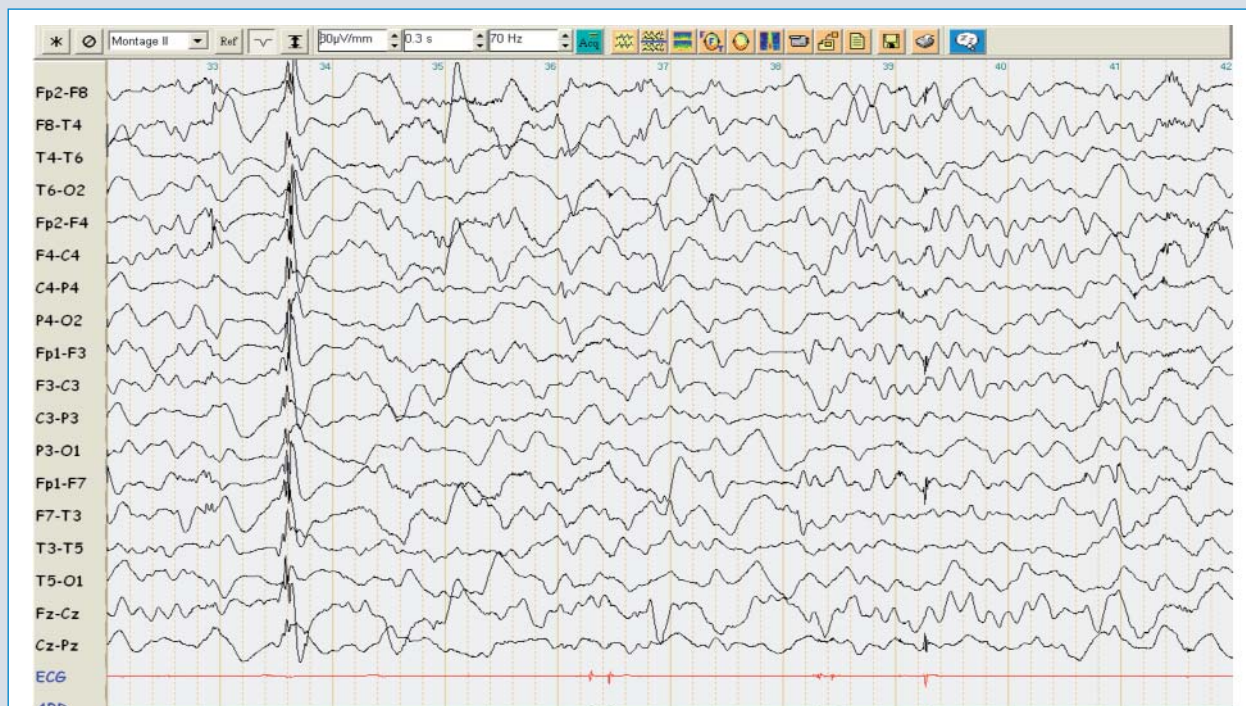


Figure 7: Syndrome de Doose, veille, ondes thêta bifrontales.

Syndrome de Lennox-Gastaut

Le syndrome de Lennox-Gastaut se caractérise par des crises de types multiples, des anomalies EEG interictales évocatrices et un retard développemental, présent dans la majorité des cas avant le début des crises. Des troubles du comportement sont également présents. On considère ce syndrome comme une encéphalopathie épileptique dépendante de l'âge, dont la physiopathologie est incertaine. Il représente entre 1 et 10% des épilepsies de l'enfant, ce pourcentage étant probablement plus proche de la limite inférieure lorsque les critères diagnostiques sont appliqués de manière stricte, ce qui n'est pas toujours le cas dans la littérature [20, 21]. Les crises se manifestent entre 3 et 5 ans dans la majorité des cas, mais un début plus tardif peut être observé. Par ailleurs, cette entité s'inscrit dans l'évolution d'un syndrome de West dans environ 20% des cas [21]. De multiples étiologies peuvent y être associées, comme des malformations cérébrales, des anomalies de la gyration corticale ou des séquelles de lésions vasculaires. Dans un tiers des cas, aucune cause ne peut être mise en évidence. Les crises les plus typiques sont les crises toniques nocturnes, le plus souvent brèves et fréquentes, mais pouvant être prolongées et montrer une composante vibratoire. On peut également observer des absences atypiques, des chutes (crises atoniques), des crises focales et des épisodes d'état de mal à expression clinique variable. Ces derniers peuvent s'accompagner d'une nouvelle régression développementale transitoire. Les myoclonies isolées sont plus rares. L'EEG ictal des crises toniques est composé d'un aplatissement du tracé surmonté d'ondes rapides de bas voltage. Les absences atypiques sont

corrélées à des pointes-ondes lentes généralisées. Les anomalies interictales les plus fréquentes sont composées d'une désorganisation globale, d'un ralentissement du rythme de base, de pointes-ondes lentes abondantes, généralisées ou bilatérales, de fréquence inférieure ou égale à 2.5 Hz, et de bouffées de rythmes rapides durant le sommeil. Les deux dernières d'entre elles peuvent également être associées à des manifestations cliniques ictales. Le pronostic est sévère, tant sur le plan du contrôle des crises, qui reste insatisfaisant dans la plupart des cas, que sur celui du développement et du comportement. Bien qu'aucun traitement antiépileptique ne soit universellement recommandé, différents médicaments peuvent montrer une certaine efficacité: l'acide valproïque, sur tous les types de crises ; les benzodiazépines sur les myoclonies ; l'éthosuximide sur les absences atypiques [20, 21]. Le rufinamide semble être particulièrement efficace sur les crises toniques, mais ceci reste à confirmer sur le long terme [20, 22]. Le lévétiracétam [23], le topiramate [24], la lamotrigine [25], le zonisamide, le vigabatrin et le felbamate [26] sont souvent utiles en association avec d'autres molécules, mais leur bénéfice potentiel doit être soigneusement mis en balance avec le risque d'exacerbation des crises ou d'effets secondaires importants, parfois fatals [20, 27]. Le régime cétogène peut être essayé, pour autant qu'aucune pathologie le contre-indiquant ne soit diagnostiquée. Les stéroïdes et la phénytoïne peuvent être utiles dans le traitement des épisodes d'état de mal. La callosotomie peut diminuer la fréquence des chutes [20]. Un algorithme de traitement incluant les données des rares études contrôlées et celles de la pratique clinique courante a été récemment proposé [21].

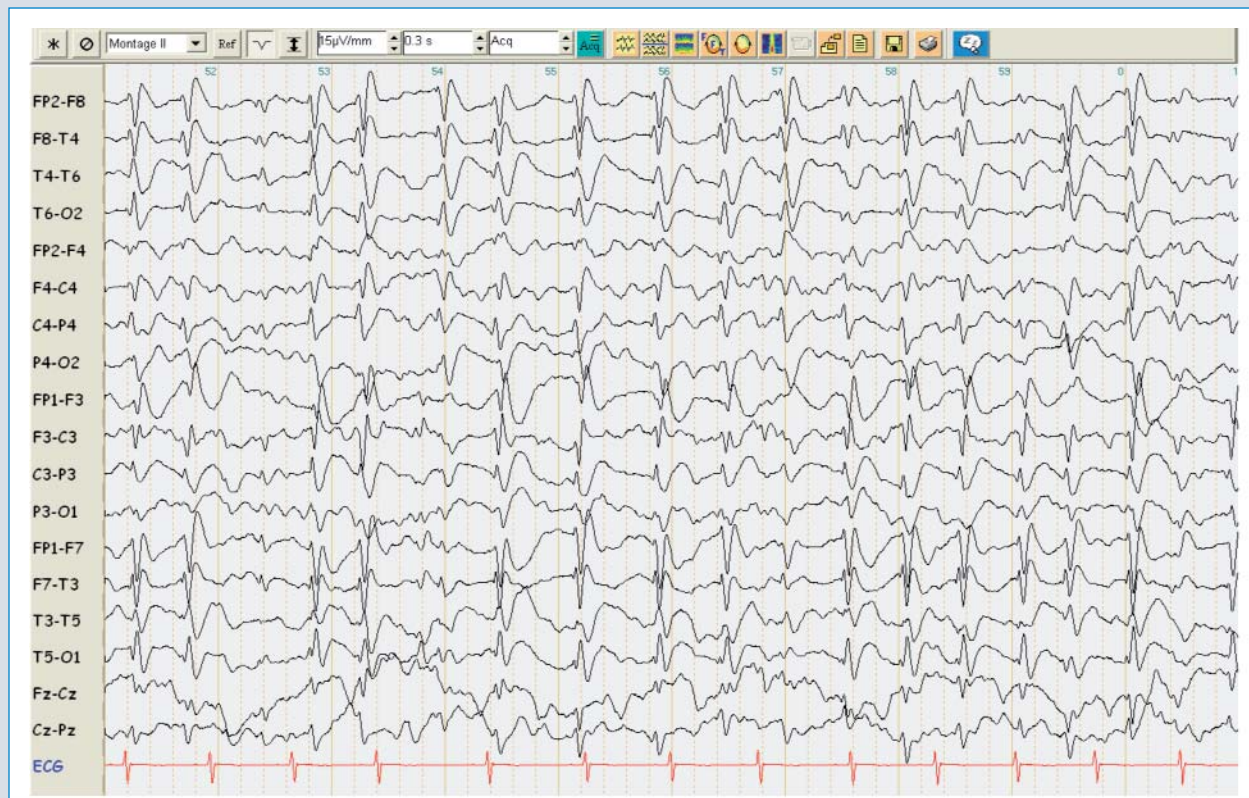


Figure 8: Syndrome de Landau-Kleffner, pointes-ondes continues bitemporales activées par le sommeil lent, prédominance fronto-temporale gauche.

Epilepsies avec pointes-ondes continues du sommeil

Ce groupe d'épilepsies englobe plusieurs syndromes d'expression clinique variable, leur caractéristique commune étant la présence de pointes-ondes abondantes durant les phases de sommeil profond, associée à des perturbations cognitives, comportementales et/ou motrices. Les syndromes les mieux individualisés incluent le syndrome de Landau-Kleffner, le syndrome des pointes-ondes continues du sommeil et l'épilepsie rolandique atypique. Le syndrome de Landau-Kleffner a été reconnu à la fin des années cinquante [28]. Il s'agit d'un syndrome rare, dont les premières manifestations apparaissent à l'âge scolaire. Il est aussi nommé « aphasie épileptique acquise », en raison des troubles du langage sévères qui accompagnent l'apparition des anomalies électroencéphalographiques généralement bitemporales postérieures durant le sommeil non-REM (voir figure 8). Les difficultés langagières concernent initialement l'aspect réceptif de la communication orale, qui se dégrade alors que les premières bornes développementales dans ce domaine étaient atteintes. Ces patients perdent leur capacité de comprendre et d'interpréter les sons entendus, quand bien même leur audition est normale. Par la suite, une baisse de l'expression orale accompagnant des difficultés articulaires, des paraphrasies, des persévérations et des erreurs phonologiques peuvent être observés, allant parfois jusqu'au mutisme [29]. Les enfants atteints

peuvent par ailleurs présenter d'autres difficultés, les plus fréquentes étant des troubles de l'attention, de la mémoire et du comportement. Leurs capacités intellectuelles non-linguistiques sont conservées. Les crises elles-mêmes ne sont pas au premier plan du tableau clinique, et peuvent parfois même faire défaut. Leur symptomatologie est variable, allant de myoclonies généralisées à des absences atypiques, en passant par des crises partielles complexes ou des épisodes d'état de mal. Le pronostic est plutôt favorable sur le plan de l'épilepsie et du comportement, dans la mesure où les crises disparaissent en général assez rapidement après leur apparition, les anomalies EEG diminuant le plus souvent à l'adolescence. L'évolution est en général moins satisfaisante sur le plan du langage. Des séquelles sur ce plan persistent dans au moins 3/4 des cas, celles-ci étant entre autres liées à l'âge de début, à la durée, à l'intensité et à la localisation des anomalies EEG [29, 30].

Le syndrome dit des « pointes-ondes continues du sommeil » a été rapporté une quinzaine d'années plus tard chez plusieurs patients qui présentaient des crises généralisées ou focales (tonico-cloniques, atoniques, partielles complexes), des troubles sévères du comportement, et des troubles neuropsychologiques divers (dépendant de la localisation prédominante des anomalies EEG, à l'exclusion de l'aphasie), en lien avec des anomalies électroencéphalographiques à type de pointes-ondes lentes diffuses durant au moins 85% du temps du sommeil lent (« état de mal électroencépha-

LYRICA® bei Epilepsie: Die Zusatztherapie mit besonderem Profil

LYRICA®
PREGABALIN

- Starke Wirksamkeit¹
- Verbesserung der Schlafqualität²
- Anxiolytische Wirkung³
- Keine pharmakokinetischen Interaktionen⁴

Referenzen: **1** French JA, Kugler AR, Robbins JL et al: Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology* 2003; 60(10): 1631-1637. **2** de Haas et al: Exploratory Polysomnographic Evaluation of Pregabalin on Sleep Disturbance in Patients with Epilepsy. *J Clin Sleep Med.* 2007; 3(5): 473-8 **3** Bumb A, Meyer K: Psychiatrische Störungen und Antiepileptika aus epileptologischer Sicht. *Epileptologie* 2008; 25: 10-18 **4** Arzneimittel Kompendium der Schweiz

Gekürzte Fachinformation Lyrica® (Pregabalin)

Indikation: Periphere und zentrale neuropathische Schmerzen. Epilepsie: Zur Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten, die auf andere Antiepileptika ungenügend ansprechen. **Dosierung:** Anfangsdosis: 150 mg verabreicht in 2 oder 3 Einzeldosen. Maximale Erhaltungsdosis: 600 mg in 2 oder 3 Einzeldosen. Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe. **Vorsichtsmassnahmen:** Leber- und schwere Nierenfunktionsstörungen, Herzinsuffizienz, Sturzgefahr bei älteren Patienten (Benommenheit, Schläfrigkeit), Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel, Glucose-Galactose-Malabsorption. Nach dem Absetzen einer Therapie können Entzugssymptome auftreten (Schlafstörungen, Kopfschmerzen u.a.). Schwangerschaft, Stillzeit. **Interaktionen:** Es ist unwahrscheinlich, dass Pregabalin pharmakokinetischen Wechselwirkungen unterliegt, es kann aber die Wirkung von Oxycodon, Lorazepam und Ethanol verstärken. Die gleichzeitige Anwendung von ZNS-dämpfenden Arzneimitteln kann zu respiratorischer Insuffizienz oder Koma führen. **Häufigste unerwünschte Wirkungen:** Benommenheit, Schläfrigkeit. **Packungen:** Kapseln 25 mg: 14; 50 mg: 84; 75 mg: 14 und 56; 100 mg: 84; 150 mg: 56 und 168; 200 mg: 84; 300 mg: 56 und 168. Verkaufskategorie B. **Zulassungsinhaber:** Pfizer AG, Zürich. Weitere Angaben siehe Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. LPD 16JUL07 66640-226-JUL08



Pfizer AG
Schärenmoosstrasse 99
CH-8052 Zürich
www.pfizer.ch

Gabapentin-Mepha®

Bei fokaler Epilepsie und neuropathischen Schmerzen bei DPN / PHN*

kassenzulässig

bis zu **32%**
günstiger als das Original!



3 Dosierungen
in farblich
unterscheid-
baren Kapseln



600mg, 800mg
Lactab®

Gabapentin-Mepha® 100/300/400 Kapseln, Gabapentin-Mepha® 600/800 Lactab®, Z: Wirkstoff: Gabapentin. **I:** Monotherapie ab 12 Jahren von fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung. Zusatztherapie ab 3 Jahren von fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung. **Neuropathische Schmerzen bei diabetischer Neuropathie, postherpetische Neuralgie bei Erwachsenen. D:** Mono- und Zusatztherapie ab 12 Jahren: Anfangs- und Tagesdosis: 900 bis 1200mg, verteilt auf 3 Dosen. Alle 3–4 Wochen weitere Dosissteigerungen von max. 400mg/Tag bis max. 2400mg/Tag. Titrationsschema siehe Arzneimittel-Kompodium. Zusatztherapie ab 3 Jahren: Aufdosierung auf eine erste Erhaltungsdosis von 30mg/kg/Tag über drei Tage, beginnend mit 10mg/kg/Tag am 1. Tag, 20mg/kg/Tag am 2. Tag und 30mg/kg/Tag am 3. Tag. Maximale Tagesdosis: 40mg/kg/Tag. Genaue Dosierungsanweisung siehe Arzneimittel-Kompodium. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber einem der Bestandteile. **Stillzeit. V:** Monotherapie bei Kindern unter 12 Jahren. Kinder mit Aufmerksamkeitsstörungen oder Verhaltensstörungen. Mischformen der Epilepsie, Induktion von Neoplasien. Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation. **UW:** Ataxie, Müdigkeit, Somnolenz, Nystagmus, Schwindel, Kopfschmerzen. **IA:** Leichte Hemmung des Isoenzym CYP2A6, Naproxen, Hydrocodon, Morphin, Cimetidin, Antazida. **Liste:** B. Für weiterführende Informationen siehe Arzneimittel-Kompodium der Schweiz. Zusätzliche Informationen über Gabapentin-Mepha® erhalten Sie über unseren Literatur-Service: medizinschweiz@mepha.ch

Mepha Pharma AG, CH-4147 Aesch/BL, Tel. 061 705 43 43, Fax 061 705 43 85, www.mepha.ch

1 BAG, SL, 1.4.2008

* diabetische periphere Neuropathie, postherpetische Neuralgie

Die mit dem Regenbogen

mepha

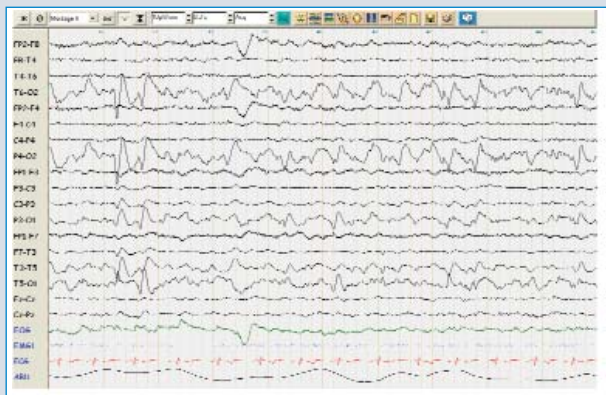


Figure 9a: Lésion vasculaire périnatale, territoire sylvien, ralentissement temporel gauche (T3-T5) à la veille.

lographique du sommeil lent ») (voir **figure 9 a+b**). Des antécédents personnels (hémiplégie congénitale, anomalies corticales, encéphalopathie) étant présents dans 1/3 des cas [29], et ces patients ne montrant pas le tableau d'aphasie acquise décrit plus haut, il était d'usage, jusqu'à récemment, de considérer cette entité comme différente du syndrome de Landau-Kleffner. Cette distinction était également effectuée dans le cas de l'épilepsie rolandique atypique. Celle-ci se manifeste initialement par des crises focales et des pointes centro-temporales interictales, mais évolue vers un tableau beaucoup moins bénin que prévu, incluant l'apparition de difficultés neuropsychologiques sévères en lien avec des anomalies électroencéphalographiques similaires à celles décrites précédemment. Même si l'étiologie de ces entités reste inconnue, les hypothèses concernant leur physiopathologie sous-jacente sont identiques, et il est désormais recommandé de toutes les classer dans le même sous-groupe d'encéphalopathies épileptiques [31, 32]. Ces hypothèses évoquent la possibilité que les anomalies électroencéphalographiques nocturnes perturbent les mécanismes normaux de plasticité cérébrale impliquant les fonctions cognitives supérieures, comme le langage, la mémoire, ou d'autres en fonction de leur localisation [33]. Des critères pour l'établissement du diagnostic d'état de mal électrique durant le sommeil ont été récemment proposés par un groupe d'experts. Pour ces derniers, les pointes et pointes-ondes devraient être présentes dans au moins 50% du temps de sommeil lent (REM ou non-REM), qu'elles soient focales, bilatérales ou diffuses, continues, fragmentées ou périodiques [34]. Plusieurs possibilités de traitement existent, leur but principal étant la disparition des anomalies EEG, plus que le contrôle des crises. Les médicaments de premier choix incluent l'acide valproïque, le sulthiame, ou les benzodiazépines (clonazépam, clobazam) [35, 36]. Le régime cétogène, le lévétiracétam et le topiramate peuvent apporter un certain bénéfice [35]. En cas d'échec, l'ACTH ou les stéroïdes sont en général essayés. Le traitement neurochirurgical visant à interrompre les connexions intracorticales horizontales tout en préservant l'architecture verti-



Figure 9b: Pointes-ondes continues focales activées par le sommeil lent, temporales gauches, diffusion controlatérale occasionnelle.

cale des couches cellulaires (résections subpiales) est réservé aux cas réfractaires aux traitements précités.

Epilepsie avec absences myocloniques

Débutant à l'âge scolaire dans la plupart des cas, ce type d'épilepsie est défini par la présence d'un type de crise qui ne se retrouve dans aucun autre syndrome épileptique : les absences myocloniques. Ce type de crise se manifeste par des myoclonies bilatérales et rythmiques qui impliquent typiquement les muscles proximaux des membres, ceux du visage et des paupières étant beaucoup moins souvent concernés. Les secousses s'accompagnent d'une contraction tonique progressive et d'une rupture de l'état de conscience, toutes deux d'intensité variable. L'EEG ictal montre des pointes-ondes généralisées à 3 Hz, symétriques et synchrones, superposables à celles que l'on retrouve dans les absences typiques de l'enfance, exactement corrélées à la fréquence des contractions musculaires. Le début et la fin des crises sont brusques, tant sur le plan clinique qu'électroencéphalographique. L'activité interictale du tracé de fond est normale, des pointes-ondes généralisées pouvant s'y superposer dans certains cas (voir **figure 10**). Des absences typiques et des crises généralisées tonico-cloniques peuvent également être présentes. Un retard mental peut apparaître dans près de la moitié des cas, ou s'aggraver alors qu'il était déjà présent au début des crises. Il semble que la présence de crises généralisées tonico-cloniques constitue un facteur aggravant le pronostic, tant sur le plan du contrôle de l'épilepsie, que sur celui du développement. Cet aspect peut justifier qu'une partie des enfants présentant ce type d'épilepsie soient considérés comme atteints d'une encéphalopathie épileptique. Au même titre que pour les épilepsies avec crises myocloniques et astatiques, les cas dont l'évolution est défavorable reflètent une étiologie symptomatique ou cryptogénique, et constituent donc une entité différente [37]. Les pathologies rapportées incluent des anomalies chromosomiques et des lésions périnatales. Quelle qu'en soit l'origine, les absences myocloniques



Figure 10: Absences myocloniques, anomalies interictales (ondes lentes, pointes-ondes et polypointes-ondes à 3 Hz), pas de corrélat clinique.

peuvent être contrôlées par une association d'acide valproïque à hautes doses et d'éthosuximide ou de lamotrigine.

Références

1. ILAE. *Classification: Syndromes and Epilepsies*. 2009 [cited; Available from: <http://www.ilae.org/Visitors/Centre/ctf/CTFsyndromes.cfm>]
2. Panayiotopoulos C. *Epileptic encephalopathies in infancy and early childhood: West syndrome*. In: Panayiotopoulos C (ed): *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment*. London: Springer Verlag, 2007: 224-231
3. Claes S, Devriendt K, Lagae L et al. *The X-linked infantile spasms syndrome (MIM 308350) maps to Xp11.4-Xpter in two pedigrees*. *Ann Neurol* 1997; 42: 360-364
4. Gobbi G, Bruno L, Pini A et al. *Periodic spasms: an unclassified type of epileptic seizure in childhood*. *Dev Med Child Neurol* 1987; 29: 766-775
5. Eisermann MM, Ville D, Soufflet C et al. *Cryptogenic late-onset epileptic spasms: an overlooked syndrome of early childhood?* *Epilepsia* 2006; 47: 1035-1042
6. Nordli DR, Jr, Korff CM, Goldstein J et al. *Cryptogenic late-onset epileptic spasms or late infantile epileptogenic encephalopathy?* *Epilepsia* 2007; 48: 206-208
7. Lux AL. *Is hypsarrhythmia a form of non-convulsive status epilepticus in infants?* *Acta Neurol Scand* 2007; 115(Suppl 4): 37-44
8. Lux AL, Edwards SW, Hancock E et al. *The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial*. *Lancet Neurol* 2005; 4: 712-717
9. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. *Treatment of infantile spasms*. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD001770
10. Kossoff EH, Hedderick EF, Turner Z, Freeman JM. *A case-control evaluation of the ketogenic diet versus ACTH for new-onset infantile spasms*. *Epilepsia* 2008; 49: 1504-1509
11. Panayiotopoulos C. *Epileptic encephalopathies in infancy and childhood: Dravet syndrome*. In: Panayiotopoulos C (ed): *The Epileptic Syndromes*. Oxford, UK: Medicinæ, 2006
12. Dravet C, Bureau M, Oguni H et al. *Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet syndrome*. *Adv Neurol* 2005; 95: 71-102
13. Scheffer IE, Berkovic SF. *Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes*. *Brain* 1997; 120: 479-490
14. Singh R, Andermann E, Whitehouse WP et al. *Severe myoclonic epilepsy of infancy: extended spectrum of GEFS+?* *Epilepsia* 2001; 42: 837-844
15. Dravet C, Bureau M, Oguni H et al. *L'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (syndrome de Dravet)*. In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds): *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent*. Montrouge, France: John Libbey Eurotext, 2005: 89-114
16. Chiron C, Marchand MC, Tran E et al. *Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial*. *STICLO study group*. *Lancet* 2000; 356: 1638-1642
17. Neubauer BA, Hahn A, Doose H, Tuxhorn I. *Myoclonic-astatic epilepsy of early childhood--definition, course, nosography, and genetics*. *Adv Neurol* 2005; 95: 147-155
18. Ernst JP, Doose H, Baier WK. *Bromides were effective in intractable epilepsy with generalized tonic-clonic seizures and onset in early childhood*. *Brain Dev* 1988; 10: 385-388

19. Caraballo RH, Cersósimo RO, Sakr D et al. Ketogenic diet in patients with myoclonic-astatic epilepsy. *Epileptic Disord* 2006; 8: 151-155
20. Hancock EC, Cross HH. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3: CD003277
21. Ferrie CD, Patel A. Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome (LGS). *Eur J Paediatr Neurol* 2009; Epub ahead of print
22. Glauser T, Kuger G, Sachdeo R et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 2008; 70: 1950-1958
23. De Los Reyes EC, Sharp GB, Williams JP, Hale SE. Levetiracetam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatr Neurol* 2004; 30: 254-256
24. Glauser TA, Levisohn PM, Ritter F, Sachdeo RC. Topiramate in Lennox-Gastaut syndrome: open-label treatment of patients completing a randomized controlled trial. Topiramate YL Study Group. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl 1): S86-90
25. Trevathan E, Mullens EL, Manasco P. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med*, 1998; 339: 851-852
26. Jensen PK. Felbamate in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1994; 35(Suppl 5): S54-57
27. Panayiotopoulos C. Epileptic encephalopathies in infancy and early childhood: Lennox-Gastaut syndrome. In: Panayiotopoulos C (ed): *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment*. London: Springer Verlag, 2007: 235-248
28. Landau WM, Kleffner FR. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology* 1957; 7: 523-530
29. Tassinari C, Rubboli G, Volpi L et al. Etat de mal électrique pendant le sommeil lent (ESES ou POCS) incluant l'aphasie épileptique acquise (syndrome de Landau-Kleffner). In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds): *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent*. Montrouge, France: John Libbey Eurotext, 2005: 295-314
30. Panayiotopoulos C. Epileptic encephalopathies in infancy and early childhood: Landau-Kleffner syndrome. In: Panayiotopoulos C (ed): *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment*. London: Springer Verlag, 2007: 249-258
31. Engel J, Jr. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia* 2006; 47: 1558-1568
32. Van Bogaert P, Paquier PF. Landau-Kleffner syndrome: 50 years after. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl 7): 1-2
33. Tassinari CA, Cantalupo G, Rios-Pohl L et al. Encephalopathy with status epilepticus during slow sleep: "the Penelope syndrome". *Epilepsia* 2009; 50(Suppl 7): 4-8
34. Scheltens-de Boer M. Guidelines for EEG in encephalopathy related to ESES/CSWS in children. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl 7): 13-17
35. Lagae L. Rational treatment options with AEDs and ketogenic diet in Landau-Kleffner syndrome: still waiting after all these years. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl 7): 59-62
36. Wakai S, Ito N, Ueda D, Chiba S. Landau-Kleffner syndrome and sulthiame. *Neuropediatrics* 1997; 28: 135-136
37. Panayiotopoulos C. Idiopathic generalized epilepsies: epilepsy with myoclonic absences. In: Panayiotopoulos C (ed): *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment*. London: Springer Verlag, 2007: 330-332

Adresse de correspondance :

Dr Christian Korff

Neuropédiatrie

Service des Spécialités Pédiatriques

Département de l'Enfant et de l'Adolescent

HUG 4, rue Willy-Donzé

CH-1211 Genève 14

Tél. : 0041 22 382 45 72

Fax : 0041 22 382 54 89

christian.korff@hcuge.ch

Résumé

Le terme d'« encéphalopathie épileptique » définit la survenue d'une détérioration des fonctions cérébrales (cognitives, sensorielles et/ou motrices) due à l'activité épileptique, crises épileptiques et/ou à des anomalies EEG intercritiques. L'arrêt de celle-ci permet un réapprentissage des fonctions perdues qui étaient en cours d'élaboration quand a commencé l'activité épileptique. Les « encéphalopathies avec les anomalies EEG intercritiques prédominantes » correspondent aux classiques « encéphalopathies épileptiques liées à l'âge » (encéphalopathies néonatales avec tracés de type « suppression-burst », Syndrome de West, Syndrome de Lennox-Gastaut, Syndrome de Pointes Ondes Continues du Sommeil) associées à des pathologies neurologiques diverses (anoxo-ischémiques, malformatives, métaboliques, génétiques...). La physiopathologie de ces encéphalopathies reste inconnue, elle résulte d'une « agression cérébrale », d'une fenêtre critique de la maturation cérébrale responsable de l'expression électro-clinique et probablement d'autres facteurs telle une prédisposition génétique. La pathologie neurologique associée contribue à l'expression électro-clinique et peut être suspectée sur l'anamnèse, les données de l'examen neurologique, l'existence de crises focales associées, un aspect EEG évocateur. Dans les encéphalopathies épileptiques où les crises semblent responsables de la détérioration, (épilepsie avec crises partielles migrantes du nourrisson, le syndrome de Dravet, épilepsie myoclonostatique d'évolution défavorable, l'épilepsie avec chromosome 20 en anneau, syndrome de Rasmussen), il n'y a pas d'autre pathologie neurologique associée pouvant expliquer le tableau. La reproductibilité des tableaux cliniques et la négativité du bilan étiologique évoquent pour chacun de ces syndromes une étiologie spécifique encore inconnue pour la majorité d'entre elles.

Epileptologie 2009; 26: 174 – 181

Mot clés : Encéphalopathies, épileptiques, physiopathologie

Epileptic Encephalopathies: Some Physiopathological Hypotheses

Epileptic encephalopathies are age-related conditions observed in infancy and childhood, in which adverse

Anna Kaminska,

Laboratoire des Explorations Fonctionnelles Neurologiques, Groupe Hospitalier Cochin Saint-Vincent de Paul, Paris

consequences on cognition, sensorimotor functions and behavior are supposed to be secondary to interictal or ictal epileptic discharges, potentially reversible after control of epileptic activity. The pathophysiological mechanism of developmental stagnation or regression caused by intense interictal epileptic activity remains a major issue that is still poorly understood.

Epileptic encephalopathies secondary to interictal epileptic activity are so called age-related encephalopathies (epileptic encephalopathies with suppression-bursts, West syndrome, Lennox-Gastaut syndrome, syndrome with continuous spikes-and waves during slow sleep); they are often associated with different types of neurologic pathologies such as anoxo-ischemic or malformative cerebral lesions and metabolic or genetic diseases. It is widely believed that various neuronal insults, occurring during critical time periods in brain development, define the electroclinical expression. In epileptic encephalopathies related to very frequent epileptic seizures (malignant migrating partial seizures in infancy, Dravet syndrome, myoclonic-astatic epilepsy with unfavourable outcome, epilepsy with ring chromosome 20 syndrome, Rasmussen's syndrome), no associated cerebral lesions or neurologic disease have been identified suggesting specific causative mechanisms for each condition.

Key words: Epileptic encephalopathy, physiopathology

Epileptische Enzephalopathien: einige physiopathologische Hypothesen

Unter „epileptischen Enzephalopathien“ versteht man das Auftreten von Beeinträchtigungen der (kognitiven, sensorischen und/oder motorischen) Hirnfunktionen aufgrund epileptischer Aktivitäten, epileptischer Anfälle und/oder interkritischer EEG-Anomalien. Deren Abklingen ermöglicht den Neuerwerb von zum Zeitpunkt des Auftretens in Ausbildung befindlichen, jedoch verloren gegangenen Funktionen. „Enzephalopathien mit vorherrschenden interkritischen EEG-Anomalien“ entsprechen den klassischen „altersbedingten epileptischen Enzephalopathien“ (neonatale Enzephalopathien mit Burst-Suppression-Muster, West-Syndrom, Lennox-Gastaut-Syndrom, Syndrom der kontinuierlichen Spike-Wave-Aktivität im Schlaf), verbunden mit diversen Neuropathologien (anoxisch-ischämisch, missbildend, metabolisch, genetisch...). Die Physiopathologie solcher Enze-

phalopathien wurde noch nicht entschlüsselt, sie entsteht aus einer „Hirnaggression“ innerhalb eines kritischen Zeitfensters der Hirnreifung, welche verantwortlich zeichnet für die elektroklinische Ausdrucksform, vermutlich in Zusammenarbeit mit anderen Faktoren wie zum Beispiel einer genetischen Veranlagung. Die einhergehende Neuropathologie trägt zum elektroklinischen Bild bei und kann bei der Anamnese, aufgrund der Ergebnisse einer neurologischen Untersuchung, in Verbindung mit fokalen Anfällen oder bei einem auffälligen EEG vermutet werden. Bei epileptischen Enzephalopathien, wo die Krisen als Verschlechterungsfaktor in Betracht gezogen werden (Säuglingsepilepsie mit wandernden Teilanfällen, Dravet-Syndrom, myklonisch-astatische Epilepsien mit ungünstigem Verlauf, Ringchromosom-20-Syndrom und Rasmussen-Syndrom) bestehen keine assoziierten Neuropathologien, welche das klinische Bild erklären könnten. Die Reproduzierbarkeit der klinischen Bilder und der negative aetiologische Befund deuten bei jedem dieser Syndrome auf eine spezifische, bis anhin meist noch unbekannte Aetiologie hin.

Schlüsselwörter: Epileptische Enzephalopathien, Physiopathologie

Introduction

Le terme d'« encéphalopathie épileptique » définit la survenue d'une détérioration des fonctions cérébrales (cognitives, sensorielles et/ou motrices) due à l'activité épileptique, crises épileptiques et/ou à des anomalies EEG intercritiques [1, 2, 3]. A la différence de l'état de mal épileptique qui est un phénomène épileptique continu, l'encéphalopathie épileptique comporte une activité épileptique discontinue : crises épileptiques répétées ou anomalies EEG (pointes, pointe-ondes) très activées durant certaines phases du nyctémère. D'autre part, la détérioration neurologique n'est pas rapidement réversible à l'arrêt de l'activité épileptique, même en absence de lésion cérébrale. L'arrêt de celle-ci permet un réapprentissage des fonctions perdues qui étaient en cours d'élaboration quand a commencé l'activité épileptique. On pourrait classer les encéphalopathies épileptiques en 2 groupes, selon que la détérioration résulte des crises sévères : forme convulsive ou de l'importance des anomalies EEG intercritiques. Dans ce deuxième cas, il peut y avoir des crises brèves mais fréquentes dont la contribution à la détérioration est inconnue, mais sans doute modeste [4]. Les « encéphalopathies avec les anomalies EEG intercritiques prédominantes » correspondent aux classiques « encéphalopathies épileptiques liées à l'âge » associées à des pathologies neurologiques diverses (anoxo-ischémiques, malformatives, métaboliques, génétiques...) elles sont dites « symptomatiques » dans environ 2/3 des cas. Au moins deux facteurs interviennent dans la physiopathologie de ces encéphalopathies: une « agression » de cause variable, non spécifique de l'encéphale et une

période critique de la maturation cérébrale correspondant à une fenêtre d'âge donnée et responsable de l'expression électro-clinique (âge de début, leur(s) type(s) de crises généralisées, des anomalies EEG intercritiques et une régression ou une stagnation des fonctions cognitives). La pathologie neurologique associée contribue à l'expression électro-clinique et peut être suspectée sur l'anamnèse, les données de l'examen neurologique, l'existence de crises focales associées, un aspect EEG évocateur (de malformation cérébrale par exemple). Un enfant avec une pathologie cérébrale fixée peut faire successivement trois encéphalopathies épileptiques différentes dont l'expression clinique ne dépendra que de l'âge (encéphalopathie épileptique infantile précoce, syndrome de West, syndrome de Lennox-Gastaut).

Dans les « encéphalopathies avec crises prédominantes » il existe une étiologie spécifique, encore inconnue pour la majorité d'entre elles.

I. « Encéphalopathies épileptiques avec les anomalies EEG intercritiques prédominantes », (encéphalopathies néonatales avec tracés de type « suppression-burst », Syndrome de West, Syndrome de Lennox-Gastaut (SLG), Syndrome de Pointes Ondes Continues du Sommeil)

La physiopathologie des ces encéphalopathies liées à l'âge reste inconnue, elle résulte d'une agression cérébrale, d'une fenêtre critique de la maturation cérébrale et probablement d'autres facteurs telle une prédisposition génétique et/ou des facteurs environnementaux. En effet un même type de lésion n'entraîne pas toujours une encéphalopathie épileptique chez tous les enfants et au même âge. La maturation cérébrale s'accompagne d'une « hyperexcitabilité » corticale ; de modifications complexes interdépendantes et rapides des réseaux neuronaux, de la neurotransmission ou l'environnement joue également un rôle. Cette hyperexcitabilité s'accompagne chez l'enfant d'une augmentation importante du métabolisme cérébral. Les études quantitatives du débit sanguin cérébral (DSC) ont montré qu'il augmentait depuis la naissance jusqu'à l'âge de 6 ans pour atteindre des valeurs de 50 à 80 % supérieures à celles de l'adulte [5]. Le DSC augmente d'abord dans la région diencephalique, puis les cortex primaires (central, occipital, temporal) puis associatifs et frontal, parallèlement au développement des fonctions sensorielles et cognitives correspondantes [6]. La maturation de la myéline suit approximativement la même évolution jusqu'à l'âge de 2-3 ans bien visible en IRM cérébrale. A cette même période il existe une surproduction des synapses et des axones qui subissent ultérieurement une sélection et élimination correspondant à la stabilisation synaptique. L'expression électro-clinique des encéphalopathies telles que le syndrome de West et le SLG suit ce gradient de maturation avec un déficit psychomoteur prédominant au niveau des fonctions cognitives qui se développent au moment

de la fenêtre d'âge correspondante. Ainsi dans le syndrome de West la régression psychomotrice prédomine au niveau des fonctions visuelles avec une perte de contact et troubles de la communication et tandis que pour le SLG il s'agit des fonctions frontales [7].

A. Syndromes épileptiques néonataux avec tracés de type « suppression-burst » : encéphalopathie infantile épileptique précoce (EEIP) et épilepsie myoclonique précoce (EMP).

Ils sont caractérisés par un aspect EEG intercritique typique dit de « suppression-burst » : tracé discontinu constitué de bouffées d'activité cérébrale ample entrecoupées d'aplatissements qui durent entre 1 et 10 secondes sans grapho-éléments physiologiques et sans organisation des stades de vigilance.

L'EEIP débute dès les premières semaines de vie et se caractérise par des crises très fréquentes, en majorité des spasmes épileptiques avec parfois des crises focales. L'examen neurologique est très anormal [8, 9]. L'évolution EEG se fait vers une hypsarythmie atypique et l'évolution clinique dépend de l'étiologie et d'un éventuel traitement médical ou chirurgical possible. L'imagerie cérébrale montre une malformation associée dans environ 50% des cas. Un déficit en transporteur de glutamate mitochondrial a été identifié chez 2 enfants ainsi qu'une mutation au niveau du gène ARX et du gène Munc 18-1 [10 - 13].

L'EMP débute dans le premier mois de vie, souvent dès la période néonatale. Les enfants présentent des myoclonies massives ou erratiques associées ou non à des crises focales et parfois à des spasmes épileptiques. L'examen neurologique est toujours pathologique. Si une étiologie est retrouvée il s'agit d'une maladie métabolique, en particulier d'une hyperglycinémie sans cétose, une pyridoxine dépendance ou d'une dépendance en phosphate de pyridoxal, mais les explorations biologiques et l'imagerie sont en général normales [14]. Il existe parfois une histoire familiale avec une notion d'encéphalopathie à début néonatal ou une consanguinité. L'évolution est marquée par une persistance de crises et les anomalies EEG évoluent vers une hypsarythmie atypique. Le décès survient en général avant l'âge de 2 ans [8].

Il est souvent impossible de classer les patients dans l'une ou l'autre de ces encéphalopathies et certains auteurs ont suggéré l'existence d'un continuum entre les deux syndromes [15, 16].

La physiopathologie de ces encéphalopathies est inconnue, elle pourrait être liée à un défaut d'inhibition de la neurotransmission glutamatergique habituellement inactivée en période néonatale. En effet une injection d'un inhibiteur de transporteur du glutamate (TBOA) chez le rat in vivo induit une épilepsie avec des caractéristiques électro-cliniques similaires à celles d'encéphalopathie épileptique avec SB [17]. Un excès de

glutamate peut être du soit à l'absence congénitale du transporteur qui devrait le capter de l'espace synaptique, soit à un bloc métabolique empêchant la transformation du glutamate en acide gamma-amino-butérique (GABA), en l'absence de phosphate de pyridoxal (co-enzyme du glutamate décarboxylase); soit en raison d'un excès de la glycine (co-agoniste glutamatergique des récepteurs NMDA) dans l'hyperglycinémie sans cétose [11, 18].

B. Le syndrome de West

La physiopathologie des spasmes épileptiques et de l'hypsarythmie reste inconnue.

Dans la première année de vie, l'imaturité de la myélinisation empêche la synchronisation des décharges qui se produisent dans les 2 hémisphères, il n'est donc pas possible de produire des pointe-ondes lentes bilatérales, l'asynchronie est une caractéristique majeure, donnant une impression de désorganisation complète du tracé nommé « hypsarythmie ». L'hyperexcitabilité prédomine dans les régions postérieures, parce qu'elles sont parmi les premières à mûrir, interférant avec les perceptions sensorielles et générant des troubles majeurs de la communication [7]. L'existence d'une lésion cérébrale semble jouer un rôle initiateur majeur, mais elle n'est pas retrouvée dans environ 1/3 des cas (formes cryptogéniques). Malgré l'absence de modèle animal, plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été proposées à partir de données cliniques, neurophysiologiques, radiologiques ou biologiques: l'aspect électro-clinique particulier des spasmes épileptiques dont l'origine semble sous-corticale, leur survenue en salves à certains moments précis du nyctémère, la possibilité d'une asymétrie du spasme épileptique ou d'une association avec des crises focales, l'existence d'hypsarythmie, l'efficacité thérapeutique de l'ACTH. On peut citer plusieurs hypothèses : anomalie du fonctionnement du tronc cérébral, des noyaux du raphé et des ganglions de la base, anomalies des interactions réciproques entre le cortex et les structures sous-corticales, anomalies de l'axe neuroendocrinien hypothalamo-hypophysaire, du métabolisme du tryptophane et de la sérotonine, une activation excessive des récepteurs NMDA, une désynchronisation dans la maturation de différentes structures cérébrales (19 - 25).

Hypothèse du CRH

Une activation de la boucle neuroendocrine de sécrétion du CRH (Corticotropin-Releasing Hormone), en réponse au stress lié à une pathologie cérébrale a été proposée comme hypothèse physiopathologique du syndrome de West. Plusieurs arguments seraient en faveur: le puissant effet pro convulsivant du CRH, une surexpression des récepteurs cérébraux au CRH chez le nourrisson, les taux de l'ACTH abaissés dans le LCR (Liquide

céphalo-rachidien) des enfants avec syndrome de West (désensibilisation des récepteurs au CRH). L'efficacité de l'ACTH (qui n'est pas un anticonvulsivant) serait liée à un effet rétroactif négatif sur la sécrétion du CRH. De plus le vigabatrin a un effet inhibiteur sur la sécrétion du CRH [26]. Cette hypothèse est cependant remise en cause car les dosages du CRH dans le LCR n'ont pas montré d'augmentation significative et le traitement par un antagoniste du CRH n'a pas montré d'efficacité [27].

Hypothèse du N-Methyl-D-Aspartate (NMDA)

La survenue du syndrome de West nécessiterait en plus d'une lésion cérébrale non spécifique, une activation excessive des récepteurs au glutamate. Le glutamate est le principal neurotransmetteur activateur au niveau du système nerveux central des mammifères et les récepteurs NMDA au glutamate sont fortement exprimés à partir du troisième trimestre de la grossesse. Ils sont impliqués dans la migration cellulaire, la plasticité et la survie neuronale. Les réseaux glutamatergiques sont les plus abondants au niveau cortical, et indispensables dans la plasticité synaptique activité-dépendante. Les récepteurs au NMDA sont perméables au calcium, sodium et potassium et leur activation entraîne une excitation plus lente et persistante de la synapse. Une activation excessive des récepteurs NMDA augmente le calcium intracellulaire qui à son tour active de nombreuses enzymes pouvant entraîner les lésions neuronales et l'apoptose. Une injection intrapéritonéale de NMDA entraîne des accès toniques en salves chez le rat nouveau né. Cependant cette hypothèse ne rend pas compte de l'efficacité thérapeutique de l'ACTH et représente plutôt un modèle de crises aiguës que de l'épilepsie. Dans ce modèle l'hydrocortisone aurait un effet pro convulsivant [24].

Anomalie de l'interaction entre structures corticales et sous corticales. Modèle du tronc cérébral et l'hypothèse de la sérotonine

Le syndrome de West pourrait résulter d'une perte de contrôle des structures corticales sur les structures sous-corticales du fait de la lésion et/ou de l'hypsarythmie, la libération de ces structures serait responsable du tableau électro-clinique [23].

Les études en tomographie à émission des positons (PET) ont montré en plus des zones d'hyper-métabolisme plus ou moins étendues au niveau cortical, un hyper-métabolisme du tronc cérébral et les ganglions de la base (noyaux lenticulaires). Ces structures sous-corticales pourraient avoir un rôle dans la physiopathologie du syndrome de West d'autant plus que ce type d'hyper-métabolisme n'a pas été observé dans d'autres types d'épilepsie [19]. Plus récemment une étude en IRMf couplée à l'EEG a montré que l'activité EEG des ondes lentes de

l'hypsarythmie était corrélée à un effet BOLD (augmentation de la perfusion) au niveau des zones corticales et sous-corticales (tronc cérébral, thalamus, putamen) et l'activité de pointes au sein de l'hypsarythmie était liée à une augmentation de la perfusion dans le cortex occipital [28]. Une lésion cérébrale à un moment critique du développement provoquerait un dysfonctionnement des voies monoaminergiques (sérotonine) et cholinergiques de la formation réticulée du tronc cérébral (FRTC) impliquées dans le contrôle du cycle du sommeil [29]. Selon ce modèle les spasmes épileptiques résulteraient d'une activation itérative des voies spinales descendantes de la FRTC contrôlant les réflexes spinaux, les voies ascendantes se projetant largement au niveau des noyaux lenticulaires et du cortex seraient responsable de l'hypermétabolisme de ces noyaux et de l'hypsarythmie [22, 29].

Cette hypothèse est confortée par l'observation d'une diminution des taux des métabolites du tryptophane précurseur de la sérotonine dans les LCR des enfants présentant un syndrome de West [20]. Elle est aussi compatible avec le mécanisme d'excitotoxicité par activation des récepteurs NMDA, en effet, la sérotonine peut être métabolisée en acide kynurénique ou acide quinolinique respectivement antagoniste et agoniste des récepteurs NMDA [24]. La pyridoxine est le coenzyme de la voie de l'acide kynurénique (dont le taux est abaissé dans le LCR) et son efficacité est reconnue comme alternative au traitement du syndrome de West [24].

C. Le syndrome de Lennox-Gastaut (SLG)

Le syndrome de Lennox-Gastaut est une encéphalopathie épileptique liée à l'âge débutant plus tardivement par rapport au syndrome de West. Elle partage avec ce dernier une grande variété d'atteintes neurologiques associées (focales ou multifocales) avec une faible proportion (environ 30 %) des formes cryptogéniques [30].

Il existe un continuum entre le syndrome de West et le SLG, ce dernier pouvant faire suite dans le temps au syndrome de West pharmacorésistant, aussi bien dans les formes symptomatiques (quelle que soit l'étiologie) que cryptogéniques [31]. Les formes cryptogéniques ont un âge de début plus tardif (après 5 ans) [32]. Dans le SLG les spasmes épileptiques peuvent coexister avec des crises toniques ou se transformer en crises toniques (les spasmes devenant de plus en plus longs et toniques), l'hypsarythmie disparaît progressivement au profit d'une activité EEG intercritique de pointe-ondes lentes diffuses, synchrone et prédominant dans les régions frontales. Les études en PET n'ont pas montré d'anomalies spécifiques, parfois aucune anomalie du métabolisme n'est détectée.

La physiopathologie de ce syndrome ainsi que celle de l'activité de pointe-ondes lentes (POL) reste inconnu. Comme pour le syndrome de West au moins deux facteurs interviennent : une lésion non spécifique de l'encé-

phale et une fenêtre d'âge correspondant à la maturation cérébrale. La prédominance bi-frontale des anomalies EEG intercritiques, une sémiologie « frontale » des crises et du déficit cognitif pourraient être liés à des processus maturatifs concernant du cortex frontal dans cette tranche d'âge. Le rôle d'une lésion cérébrale est probablement crucial mais l'épileptogenèse partie d'un foyer est reprise d'une façon autonome par l'ensemble du cortex, en particulier frontal. En effet, les mesures du temps de propagation à travers du corps calleux d'une séquence de POL débutant de façon focale, montrent que le délai diminue au cours d'une séquence de POL, c'est-à-dire qu'une décharge critique débutant de façon unilatérale génère rapidement une activité bilatérale et synchrone [33]. Des mécanismes de potentialisation à long terme, du remodelage synaptique ou une absence d'élimination des synapses surnuméraires au moment de la maturation des voies thalamo-frontales et la bi-synchronie primaire pourraient favoriser le maintien d'une activité de POL autonome [34 - 36].

D. Le syndrome des Pointe Ondes Continues du Sommeil (POCS)

Le syndrome de POCS est caractérisé par l'apparition de différents profils de régression psychomotrice en rapport avec une activité de pointe-ondes lentes continues dans le sommeil. Diverses étiologies peuvent être associées avec une minorité de formes symptomatiques (porencéphalie, lésions thalamiques, polymicrogyrie). Il existe un continuum avec la physiopathologie des épilepsies focales idiopathiques de l'enfant qui peuvent évoluer vers un syndrome de POCS avec parfois une cause iatrogène. Le mécanisme de cette évolution ainsi que la physiopathologie du syndrome de POCS reste inconnue.

Un rôle central est clairement dévolu à l'activité de pointes-ondes. Le caractère subcontinu et la bilatéralisation durant le sommeil résultent de la tendance à la synchronisation des régions corticales en sommeil lent. Il s'agit de pointes-ondes, les pointes traduisant un excès d'excitation qui ne peut avoir de traduction clinique en dehors de la région motrice, et d'ondes lentes qui inhibent l'activité neuronale en empêchant ainsi la consolidation physiologique des acquis de la veille. Il en résulte une perte progressive de la fonction sous-tendue par cette partie du cortex sans que le cortex correspondant de l'hémisphère contro-latéral puisse prendre le relais puisque l'inhibition est bilatérale. L'importance de l'activité de pointes-ondes est un phénomène lié à l'âge et qui tend à disparaître à la fin de la première décennie. Elle apparaît dans les premiers mois de vie, en même temps qu'augmente l'activité métabolique du cortex cérébral, corrélativement à un excès de synapses excitatrices et de synapses inhibitrices. Elle disparaît quand le débit sanguin cérébral et l'activité métabolique du cortex rejoint les valeurs de l'adulte. Cette phase d'excès synaptique qui précède la « sélection » synaptique, durant la première décennie, correspond à l'acquisition de fonctions

cérébrales supérieures. Il est probable que celle-ci requiert une hyperexcitabilité, mais que celle-ci doit être compensée par une hyperinhibition pour que l'équilibre soit maintenu. Il est remarquable que les fonctions les plus concernées par les pointes-ondes continues soient celles qui sont en cours d'acquisition au moment où se développe ce syndrome – langage et fonctions frontales – dont la récupération requiert une reprise de l'apprentissage à la fin du syndrome ou à l'occasion du contrôle thérapeutique des anomalies EEG. Les études d'imagerie fonctionnelle en PET (métabolisme du glucose FDG) et IRMf (corrélant l'activité EEG et perfusion cérébrale) ont contribué à la compréhension de la physiopathologie du déficit cognitif par la mise en évidence de zones d'hypermétabolisme et d'augmentation de la perfusion cérébrale au niveau des foyers de POL associées aux zones d'hypométabolisme et d'hypoperfusion à distance en particulier dans les aires associatives. La régression psychomotrice pourrait être liée non seulement à l'activité épileptique au niveau du foyer de POL et de la bilatéralisation de ces POL, mais aussi au retentissement de cette activité à distance du foyer épileptogène, avec inhibition de l'activité corticale en particulier au niveau des aires associatives et préfrontales. Des examens de PET successifs après traitement ont montré une normalisation au niveau du métabolisme aussi bien des zones en hyperqu'en hypométabolisme parallèlement à la récupération des fonctions cognitives [37 - 39].

II. Encéphalopathies épileptiques avec crises prédominantes

Dans les encéphalopathies épileptiques où les crises semblent responsables de la détérioration, il n'y a pas d'autre pathologie neurologique associée pouvant expliquer le tableau. La reproductibilité des tableaux cliniques et la négativité du bilan étiologique évoquent pour chacun de ces syndromes une étiologie spécifique encore inconnue pour la majorité d'entre elles. Il existe aussi un âge de début spécifique mais qui semble plus lié à l'étiologie qu'à l'état de la maturation cérébrale. Il est cependant probable que des facteurs liés à la maturation cérébrale s'expriment au cours de l'évolution et pourraient contribuer à la gravité du tableau et à la détérioration cognitive. Ces encéphalopathies épileptiques sont marquées par la survenue de crises de différents types, très nombreuses, pouvant constituer des états de mal. La gravité du tableau clinique initial fait évoquer des crises occasionnelles mais le bilan étiologique est négatif. La répétition des épisodes et l'apparition au cours de l'évolution d'autres types de crises ou d'aspects électro-cliniques caractéristiques permettent de confirmer le diagnostic. Le groupe des encéphalopathies épileptiques où les crises sont responsables de la détérioration comprend l'épilepsie à crises partielles migrantes du nourrisson, le syndrome de Dravet, l'épilepsie myoclonico-astatique, l'épilepsie avec chromosome 20 en anneau, l'encéphalite subaiguë de Rasmussen et les encéphalites aiguës

« post-infectieuses » avec atteinte corticale prédominante.

A. Syndrome de Dravet

Ce syndrome a été individualisé par Dravet en 1978 et intégré en 1989 dans la classification internationale des syndromes épileptiques sous l'appellation « d'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson ». L'épilepsie débute avant l'âge de 1 an chez des nourrissons jusque là normaux, le sexe ratio est de 2/1. Des antécédents familiaux d'épilepsie ou de convulsions fébriles sont fréquemment retrouvés (environ 50 %). Elle est caractérisée par une grande sensibilité à la fièvre avec la survenue de crises fébriles cloniques, généralisées ou hémicorpoelles, prolongées réalisant de véritables états de mal à chaque épisode de fièvre. Cette sensibilité à la fièvre persistera au cours de l'évolution. Des crises non fébriles de sémiologie variable apparaissent après l'âge de deux ans: myoclonies, crises tonico-cloniques généralisées, crises cloniques hémicorpoelles ou généralisées, crises focales. L'évolution est marquée par une pharmacorésistance. De nombreux patients présentent des états de mal de myoclonies erratiques survenant souvent en contexte fébrile. Des formes de gravité moins sévère ont été décrites, en particulier sans myoclonies. Le développement est normal dans la première année puis survient un inflexissement des acquisitions, en particulier du langage qui restera fruste, la marche devient instable et les enfants présentent souvent une ataxie, des troubles du comportement et des acquisitions globalement retardées et limitées.

Différentes mutations de novo du gène codant pour une sous-unité alpha du canal sodique SNC1A, entraînant une interruption du cadre de lecture (40 %) ou un décalage (40%) a été mise en évidence dans environ 75 % des cas [40, 41]. Il a été également décrit des délétions, amplifications, des duplications au niveau du même gène (environ 10% de patients avec une recherche de mutation négative) et de rares mutations au niveau de la sous-unité SNC1B et GABRG2 [42]. De rares patients avec syndrome de Dravet (5%) présentent des mutations faux sens, familiales, avec un phénotype de type GEFS + chez les parents. Des mutations du même gène, de type faux sens avaient été initialement décrites chez les familles présentant une épilepsie généralisée avec convulsions fébriles plus (GEFS +), cette mutation est présente chez environ 10% des enfants avec épilepsie GEFS + caractérisée par la persistance d'une sensibilité à la fièvre avec de crises fébriles survenant au-delà de l'âge de 5 ans et/ou l'apparition des crises non fébriles chez les enfants ayant présenté un tableau de convulsions fébriles. Le syndrome de Dravet et l'épilepsie GEFS +, partagent le même profil et la fréquence des antécédents familiaux et seraient une « canalopathie » faisant partie du spectre des épilepsies GEFS+. Plus de 300 mutations différentes ont été identifiées au niveau du gène de la sous-unité SNC1A [43 - 45]. Cependant il n'y a pas de corrélation gé-

notype-phénotype évidente dans ce spectre d'épilepsies en dehors du caractère de novo et plus grave des mutations (non sens ou décalage du cadre de lecture) dans le syndrome de Dravet, par rapport aux mutations faux sens plus fréquentes dans les épilepsies GEFS+ [43].

Un second gène a été identifié récemment, PCDH19 pour lequel le syndrome de Dravet semble être une expression extrême de la pathologie [45]. Les crises débute légèrement plus tard, les états de mal sont sensiblement moins fréquents et les crises tendent à survenir en séries, comparé à l'épilepsie provoquée par une mutation SCN1A. Cependant, il existe un chevauchement important et la reconnaissance de ce diagnostic qui concerne essentiellement des filles est importante en raison de l'information génétique correspondante : cette pathologie concerne des filles lorsqu'elles ont hérité d'un seul allèle pathologique.

B. Épilepsie myoclonico-astatique (EMA)

Dans la population d'enfants avec l'EMA, la fréquence des antécédents familiaux d'épilepsie et de convulsions fébriles est plus élevée que dans la population générale (15-37%). Onze à 28% des enfants ont des antécédents de convulsions fébriles simples. L'existence de cas exceptionnels d'EMA au sein de familles d'épilepsie GEFS + (mutation des gènes codant pour des sous-unités des canaux sodiques SNC1A et SNC1B et de sous-unité d'un récepteur GABA, GABRG2), est utilisée comme argument en faveur d'une origine génétique de l'EMA. Aucune des mutations citées plus haut n'a été à ce jour identifiée dans les cas sporadiques qui sont les plus nombreux, suggérant l'existence d'autres facteurs génétiques [46]. L'implication d'un autre ou de plusieurs canaux ioniques est suspectée pour l'épilepsie myoclonico-astatique.

Références

1. Ohtahara S. Clinico-electrical delineation of epileptic encephalopathies in childhood. *Asian Med J* 1978; 21: 499-509
2. Gastaut H, Roger J, Soulayrol R et al. Childhood epileptic encephalopathy with diffuse slow spike-waves (otherwise known as "petit mal variant" or Lennox syndrome. *Epilepsia*; 1966a: 7: 139-179
3. Dravet C, Roger J. The Lennox-Gastaut syndrome: Historical aspects from 1966 to 1987. In: Niedermeyer E, Degen R (eds): *The Lennox-Gastaut Syndrome*. New York: Allan R Liss, 1988: 9-23
4. Nabbout R, Dulac O. *Epileptic encephalopathies: a brief overview*. *J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 393-397
5. Chugani HT, Phelps ME. Maturation changes in cerebral function in infants determined by 18 FDG positron emission tomography. *Science* 1986; 231: 840-843
6. Chiron C, Raynaud C, Mazière B. Changes in regional cerebral blood flow during brain maturation in children and adolescents. *J Nucl Med* 1992; 33: 696-703
7. Jambaque I, Chiron C, Dulac O et al. Visual inattention in West syndrome: a neuropsychological and neurofunctional imaging study. *Epilepsia* 1993; 34: 692-700

8. Aicardi J, Ohtahara S. Epilepsies sévères du nouveau-né avec "suppression-burst". In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds) : Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent. London: John Libbey; 2005: 39-53
9. Ohtahara S, Ishida T, Oka E et al. On the specific age-dependent epileptic syndrome: the early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst. *No To Hattatsu* 1976; 8: 270-280
10. Molinari F, Raas-Rothschild A, Rio M et al. Impaired mitochondrial glutamate transport in autosomal recessive neonatal myoclonic epilepsy. *Am J Hum Genet*; 2005; 76: 334-339
11. Molinari F, Kaminska A, Fiermonte G et al. Mutations in the mitochondrial glutamate carrier SLC25A22 in neonatal epileptic encephalopathy with suppression bursts. *Clin Genet* 2009; 76: 188-194
12. Kato M, Saitoh S, Kamei A et al. A longer polyalanine expansion mutation in the ARX gene cause early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern (Ohtahara syndrome). *Am J Hum Genet* 2007; 81: 361-366
13. Saitsu H, Kato M, Mizuguchi T et al. De novo mutations in the gene encoding STXBP1 (MUNC18-1) cause early epileptic encephalopathy. *Nature Genet* 2008; 40: 782-788
14. Dalla Bernardina B, Aicardi J, Goutieres F, Plouin P. Glycine encephalopathy. *Neuropaediatric* 1979; 10: 209-225
15. Schlumberger E, Dulac O, Plouin P. Syndrome(s) d'épilepsie néonatale avec suppression-burst: approche nosologique. In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds) : Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent, 2nd ed. London: John Libbey, 1992: 35-42
16. Djukic A, Lado FA, Shinnar S, Moshé SL. Are early myoclonic encephalopathy (EME) and the Phtahara syndrome (EIEE) independent of each other? *Epilepsy Res* 2006; 70(Suppl 1): S68-76
17. Milh M, Becq H, Villeneuve N et al. Inhibition of glutamate transporters results in a «suppression-burst» pattern and partial seizures in the newborn rat. *Epilepsia* 2007; 48: 169-174
18. Demarque M, Villeneuve N, Manent JB et al. Glutamate transporters prevent the generation of seizures in the developing neocortex. *J Neurosci* 2004; 24: 3389-3294
19. Chugani HT, Shewmon DA, Sankar R et al. Infantile spasms II. Lenticular nuclei and brainstem activation on PET. *Ann Neurol* 1992; 31: 212-219
20. Yamamoto H. Studies on CSF tryptophan metabolism in infantile spasms. *Pediatr Neurol* 1991; 17: 411-414
21. Silverstein F, Johnston MV. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in patients with infantile spasms. *Neurology* 1984; 34: 102-105
22. Chugani HT. Pathophysiology of infantile spasms. *Adv Exp Med Biol* 2002; 497: 111-121
23. Dulac O, Chiron C, Robain O et al. Infantile spasms: a pathophysiological hypothesis. *Semin Pediatr Neurol* 1994; 1: 83-89
24. Rho M. Basic Science behind the catastrophic epilepsies. *Epilepsia* 2004; 45(Suppl 5): 5-11
25. Frost JD, Hrachovy RA. Pathogenesis of infantile spasms: a model based on developmental desynchronisation. *J Clin Neurophysiol* 2005; 1: 22, 25-36
26. Baram TZ. Pathophysiology of massive infantile spasms: perspective on the putative role of the brain adrenal axis. *Ann Neurol* 1993; 33: 231-236
27. Baram TZ, Mitchell WG, Snead OC III et al. Brain adrenal axis hormones are altered in the CSF of infants with massive infantile spasms. *Neurology* 1992a; 42: 1171-1175
28. Siniatchkin M, Van Baalen A, Jacobs J et al. Different neuronal networks are associated with spikes and slow activity in hypsarrhythmia. *Epilepsia* 2007; 48: 2312-2321
29. Hrachovy RA, Frost JD. Infantile spasms: a disorder of the developing nervous system. In: Kellaway P, Noebels JL (eds): *Problems and Concepts in Developmental Neurophysiology*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989: 131-147
30. Beaumanoir A, Blume W. Le syndrome de Lennox-Gastaut. In : Roger J, Bureau M, Dravet Ch et al. (eds): *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent*, 4 ème éd. London: John Libbey & Co. 2005 : 125-148
31. You SJ, Kim HD, Kang HC. Factors influencing the evolution of West syndrome to Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatr Neurol* 2009; 41: 111-113
32. Kaminska A, Ickowicz A, Plouin P et al. Delineation of cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome and myoclonic-astatic epilepsy using multiple correspondence analysis. *Epilepsy Res* 1999; 36: 15-29
33. Ohtahara S, Ohtsuka Y, Kobayashi K. Lennox-Gastaut syndrome: a new vista. *Psychiatr Clin Neurosci* 1995; 49: S179-183
34. Dulac O, N'Guyen T. The Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1993; 34 (Suppl 7): S7-17
35. Markand ON. Lennox-Gastaut Syndrome (Childhood Epileptic Encephalopathy). *J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 426-441
36. Blume WT. Pathogenesis of Lennox-Gastaut syndrome: considerations and hypothesis. *Epileptic Disord* 2001; 3: 183-196
37. De Tiège X, Ligot N, Goldman S et al. Metabolic evidence for remote inhibition in epilepsies with continuous spike-waves during sleep. *Neuroimage* 2008; 40: 802-810
38. De Saint Martin A, Petiau C, Massa R et al. Idiopathic rolandic epilepsy with "interictal" facial myoclonia and oromotor deficit: a longitudinal EEG and PET study. *Epilepsia* 1999; 40: 614-620
39. De Tiège X, Harrison S, Laufs H et al. Impacy of interictal epileptic activity on normal brain function in epileptic encephalopathy: An electroencephalography-functional magnetic resonance imaging study. *Epilepsy Behav* 2007; 11: 460-465
40. Nabbout R, Gennaro E, Dalla Bernardina B et al. Spectrum of SCN1A mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology* 2003; 60: 1961-1967
41. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B et al. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A causes severe myoclonic epilepsy in infancy. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1327-1332
42. Marini C, Scheffer IE, Nabbout R et al. SCN1A duplications and deletions detected in Dravet syndrome: Implications for molecular diagnosis. *Epilepsia* 2009; Mar 11, Epub ahead of print
43. Scheffer I, Zhang YH, Jansen FE, Dibbens L. Dravet syndrome or genetic (generalized) epilepsy with febrile seizures plus? *Brain Dev* 2009; 31: 394-400
44. Gambardella A, Marini C. Clinical spectrum of SCN1A mutations. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl 5): 20-23
45. Depienne C, Trouillard O, Saint-Martin C et al. Spectrum of SCN1A gene mutations associated with Dravet syndrome: analysis of 333 patients. *J Med Genet* 2009; 46: 183-191, Epub 2008 Oct 17
46. Nabbout R, Kozlovski A, Gennaro E et al. Absence of mutations in major GEFS+ genes in myoclonic astatic epilepsy. *Epilepsy Res* 2003; 56: 127-133

Adresse de correspondance :
Dr. méd. Anna Kaminska, Praticien Hospitalier
Laboratoire des Explorations Fonctionnelles
Neurologiques
Groupe Hospitalier Cochin Saint-Vincent de Paul
82 Av. Denfert-Rochereau
F 75674 Paris cedex 14
Tél. 0033 40 488203
Fax 0033 40 488371
anna.kaminska@svp.aphp.fr

Résumé

Le terme d'encéphalopathie épileptique (EE) regroupe des syndromes épileptiques différents, où l'épilepsie est directement responsable d'une dégradation cognitive et/ou motrice du nourrisson ou de l'enfant. La préservation de ce potentiel de développement dépendra donc du contrôle des crises et de la normalisation de l'EEG par un traitement adapté et le plus précoce possible. Le diagnostic syndromique représente un élément clé de ce traitement et du pronostic, car malheureusement, certaines formes de ces épilepsies s'avèrent presque constamment réfractaires. Les approches thérapeutiques varient selon le type d'EE et sont toujours débattues actuellement, témoignant de la difficulté à trouver une médication efficace et à réaliser des études rigoureuses sur des syndromes épileptiques rares et souvent de cause hétérogène. Une revue des traitements actuels des syndromes de West, Lennox-Gastaut, Doose, Dravet ainsi que des absences myocloniques est présentée.

Mots clés : Encéphalopathie épileptique, anti-épileptiques, corticothérapie, syndrome de West

Epileptologie 2009; 26: 181 – 189

Treatment of Epileptic Encephalopathies: Review and Topical Outline

The term epileptic encephalopathy (EE) includes various epileptic syndromes where the epilepsy is directly responsible for the child's cognitive and/or motor deterioration. The preservation of development will thus depend on seizures control and normalization of the EEG by appropriate and early treatment. The diagnosis of the epileptic syndrome is essential for therapy and prognosis, some being unfortunately almost completely refractory. Therapeutic approaches will vary with the type of EE and are still debated, reflecting the difficulty in finding effective drugs and to conduct controlled studies on rare epileptic syndromes with often heterogeneous etiologies. A review of the current treatments of West, Lennox-Gastaut, Doose, and Dravet syndromes as well as epilepsy with myoclonic absences is presented.

Keywords: Epileptic encephalopathy, treatment, antiepileptic drugs, steroids, West syndrome

Sébastien Lebon et Eliane Roulet-Perez,
Unité de Neurologie et Neuroréhabilitation Pédiatrique, Département Médico-Chirurgical de Pédiatrie, CHUV, Lausanne

Behandlung von epileptischen Enzephalopathien: Überblick und Aktuelles

Der Ausdruck "Epileptische Enzephalopathie" (EE) schliesst verschiedene epileptische Syndrome ein, wo die Epilepsie direkt für einen kognitiven und/oder motorischen Rückschritt verantwortlich ist. Dieser kann nur durch die Kontrolle der Anfälle und die Normalisierung des EEGs dank vorzeitiger und passender Behandlung vermieden werden. Die Diagnose des epileptischen Syndroms ist wichtig für die Behandlung und Prognose, da leider einige Epilepsieformen fast vollständig therapieresistent sind. Die therapeutischen Vorgehen unterscheiden sich dann je nach der Art der EE und werden noch diskutiert. Das zeigt die Schwierigkeit, effektive Medikamente zu finden und kontrollierte Studien über seltene Syndrome mit oft verschiedenen Ursachen zu leiten. Die heutigen Behandlungen für West-Syndrom, Lennox-Gastaut-, Doose- und Dravet-Syndrom sowie Epilepsie mit myoklonischen Absenzen werden hier vorgestellt.

Schlüsselwörter: Epileptische Enzephalopathie, Behandlung, Antiepileptika, Steroide, West-Syndrom

Introduction

Le terme d'encéphalopathie épileptique (EE) désigne un groupe de pathologies épileptiques de l'enfant ou du nourrisson différentes, mais ayant en commun une détérioration cognitive, sensorielle et/ou motrice secondaire à une activité épileptique majeure, consistant en de fréquentes crises et/ou en la présence d'abondantes anomalies épileptiques électroencéphalographiques (EEG) interictales [1]. Cet impact sur le développement, indépendamment de la cause sous-jacente, ainsi que le risque de séquelles à long terme nécessitent une prise en charge active précoce, avec pour but, à la fois le contrôle des crises et la normalisation de l'EEG. Un suivi clinique et de l'EEG, mais aussi du développement est donc indispensable à l'évaluation d'une réponse thérapeutique.

De nombreux traitements ont été développés avec plus ou moins de succès selon le type d'EE ; on distingue les prises en charge par médicaments anti-épileptiques conventionnels ou par corticostéroïdes et les prises en charges non médicamenteuses comme le régime céto-gène, la stimulation vagale ou bien, dans certaines indi-

cations limitées, la chirurgie. Actuellement, les différentes approches thérapeutiques sont toujours débattues et varient d'une équipe ou d'un pays à l'autre. Ceci témoigne de la difficulté à trouver un traitement efficace et à réaliser des études rigoureuses sur des syndromes épileptiques rares et souvent de cause et de nature hétérogène.

Le but de cet article est surtout de passer en revue les prises en charge admises de différents types d'EE et d'aborder quelques nouvelles voies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses. Seront traités successivement le syndrome de West (SW), le syndrome de Lennox Gastaut (SLG), l'épilepsie myoclonico-astatique (EMA ou syndrome de Doose), le syndrome de Dravet (épilepsie myoclonique sévère du nourrisson : EMSN) et le syndrome d'absences myocloniques.

1. Le syndrome de West

Le SW est une des EE les mieux décrites avec un début entre 3 et 12 mois. Le diagnostic repose sur la combinaison de salves de spasmes épileptiques, d'une détérioration psychomotrice et, à l'EEG, d'un tracé très désorganisé asynchrone (hypsarythmie). Les étiologies sont variées, d'origine congénitale ou acquise [2].

L'objectif du traitement est, à la fois une normalisation clinique et EEG. Les deux traitements ayant montré leur efficacité par des études contrôlées sont le vigabatrin (VGB) et l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) [3]. Ces médicaments constituent le traitement de référence en première intention, hormis au Japon où la vitamine B6 est utilisée initialement [2]. Il reste, cependant, une incertitude quant au meilleur traitement, les deux ayant des effets secondaires potentiellement graves. Dans deux études comparatives, le VGB a été montré un peu moins efficace que l'ACTH, mais mieux toléré [4, 5]. Plusieurs antiépileptiques conventionnels ont aussi été essayés, avec une efficacité ponctuelle sur de petits groupes de patients, mais aucune étude n'a fait la preuve de la supériorité de l'un d'entre eux sur le VGB et l'ACTH. Ils ne sont pas recommandés en première intention.

La carbamazépine (CBZ) peut aggraver ces patients à la phase active de la maladie. Elle constitue cependant un traitement de suite de choix après l'ACTH et/ou le VGB en cas de spasmes symptomatiques d'une lésion avec apparition de crises partielles secondaires [2].

1) Vigabatrin

Le VGB est un analogue structurel de l'acide gamma-amino-butyrique (GABA). Il a aussi une action sur son métabolisme inhibant sa dégradation et stimulant sa libération. Le résultat est donc une augmentation du taux de GABA au niveau du système nerveux central [6].

La posologie se situe entre 50 et 150 mg/kg/j. Le

délai moyen d'action est globalement rapide, avec une réduction des SI dans un délai de 3 à 21 jours. En 2005, dans le cadre du VGB Infantile Spasms Study Group, une posologie élevée de VGB (100 à 150 mg/kg/j) donnait une réponse plus rapide au bout de trois jours de traitement [6, 7]. En cas de bonne réponse au traitement, celui-ci ne devrait pas être administré plus de 6 mois eu égard au risque visuel (cf ci-dessous) [8] ; les non-répondeurs devraient bénéficier d'un changement au profit de l'ACTH au bout de trois semaines d'essai.

L'efficacité du VGB a été démontrée par une étude en double aveugle contre placebo quelle que soit l'étiologie des spasmes infantiles (SI) [2, 9, 10, 6]. En 1991, Chiron et al. rapportaient une réduction >50% des SI chez 68% d'une série de 71 patients avec syndrome de West corticorésistant [11]. Dans les formes symptomatiques de sclérose tubéreuse de Bourneville, sa supériorité par rapport aux stéroïdes a été mise en évidence [12]. En monothérapie de première intention, le VGB est plus efficace chez les nourrissons traités avant l'âge de 3 mois que plus tard. Le taux de contrôle des spasmes atteint 90% dans les formes symptomatiques de maladie de Bourneville et de dysplasie corticale focale et 70% dans les formes cryptogéniques sans retard psychomoteur avant les premiers spasmes [2].

Trois études comparatives entre le VGB et les stéroïdes ont été faites chez des patients ayant un SW d'étiologie variée, mais exclusion de la maladie de Bourneville. Les deux ont montré une meilleure efficacité à court terme des stéroïdes sur le contrôle des spasmes avec, cependant, un taux de rechute plus grand avec ces derniers et une meilleure tolérance du VGB [4, 5, 13].

Les effets secondaires les plus observés sont une sédation, une irritabilité, une insomnie ou une hypotonie. Le problème majeur avec le VGB est le risque de rétrécissement concentrique du champ visuel (RCCV), corrélant avec la quantité cumulée des doses administrées ; cet effet secondaire d'apparition lentement progressive, mais le plus souvent irréversible, a une prévalence variable selon l'âge et la durée d'exposition [6]. Cependant, aucune étude n'est disponible sur une population de nourrissons de moins de 1 an ou ayant un SW. L'incidence et la prévalence du RCCV ont été étudiées dans des populations d'enfants de plus de 8 ans et dans le cadre d'épilepsies partielles complexes. La prévalence était de 15% (n=524). Le délai d'apparition le plus précoce était objectivé après 11 mois d'exposition au VGB [7, 14]. La progression du RCCV était minime sous traitement, déterminée par un périmètre de Goldmann à une moyenne de deux ans d'intervalle [15].

Dans le cadre du SW le bénéfice attendu est donc supérieur au risque potentiel de développer un RCCV, et ce, d'autant plus qu'il n'y a pas de preuve d'une atteinte rétinienne grave chez le nourrisson. Dans le cadre de la sclérose tubéreuse de Bourneville, où le VGB peut s'avérer la seule molécule efficace sur les SI et plus tard sur les crises partielles, un monitoring du champs visuel s'impose tous les 3 mois pour les 18 premiers mois de

traitement puis tous les 6 mois [8, 15]. En cas d'âge trop jeune, ou de non collaboration de l'enfant pour réaliser un examen du champ visuel, l'examen de choix est l'électrorétinogramme. Deux examens sont nécessaires pour conclure à une anomalie, beaucoup de jeunes enfants pouvant avoir des anomalies transitoires sur un examen isolé [6, 15, 16].

Enfin, plusieurs articles ont rapportés des hypersignaux T2 sur les IRM cérébrales de patients sous VGB. Ces hyper-intensités sont localisées dans les noyaux gris centraux, les thalami, la commissure antérieure, le corps calleux, ou le tronc cérébral et sont réversibles après l'arrêt du traitement. Elles sont asymptomatiques et leur origine n'est pas clairement déterminée ; sur la base de modèles animaux, un œdème intramyélinique a été évoqué [4, 17].

2) ACTH

L'ACTH constitue le traitement de première intention aux USA et au Japon (à côté de la vitamine B6). Son efficacité a été démontrée dans plusieurs travaux avec un contrôle des SI obtenu dans 50 à 100% des cas depuis le 1er cas rapporté par Sorel et Dusaucy-Bauloye en 1958. Des analogues de synthèse (tétracosactide) ont été utilisés avec une efficacité comparable [13]. Un des principaux problèmes est la détermination d'une dose optimale permettant une bonne efficacité et limitant les effets secondaires potentiellement graves. Plusieurs études ont été réalisées pour essayer de déterminer une dose optimale en comparant des groupes recevant un faible dosage (0,01 mg/kg/j = 1UI/kg/j) versus de hautes doses (0,025 à 0,1mg/kg/j = 2,5 à 10UI/kg/j) ; une étude japonaise ne trouvait pas de différence significative en terme d'efficacité entre des doses à 0,005 mg/kg/j (0,5UI/kg/j) et 0,025 mg/kg/j (2,5UI/kg/j). De plus, le taux de « pseudo-atrophie » cérébrale était plus bas et l'intensité plus modérée dans le groupe faible dose [18, 19]. Hrachovy et al. sur une étude similaire n'a pas trouvé de différences significative en terme d'efficacité mais un pourcentage d'hypertension artérielle moins important dans le groupe faible dose [20]. Un protocole personnalisé a été proposé par Riikonen et son groupe, en partant de très faibles doses puis en augmentant progressivement en doublant la dose toutes les deux semaines selon la réponse électro-clinique [21, 22]. Globalement les taux de réponses étaient superposables entre les différentes séries, avec environ 60% de bons répondeurs [18-22].

Le délai d'efficacité est rapide, entre 7 à 12 jours, tant en terme de disparition des SI que de normalisation de l'EEG. Cependant, une amélioration comportementale nécessite plusieurs semaines de traitement. Une durée de 4 à 6 semaines est donc recommandable. Le taux de rechute est d'environ 30% ; dans ces cas une deuxième cure d'ACTH est conseillée si le patient a été bon répondeur [23].

Les effets secondaires sont fréquents et constituent un inconvénient majeur du traitement. On note une hypertension artérielle avec cardiomyopathie qui apparaît de façon constante après un mois de traitement à doses élevées (80-120UI) mais disparaît une fois le traitement baissé puis arrêté. Ce risque est plus important en cas d'utilisation d'ACTH sous forme dépôt [21, 23]. Des infections avec risque de sepsis sont les principales causes de décès secondaires au traitement. Une « pseudo-atrophie cérébrale » transitoire apparaît rapidement, pouvant parfois occasionner des hématomes sous durax [2, 24]. Insomnie, irritabilité, agitation, apathie sont très fréquents au début du traitement ; les parents doivent en être avertis [2, 22]. Ont été rapportés des cas d'insuffisances rénale, surrénale, rétention de sodium, néphrocalcinose et glycosurie. Ces effets secondaires sont d'autant plus fréquents et marqués que la dose utilisée est élevée.

3) Corticothérapie orale

Elle constitue une alternative à l'ACTH du fait d'une meilleure tolérance avec un taux d'effets secondaires beaucoup moins important. Seulement 5 études à petits effectifs ont examiné son efficacité. Une étude contrôlée randomisée a montré de meilleurs résultats après deux semaines d'ACTH à haute dose qu'après deux semaines de prednisone [25]. La prednisolone, à une dose de 2mg/kg/j donnait un taux de 36-39% bon répondeurs et de 28-42% sur le plan EEG. La plupart des études concluaient à une efficacité limitée de la voie orale, la question se posant, pour les bons répondeurs, de l'évolution naturelle de la maladie ou d'un réel effet [25-29]. L'American Academy of Neurology concluait en 2004 à une absence de données suffisantes pour conclure à l'efficacité de la voie orale dans le SW [10].

4) Autres

• Valproate (VPA)

Avant l'ère du VGB, plusieurs observations isolées rapportaient une efficacité du VPA à des doses entre 20-60mg/kg/j, avec une bonne tolérance. Une étude montrait 73% de bons répondeurs clinique et 91% EEG à 6 mois. Les bons répondeurs l'étaient dans les deux semaines en majorité ; on notait 23% de rechutes. Une thrombopénie était présente chez 33% patients, nécessitant une baisse des doses. Une autre étude montrait un arrêt des spasmes dans 72% des cas à 3 mois avec des posologies élevées allant de 25 à 100mg/kg/j. Cependant, aux posologies élevées (100mg/kg/j) la tolérance était médiocre avec hypotonie majeure [2, 30, 31].

• Benzodiazépines (BZD)

Il s'agit essentiellement du nitrazépam, très peu utilisé actuellement compte tenu du risque d'hypotonie majeure à la dose de 1mg/kg/j et de l'apparition de nouvelles molécules plus maniables. Le taux de bons répondeurs va de 30-54% des cas selon les études ; sur le plan EEG, la résolution de l'hypsarythmie était obtenue dans 46% des cas ; le taux de rechute était de 15% (une étude) [32, 33].

• Vitamine B6

C'est le traitement de première intention au Japon. La pyridoxine est utilisée à fortes doses (1 à 2,4 g/j) avec des taux de succès assez faibles allant de 5 à 29% [34]. Là encore, la question se pose de l'efficacité réelle ou de l'évolution naturelle de la maladie. De plus, à ces doses, il existe un risque élevé de saignement gastrique dû au pH très acide du produit.

• Topiramate (TPM), zonisamide (ZNS), sulthiame, felbamate (FLB), immunoglobulines IV (IgIV)

La plupart de ces molécules ont été essayé soit dans des pays ne disposant pas du VGB ou chez les patients non répondeurs au VGB et/ou à une corticothérapie. L'efficacité est globalement modeste pour tous ; le FLB peut rendre service, mais en raison de sa toxicité son utilisation doit être pensée au cas par cas. Les IgIV ont été essayées en première intention en monothérapie avec un taux de réponse faible de 10% [2, 35-40].

• Régime cétogène

Quelques cas sont rapportés avec une bonne efficacité chez des patients non répondeurs au VGB et aux corticoïdes [2]. Il est peu convaincant en première intention [41].

• Chirurgie

La chirurgie doit être considérée précocement en cas de SI symptomatiques avec épileptogénèse focale (tumeur, porencéphalie, dysplasie corticale) et résistance au traitement. Dans ces cas, environ 60% des enfants opérés deviennent libres de crises, les meilleurs résultats étant obtenus pour des petites lésions [42]. L'indication chirurgicale est plus difficile en cas de dysplasie, du fait de la difficulté diagnostique aux âges de survenue du SW. En effet, il peut être difficile d'identifier la lésion par IRM avant l'âge de 18 mois, tant que la myéline n'est pas mature permettant de bien apprécier les limites substance blanche-substance grise [2].

II. Le syndrome de Lennox-Gastaut (SLG)

Le SLG est une forme sévère d'épilepsie débutant généralement entre 3 et 5 ans. Il peut apparaître suite à des lésions cérébrales survenues en période pré, péri ou post natale ou chez des enfants auparavant sains dans environ 30% des cas [23]. Les crises peuvent survenir de novo ou faire suite à des spasmes infantiles. Le SLG associe plusieurs types de crises dont la triade bien connue de crises toniques, atoniques et absences atypiques ; cependant d'autres types de crises peuvent être présentes comme des myoclonies, des crises tonico-cloniques généralisées (CTCG), partielles cloniques ainsi que des états de mal non convulsifs (EMNC). Des anomalies EEG typiques mais non pathognomoniques telles que des pointes ondes lentes interictales bifrontales et des rythmes rapides généralisés de courte durée et de grande amplitude sont décrites [43]. Le dysfonctionnement cognitif s'installe progressivement ou s'aggrave, s'il était déjà présent.

La prise en charge des patients atteints de SLG est complexe. Elle s'explique non seulement par la grande diversité des crises, une pharmacorésistance quasi constante et l'existence d'un fort taux de co-morbidités. En plus des troubles cognitifs souvent sévères, des troubles du comportement et psychiatriques (anxiété, dépression, psychose) sont fréquents dans le SLG et il faut les traiter en plus de l'épilepsie ; par ailleurs, le clinicien doit être attentif à ne pas aggraver ces troubles par la médication anti-épileptique. L'existence de crises de différentes impose souvent une polythérapie anti-épileptique. Cette médication souvent importante, non seulement augmente le risque d'effets secondaires, mais aussi le risque d'aggravation de certains types de crises [43-45]. Compte tenu de la pharmacorésistance, la liberté de crises ne doit pas être l'objectif majeur, le maniement trop fréquent d'anti-épileptiques pouvant être plus néfaste pour le patient que le bénéfice attendu. Le but du traitement sera surtout d'atteindre un équilibre entre la tolérance d'un minimum de crises pas trop gênantes au quotidien et d'un minimum d'effets secondaires pour permettre la meilleure intégration sociale possible. Trois buts doivent être à l'esprit du clinicien [43] :

- Minimiser le nombre de chutes dues aux crises atoniques
- Réduire le nombre de crises quotidiennes permettant à l'enfant une intégration sociale/scolaire spécialisée
- Prévenir/ou traiter rapidement les crises convulsives prolongées et les EMNC.

1) TTT médicamenteux

• Anti-épileptiques conventionnels

Compte tenu de la coexistence de crises différentes, le traitement de première intention doit être à large spectre et particulièrement actif sur les crises toniques, atoniques ainsi que sur les absences. Aucun médicament n'a été montré vraiment efficace [46]. Cependant, le VPA est le premier choix, utilisé par la plupart des cliniciens [43]. Des doses élevées (> 40mg/kg/j) peuvent être nécessaires. Des études randomisées en double aveugle ont montré l'efficacité de la lamotrigine (LTG) [47, 48] et du TPM [49] en add-on particulièrement sur les crises atoniques. Le FLB a été aussi montré efficace dans une étude contrôlée mais, compte tenu de sa toxicité, son utilisation est limitée [50]. Un contrôle des crises est rare sous monothérapie et souvent un essai de plusieurs médicaments doit être fait. Une association de VPA avec la LTG ou le TPM devrait être préférée [23].

En deuxième ligne, les BZD, en particulier le clobazam ayant un effet moins sédatif, ont une bonne efficacité en add-on, notamment avec le VPA [46]. Cependant, il est préférable de les utiliser de manière transitoire car elles constituent le traitement de choix des états de mal (EM) convulsifs et non convulsifs, un emploi prolongé pouvant réduire leur efficacité dans de telles situations [2, 43]. De plus, à forte dose, elles peuvent favoriser la survenue de crises toniques. Une irritabilité ou une somnolence sont fréquentes. L'éthosuximide (ESM) est aussi indiquée en cas d'absences atypiques prédominantes et le lévétiracétam (LEV) en cas de myoclonies et/ou CTCG [43]. Le rufinamide, qui est une nouvelle molécule prometteuse active sur les CTCG, toniques et atoniques, est utilisée depuis peu, mais le recul est encore faible [45, 51]. En cas de crises atoniques fréquentes, l'utilisation du FLB doit être discutée.

Le VGB, la phénytoïne (PHT) et la CBZ doivent être utilisées avec prudence, des exacerbations de crises étant rapportées [44]. Les stéroïdes peuvent être utiles en cas d'EM absence réfractaire [46, 52]. Des mesures non pharmacologiques seront aussi à considérer.

2) Traitements non pharmacologiques

i. Régime cétogène

Plusieurs articles rapportent une efficacité du régime cétogène dans les cas réfractaires. Freeman et Vining (2001) montraient une diminution rapide des crises atoniques et myocloniques chez plus de 50% des patients de leur série [53]. Ferrie et Patel (2009) proposent son utilisation précocement après qu'un ou deux anti-épileptiques de la seconde ligne de traitement aient échoués. Les facteurs limitants sont la mise en place, le

maintien et la tolérance d'un tel traitement qui peut être difficile chez ces enfants. Une attention particulière devra être portée aux patients sous TPM, le régime cétogène renforçant le risque d'acidose métabolique [45, 54].

ii. Stimulation du nerf vague (VNS)

La VNS peut être efficace en cas de crises atoniques prédominantes. Après 6 mois de stimulation, une moyenne de réduction des crises de 46-58% a été rapportée avec cependant une baisse de 88% des crises atoniques. Dans le suivi à long terme aucuns effets indésirables n'étaient notés en terme de comportement ; une amélioration comportementale était même rapportée chez quelques patients [55-57].

iii. Chirurgie

La callosotomie antérieure a longtemps été le traitement palliatif de choix en cas de crises atoniques fréquentes et incontrôlables. Les résultats sont cependant moins bons concernant les CTCG. Enfin, l'impact d'un tel acte chirurgical a peu été étudié dans cette population et dépend de l'état de base de l'enfant [43, 58, 59].

Une stimulation cérébrale profonde du noyau thalamique centromédian a montré de bons résultats dans une petite série de patients (13 dont 9 enfants) avec 80% de réduction de la fréquence totale des crises ; une amélioration de l'autonomie était aussi rapportée par les auteurs [60].

III. L'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson ou syndrome de Dravet (EMSN)

L'EMSN apparaît dans la première année de vie chez des nourrissons sains. Il se manifeste initialement par des EM fébriles cloniques répétées partiels ou généralisés. Après 1 an, les EM surviennent aussi sans fièvre et sont associés à d'autres types de crises dont des absences atypiques, des myoclonies et des crises partielles. L'EEG est normal au début de la maladie puis montre des anomalies multifocales et/ou généralisées. Une pharmacorésistance est constante ainsi que l'apparition, après l'âge de 2 ans, d'un retard de développement, de troubles du comportement et d'une ataxie [61].

Le traitement est très souvent difficile, bien que plusieurs médicaments aient été démontré efficaces, dont le VPA, le phénobarbital (PB), les BZD, le LEV, le TPM, le bromure de potassium (KBr), le stiripentol (STP) ainsi que la diète cétogène [62].

Le STP a montré une bonne efficacité en combinaison avec le clobazam dans une étude randomisée, contrôlée [63]. Il s'agit d'un inhibiteur du cytochrome p450,

permettant d'augmenter la concentration des métabolites actifs des médicaments qui lui sont associés (norclobazam notamment), et a une action modulatrice sur le GABA. Une réduction des crises de plus de 50% était notée dans 71% des cas dans le groupe STP versus 5% dans le groupe placebo [63]. Un suivi à long terme montrait une baisse significative de la fréquence et de la durée des crises et du nombre d'épisodes d'état de mal dans le groupe avec VPA+clobazam+STP [64]. Malgré son efficacité en add-on, il n'est, cependant, pas systématiquement utilisé car non disponible dans certains pays dont la Suisse.

Le LEV, en add-on, dans une série de 28 patients, a permis une réduction des crises de plus de 50% avec une bonne efficacité, particulièrement sur les myoclonies, les CTCG et les crises partielles avec une bonne tolérance [65]. Plusieurs études rétrospectives et un essai clinique ont démontré l'intérêt du TPM en add-on [66-68]. L'association VPA-TPM a été recommandée dans les pays ne disposant pas de STP [69]. A long terme, cependant, une large étude rétrospective montrait une diminution de l'efficacité du TPM au cours d'une moyenne de 30 mois de traitement [70].

Le ZNS et le KBr, deux médicaments particulièrement utilisés au Japon, sont aussi des agents de choix contre les CTCG, mais aussi contre tous les autres types de crises ainsi que les EM [71, 72]. Les BZD (clobazam, clonazepam) peuvent être ajoutées au traitement de fond avec de bons résultats sur les différents types de crises, mais la résistance et les effets secondaires sont fréquents ; une utilisation temporaire est, si possible, recommandée [63, 69].

Récemment, le vérapamil, un inhibiteur calcique, a permis, en adjonction au traitement anti-épileptique, une diminution significative des crises dans deux cas rapportés. Les mécanismes discutés par les auteurs seraient : 1) une action inhibitrice de la molécule sur une protéine transporteur transmembranaire qui participerait, in situ, au phénomène de pharmacorésistance ; 2) une régulation de la dépolarisation membranaire anormale, induite par la dysfonction du canal sodique SCN1a, en modulant l'influx calcique anormal dans les neurones. Les posologies sont augmentées progressivement jusqu'à 1 à 1,5 mg/kg/j, la tolérance était rapportée bonne sous réserve d'une surveillance cardiologique et tensionnelle. Un patient a cependant échappé après 13 mois de traitement [73].

Malgré cet arsenal thérapeutique, le contrôle des crises reste extrêmement difficile. Aux mesures médicamenteuses doivent être associés des mesures physiques : les vaccinations potentiellement pyrogènes doivent être accompagnées de mesures antithermiques voire même d'une augmentation temporaire des anti-épileptiques. Les bains chauds doivent être évités, de même que toutes les situations pouvant être à l'origine d'hyperthermie (exposition prolongée au soleil en été par ex.) [69].

La CBZ, la LTG, le VGB et la PHT doivent en principe

être évités du fait du risque d'aggravation des crises [61].

IV. L'épilepsie myoclonono-astatique ou syndrome de Doose (EMA)

L'EMA est une épilepsie classée dans les syndromes idiopathiques généralisés. Elle apparaît, chez des enfants préalablement normaux, entre 2 et 6 ans et est caractérisée par des crises myoclonono-astatiques entraînant des chutes. D'autres types de crises sont associés comme des CTCG et des absences atypiques. Des EMNC et des crises toniques peuvent survenir dans l'évolution. Une détérioration cognitive est fréquente, surtout au début de la maladie, avec possibilité de récupération une fois les crises maîtrisées. L'évolution est imprévisible, une déficience mentale et/ou des troubles du comportement pouvant persister après l'arrêt des crises dans environ 30% des cas [74, 23].

Aucune étude randomisée contrôlée n'est disponible évaluant l'efficacité d'un traitement anti-épileptique plus qu'un autre [23].

Compte tenu de la variété des crises généralisées, un traitement à large spectre d'action, le VPA, est préconisé en première intention. L'association avec la LTG a une bonne efficacité, ces deux molécules étant synergiques et la LTG ayant été montré comme efficace dans ce syndrome [75]. Dans les formes avec absences et myoclonies prédominantes, l'ESM peut être efficace [74, 76]. Les BZD à faible dose, en association avec le VPA, apportent un bénéfice notamment au début de la maladie où l'épilepsie est souvent floride [74]. Par contre, elles sont recommandées de manière transitoire, la sensibilité du patient devenant moins importante au long cours. D'autres molécules ont montrée une efficacité comme le LEV, le TPM [67], le FLB (en cas de crises astatiques prédominantes) [76], l'acétazolamide et le sulthiame [77]. Deux études rétrospectives montraient la supériorité du régime cétogène pour obtenir un arrêt total des crises devant l'ACTH, l'ESM, les BZD, le LEV et le VPA [78, 79]. L'ACTH peut être essayé en cas de crises myoclonono-astatiques rebelles ou d'EMNC prolongé [80].

La CBZ et le VGB doivent être évités pouvant augmenter la fréquence des crises et provoquer l'apparition d'EM myocloniques [81].

V. L'épilepsie absence myoclonique

Les absences myocloniques sont caractérisées par l'association d'absences (allant d'une perte complète du contact à un discret trouble de la conscience) et de secousses myocloniques importantes, bilatérales, rythmiques à 3Hz intéressant surtout les muscles des épaules, des bras et des jambes. Une contraction tonique progressive est concomitante des secousses et entraîne une élévation progressive des membres supérieurs.

Tableau 1. Anti-épileptiques dans les EE*

Encéphalopathie épileptique	Traitements efficaces			Traitements potentiellement aggravants
	1ère ligne	2ème ligne	3ème ligne ou efficacité rapportée sur quelques cas	
Syndrome de West	VGB	ACTH	steroides per os, B6, VPA, TPM, LTG, ZNS, sulthiame, BZD, IgIV, diète cétogène	CBZ
Syndrome de Lennox Gastaut	VPA, LTG, TPM	rufinamide, FLB, clobazam, PHT	LEV, steroides, ACTH, VNS, diète cétogène, callosotomie	CBZ(1), BZD(2)
Syndrome de Dravet	VPA+clobazam+STP, TPM		LEV, diète cétogène, KBr, PB, ZNS, verapamil <i>en add on</i>	LTG, VGB, CBZ
Syndrome de Doose	VPA, clobazam, LTG, PB(3)	TPM, diète cétogène, LEV, ESM	FLB, sulthiame, steroides	VGB, CBZ
Epilepsie absence myoclonique	VPA, ESM	LTG <i>en add on</i>	PB, BZD	PHT, CBZ

(1): efficace sur les crises toniques mais peut aggraver les absences et les EMNC

(2): effet paradoxal possible avec aggravation des crises toniques

(3): efficacité à faibles doses au début de la maladie en cas de CTCC très nombreuses et résistante au traitement habituel

* Pour les posologies se reporter aux références bibliographiques

L'évolution est variable avec disparition spontanée des crises dans un tiers des cas selon la série du centre St Paul en France. L'apparition de CTCC est un marqueur d'évolution défavorable avec mauvais pronostic. Enfin, l'apparition ou l'aggravation d'un retard psychomoteur est fréquent mais plus marqué en cas de persistance de l'épilepsie [82].

Le traitement le plus efficace est l'association de VPA et d'ESM. Cette bithérapie est, par contre, le plus souvent inefficace en cas d'apparition de CTCC ; il s'agit des cas les plus graves où l'épilepsie est pharmaco-résistante [82]. Le VPA associé au PB et à une BZD a amené, dans certains cas, un bon contrôle des crises [82]. Enfin, la LTG peut avoir un effet favorable, en association avec le VPA et l'ESM, dans les cas de résistance au traitement classique [83, 84].

Conclusion

La prise en charge d'une EE reste un problème thérapeutique majeur. Les mécanismes de leur impact sur les fonctions cognitives en développement restent mal connus et les moyens de prévenir efficacement une détérioration mentale sont actuellement encore souvent limités. La réalisation d'études randomisées contrôlées permettant d'établir des recommandations thérapeutiques claires est rendue difficile par la rareté et l'hétérogénéité des différents syndromes épileptiques concernés. Mis à part dans le SW, dont le traitement est maintenant mieux codifié (sauf en cas de résistance au traitement), le clinicien ayant à gérer ces situations se retrouve très souvent face à des impasses. Une meilleure compréhension de la pathophysiologie de chaque

syndrome, en particulier par le développement de modèles animaux, devrait permettre de trouver de nouveaux modes de traitement. Ces derniers s'avèrent indispensables dans l'amélioration de la prise en charge et du pronostic de ces enfants, à la fois en terme de qualité de vie et de développement mental.

Références

1. Nabbout R, Dulac O. *Epileptic encephalopathies : A brief overview. J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 393-397
2. Dulac O, Tuxhorn I. *Spasmes infantiles et syndrome de West. In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch et al. (eds): Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence. London: John Libbey, 2005: 53-72*
3. Hancock E, Osborne JP, Milner P. *Treatment of infantile spasms. Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD001770
4. Cossette P, Riviello JJ, Carmant L. *ACTH versus vigabatrin therapy in infantile spasms: a retrospective study. Neurology* 1999; 52: 1691-1694
5. Vigeveno F, Cilio MR. *Vigabatrin compared to ACTH. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. Epilepsia* 1997; 38: 1270-1274
6. Willmore LJ, Abelson MB, Ben-Menachem E et al. *Vigabatrin: 2008 Update. Epilepsia* 2009; 50: 163-173
7. Ovation pharmaceuticals, Inc. *Data on file. Clinical study report. 2005; Protocol 1-A: IND 47,707, v1.0*
8. *Vigabatrin Paediatric Advisory Group. Guideline for prescribing vigabatrin in children has been revised. BMJ* 2000; 320: 1404-1405
9. Appleton RE, Peters AC, Mumford JP, Shaw DE. *Randomised, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. Epilepsia* 1999; 40:1627-1633
10. Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T et al. *Practice parameter: medical treatment of infantile spasms. Report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. Neurology* 2004; 62: 1668-1681

11. Chiron C, Dulac O, Beaumont D et al. Therapeutic trial of VGB in refractory infantile spasms. *J Child Neurol* 1991; 6(Suppl 2): 2552-2559
12. Chiron C, Dumas C, Jambaqué I et al. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Res* 1997; 26: 389-395
13. Lux AL, Edwards SW, Hancock E et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracoside at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1773-1778
14. DeToledo JC, Bittman RM, Collins SD, Sagar SM. Vigabatrin-induced visual defect: update 2007. Poster presented at: 61st Annual Meeting of the American Epilepsy Society, November 30-December 3, 2006, Philadelphia, Pennsylvania
15. Ovation pharmaceuticals, Inc. Data on file. Vigabatrin-induced retinal dysfunction, 2007b
16. University of Toronto. Data on file. Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, 2007
17. Cohen JA, Fisher RS, Brigell MG et al. The potential for vigabatrin-induced intramyelinic edema in humans. *Epilepsia* 2000; 41: 148-157
18. Oguni H, Yanagaki S, Hayashi K et al. Extremely low-dose ACTH step-up protocol for West syndrome: Maximum therapeutic effect with minimal side effects. *Brain Dev* 2005; 28: 8-13
19. Yanagaki S, Oguni H, Hayashi K et al. A comparative study of high-dose and low-dose ACTH therapy for West syndrome. *Brain Dev* 1999; 21: 461-467
20. Hrachovy RA, Frost Jr JD, Glaze DG. High dose, long duration versus low-dose, short-duration corticotrophin therapy for infantile spasms. *J Pediatr* 1994; 124: 803-806
21. Heiskala H, Riikonen R, Santavuori P et al. West syndrome: individualized ACTH therapy. *Brain Dev* 1996; 18: 456-460
22. Riikonen R. ACTH therapy of West syndrome: Finnish views. *Brain Dev* 2001; 23: 642-646
23. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet* 2006; 367: 499-524
24. Ito M, Miyajima T, Fujii J, Okuno T. Subdural hematoma during low-dose ACTH therapy in patients with West syndrome. *Neurology* 2000; 54: 2346-2347
25. Baram TZ, Mitchell WG, Tournay A et al. High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: a prospective, randomised, blinded study. *Pediatrics* 1996; 97: 375-379
26. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P, Zion TE. Double-blind study of ACTH vs prednisone therapy in infantile spasms. *J Pediatr* 1983; 103: 641-645
27. Lombroso CT. A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations. *Epilepsia* 1983; 24: 135-158
28. Snead OC III, Benton JW, Myers GJ. ACTH and prednisone in childhood seizure disorders. *Neurology* 1983; 33: 966-970
29. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P et al. A controlled study of prednisone therapy in infantile spasms. *Epilepsia* 1979; 20: 403-477
30. Fisher E, Siemes H, Pund R et al. Valproate metabolites in serum and urine during antiepileptic therapy in children with infantile spasms: abnormal metabolite pattern associated with reversible hepatotoxicity. *Epilepsia* 1992; 33: 165-171
31. Siemes H, Spohr HL, Michael T et al. Therapy of infantile spasms with valproate: results of a prospective study. *Epilepsia* 1988; 29: 553-560
32. Chamberlain MC. Nitrazepam for refractory infantile spasms and the Lennox-Gastaut syndrome. *J Child Neurol* 1996; 11: 31-34
33. Volzke E, Doose H, Stephan E. The treatment of infantile spasms and hypsarrhythmia with mogadon. *Epilepsia* 1967; 8: 64-70
34. Ohtsuka Y, Matsuda M, Ogino T. Treatment of the West syndrome with high-dose pyridoxal phosphate. *Brain Dev* 1987; 9: 418-421
35. Yanai S, Hanai T, Narazaki O. Treatment of infantile spasms with zonisamide. *Brain Dev* 1999; 21: 157-161
36. Debus OM, Kurlemann G; study group. Sulthiame in the primary therapy of West syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled add-on trial on baseline pyridoxine medication. *Epilepsia* 2004; 45: 103-108
37. Hurst DL, Rolan TD. The use of felbamate to treat infantile spasms. *J Child Neurol* 1995; 10: 134-136
38. Glauser TA, Clark PO, Strawburg R. A pilot study of topiramate in the treatment of infantile spasms. *Epilepsia* 1998; 39: 1324-1328
39. Thijs J, Verhelst H, Van Coster R. Retrospective study of topiramate in a pediatric population with intractable epilepsy showing promising effects in the West syndrome patients. *Acta Neurol Belg* 2001; 101: 171-176
40. Echenne B, Dulac O, Parayre-Chanez MJ et al. Treatment of infantile spasms with intravenous gamma-globulins. *Brain Dev* 1991; 13: 313-319
41. Rubenstein JE, Kossof EH, Pyzik PL et al. Experience in the use of the ketogenic diet as early therapy. *J Child Neurol* 2005; 20: 31-34
42. Asano E, Chugani DC, Juhasz C et al. Surgical treatment of West syndrome. *Brain Dev* 2001; 23: 668-676
43. Arzimanoglou A, French J, Blume WT et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol* 2009; 8: 82-93
44. Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening of seizures. *Epilepsia* 1998; 39: 5-17
45. Ferrie CD, Patel A. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome (LGS). *Eur J Pediatr Neurol* 2009; doi: 10.1016/j.ejpn.2008.12.005
46. Hancock E, Cross H. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD003277
47. Motte J, Trevathan E, Arvidson JF et al. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med* 1997; 337: 1807-1812
48. Eriksson AS, Nergardh A, Hopppu K. Lamotrigine in children and adolescents with refractory generalized epilepsy: a randomized, double blind, crossover study. *Epilepsia* 1998; 39: 495-501
49. Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F et al. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. Topiramate YL Study Group. *Neurology* 1999; 52: 1882-1887
50. Felbamate Study in Lennox-Gastaut Syndrome. Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut syndrome). *N Engl J Med* 1993; 328: 29-33
51. Glauser T, Kluger G, Sachdeo R et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 2008; 70: 1950-1958
52. You SJ, Jung DE, Kim HD et al. Efficacy and prognosis of a short course of prednisolone therapy for pediatric epilepsy. *Eur J Pediatr Neurol* 2008b; 12: 314-320
53. Freeman JM, Vining EP. Seizures decrease rapidly after fasting: preliminary studies with the ketogenic diet. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 53: 946-949
54. Neal EG, Chaffe HM, Edwards N et al. The ketogenic diet in the treatment of epilepsy in children: a randomised controlled trial. *Lancet Neurology* 2008; 7: 500-506
55. Hosain S, Nikalov B, Harden C et al. Vagus nerve stimulation treatment for Lennox-Gastaut syndrome. *J Child Neurol* 2002; 15: 509-512
56. Frost M, Gates J, Helmers SL et al. Vagus nerve stimulation in children with refractory seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2001; 42: 1148-1152
57. Aldenkamp AP, Majoie HJM, Berfelo MW et al. Long-term effects of 24-month treatment with vagus nerve stimulation on behaviour in children

- with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav* 2002; 3: 475-479
58. Gates JR. Surgery in Lennox-Gastaut syndrome. Corpus callosum division for children. *Adv Exp Biol* 2002; 497: 87-98
 59. Rougier A, Claverie B, Pedespan JM et al. Callosotomy for intractable epilepsy: overall outcome. *J Neurosurg Sci* 1997; 41: 51-57
 60. Velasco AL, Velasco F, Jimenez F et al. Neuromodulation of the centromedian thalamic nuclei in the treatment of generalized seizures and the improvement of the quality of life in patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2006; 47: 1203-1212
 61. Dravet C, Bureau M, Oguni H et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds): *Epileptic Syndromes in Infancy Childhood and Adolescence*, 4th ed. London: John Libbey, 2005: 89-114
 62. Kassai B, Chiron C, Augier S et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy: a systematic review and a meta-analysis of individual patient data. *Epilepsia* 2008; 49: 343-348
 63. Chiron C, Marchand MC, Tran A et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet* 2000; 356: 1638-1642
 64. Thanh TN, Chiron C, Dellatolas G et al. Long-term efficacy and tolerance of stiripentol in severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet's syndrome). *Arch Pediatr* 2002; 9: 1120-1127
 65. Striano P, Coppola A, Pezzella M et al. An open-label trial of levetiracetam in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology* 2007; 69: 250-254
 66. Nieto-Barrera M, Candau R, Nieto-Jimenez M et al. Topiramate in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Seizure* 2000; 9: 590-594
 67. Mickaeloff Y, de Saint-Martin A, Mancini J et al. Topiramate: efficacy and tolerability in children according to epilepsy syndrome. *Epilepsy Res* 2003; 53: 225-232
 68. Kroll-Seger J, Portilla P, Dulac O, Chiron C. Topiramate on the treatment of highly refractory patients with Dravet syndrome. *Neuropediatrics* 2006; 37: 325-329
 69. Ceulemans B, Boel M, Claes L et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy: toward an optimal treatment. *J Child Neurol* 2004; 19: 516-521
 70. Grosso S, Franzoni E, Iannetti P et al. Efficacy and safety of topiramate in refractory epilepsy of childhood: long-term follow-up study. *J Child Neurol* 2005; 20: 893-897
 71. Oguni H, Hayashi K, Oguni M et al. Treatment of severe myoclonic epilepsy in infants with bromide and its borderline variant. *Epilepsia* 1994; 35: 1140-1145
 72. Tanabe T, Awaya Y, Matsuishi T et al. Management of and prophylaxis against status epilepticus in children with severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI; Dravet syndrome): a nation-wide questionnaire survey in Japan. *Brain Dev* 2008; 30: 629-635
 73. Iannetti P, Parisi P, Spalice A et al. Addition of vérapamil in the treatment of severe myoclonic in infancy. *Epilepsy Res* 2009; 85: 89-95
 74. Guerrini R, Parmeggiani L, Bonanni P et al. Myoclonic astatic epilepsy. In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds): *Epileptic Syndromes in Infancy Childhood and Adolescence*, 4th ed. London: John Libbey, 2005: 115-124
 75. Dulac O, Kaminska A. Use of lamotrigine in Lennox-Gastaut and related epilepsy syndromes. *J Child Neurol* 1997; 12(Suppl 1): S23-28
 76. Ramos-Platt LMK, Zupanc ML, Hecox K et al. Felbamate as an effective treatment in myoclonic astatic epilepsy of Doose: a report on 8 patients. *Epilepsia* 2008; 49(Suppl 7): 92-93
 77. Guerrini R, Aicardi J. Epileptic encephalopathies with myoclonic seizures in infants and children (severe myoclonic epilepsy and myoclonic-astatic epilepsy). *J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 449-461
 78. Oguni H, Tanaka T, Hayashi K et al. Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. *Neuropediatrics* 2002; 33: 122-132
 79. Kilaru S, Bergqvist AG. Current treatment of myoclonic astatic epilepsy: clinical experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Epilepsia* 2007; 48: 1703-1707
 80. Oguni H, Hayashi K, Imai K et al. Idiopathic myoclonic-astatic epilepsy of early childhood – nosology based on electrophysiologic and long-term follow-up study of patients. *Adv Neurol* 2005; 95: 157-174
 81. Guerrini R, Bonanni P, Rothwell J, Hallett M. Myoclonus and epilepsy. In: Guerrini R, Aicardi J, Andermann F, Hallett M (eds): *Epilepsy and Movement Disorder*. Cambridge: Cambridge University Press, 2002: 165-210
 82. Bureau M, Tassinari CA. Epilepsy with myoclonic absences. In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds): *Epileptic Syndromes in Infancy Childhood and Adolescence*, 4th ed. London: John Libbey, 2005: 337-344
 83. Manonmani V, Wallace SJ. Epilepsy with myoclonic absences. *Arch Dis Child* 1994; 70: 288-290
 84. Wallace SJ. Myoclonus and epilepsy in childhood: a review of treatment with Valproate, ethosuximide, lamotrigine and Zonisamide. *Epilepsy Res* 1998; 29: 147-154

Adresse de correspondance :

Dr Sébastien Lebon

**Unité de Neurologie et Neuroréhabilitation Pédiatrique
CHUV**

Rue du Bugnon

CH-1011 Lausanne

Tél. 0041 21 3143563

Fax 0041 21 3143572

Sébastien.Lebon@chuv.ch

*Gabriel Baltariu, Emilia Sforza
et Giovanni Battista Foletti,
Fondation « Institution de Lavigny », Lavigny*

Resumé

Entités nosologiques bien décrites et caractérisées chez le nourrisson et l'enfant, les encéphalopathies épileptiques évoluent pendant l'enfance et ont un impact important sur le développement des enfants et, finalement, sur leur avenir. Cet article résume les données (limitées) disponible dans la littérature afin d'offrir une image de la situation de ces patients à l'âge adulte. L'évolution clinique (non seulement du point de vue de crises mais également des autres anomalies neurologiques avec impact sur leur vie quotidienne), l'évolution des anomalies EEG et des déficits neuropsychologiques, sont discutées pour chacun de ces syndromes.

Epileptologie 2009; 26: 190 – 199

Mots-clés : encéphalopathies épileptiques, épileptique adulte, syndromes épileptiques, déficits neuropsychologiques liés à l'épilepsie

Long-Term Evolution of Epileptic Encephalopathies

Nosologic entities well described and characterized in infants and children, epileptic encephalopathies evolve during childhood and have an important impact on their development and, eventually, their future. This article compiles the (limited) available literature data in order to offer an image on the situation of these patients once they reach adulthood. The clinical evolution (in terms of seizures, but also in terms of other neurologic anomalies with impact on daily living), the evolution of the EEG anomalies and the neuropsychological impairments and their evolution, are discussed for each syndrome.

Key words: Epileptic encephalopathies, epilepsy in adults, epileptic syndromes, neuropsychological deficits due to epilepsy

Langzeit-Verlauf der epileptischen Enzephalopathien

Dieser Artikel enthält Daten aus der Literatur, welche ein klinisches Bild von Patienten darstellen, die das Erwachsenenalter erreichen. Der klinische Verlauf (in Bezug auf die Krisen, aber auch auf neuropsychologische Störungen mit Auswirkungen auf das tägliche Leben) und der Verlauf des EEGs werden für jedes Syndrom diskutiert. Diese Krankheitsbilder zeigen während der Kindheit eine progrediente Entwicklung, die in den meisten Fällen letztlich einen negativen Einfluss auf die Zukunft der Patienten hat.

Schlüsselwörter: Epileptische Enzephalopathien, Epilepsie bei Erwachsenen, epileptische Syndrome, neuropsychologische Defizite durch Epilepsie

Introduction

Le présent article comprend une revue de la littérature concernant l'évolution à long terme des encéphalopathies épileptogènes. Un grand nombre de syndromes épileptiques débutent dans l'enfance et la discussion sur la notion d'« encéphalopathie épileptogène » ou « encéphalopathie épileptique » et la façon dont elle se superpose avec certains syndromes épileptiques est largement discutée dans les articles de ce numéro. Pour des raisons de clarté, nous nous sommes penchés seulement sur certains syndromes épileptiques qui sont, selon les dernières propositions [1], des syndromes généralisés ou dont le caractère focal ou généralisé n'est pas déterminé. Nous en discutons l'évolution sur plusieurs axes: l'évolution clinique, évidemment, mais également l'évolution du point de vue électrophysiologique et surtout neuropsychologique, avec l'impact sur l'intégration sociale et sur la vie de la personne souffrant d'épilepsie. Ces épilepsies sont décrites généralement comme « catastrophiques » et beaucoup d'auteurs se sont penchés sur les caractéristiques nosologiques, la réponse au traitement et l'évolution clinique et neuropsychologique de ces enfants.

Malheureusement, peu d'études comprennent un suivi assez long pour décrire l'évolution des patients après l'âge de 18-20 ans, donc à l'âge adulte. Peut-être que la « faille » entre le suivi (neuro-)pédiatrique et le suivi neurologique de l'adulte, souvent accompagnée d'un passage d'un encadrement familial à une institu-

Depakine®

Sodium Valproate/Valproic Acid

ein Medikament, zwei Indikationen

40 Jahre



40 Jahre wirksame Epilepsie-Therapie

APA 2002*



Wohlbefinden mit bipolaren Störungen

Stimmungsstabilisator erster Wahl

DEPAKINE®. **Zusammensetzung:** Chrono 300 mg Filmtabletten mit Bruchrille: Acidum valproicum 87 mg, Natrii valproas 200 mg, entspricht 300 mg Natriumvalproat. Chrono 500 mg Filmtabletten mit Bruchrille: Acidum valproicum 145 mg, Natrii valproas 333 mg, entspricht 500 mg Natriumvalproat. Injektionspräparat: Natrii valproas 400 mg/4 ml. Sirup: Natrii valproas 300 mg/5 ml. Lösung: Natrii valproas 300 mg/1 ml. **Indikationen:** Generalisierte Formen der primären Epilepsie: Petit-Mal/Absenzen, massive bilaterale Myoklonien, Grand-Mal mit oder ohne Myoklonien, photosensible Epilepsie. Sekundäre, generalisierte Epilepsien, vor allem beim West- und beim Lennox-Gastaut-Syndrom. Epileptische Äquivalente mit einfacher oder komplexer Symptomatologie. Epilepsien mit sekundärer Generalisierung. Mischformen. Chrono: Manischer Episoden bei Patienten mit bipolaren manisch-depressiven Störungen. **Dosierung:** Mittlere Tagesdosen bei Monotherapie: 25 mg/kg bei Neugeborenen und bei Kindern, 20–25 mg/kg bei Jugendlichen, 20 mg/kg bei Erwachsenen und 15–20 mg/kg bei älteren Patienten, in 2 Gaben. Verabreichung der Tagesdosis in einer einzigen Gabe mit der Chronoform. Bipolaren Störungen: Empfohlene Erhaltungsdosis zwischen 1000 mg und 2000 mg täglich. Die Dosierung muss den individuellen klinischen Antworten angepasst werden. **Kontraindikationen:** Akute oder chronische Hepatitis. Schwere Hepatitis in der Familienanamnese, besonders medikamentöse. Bekannte Natriumvalproat-Überempfindlichkeit. Hepatische Porphyrie. **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen:** Es wird empfohlen, eine biologische Kontrolle der Leberfunktionen sowie eine hematologische Untersuchung durchzuführen. Da es ein Risiko schwerwiegender Pankreatitiden gibt, ist eine rasche medizinische Untersuchung bei Patienten, bei denen akute abdominale Schmerzen auftreten notwendig. Anpassung der Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz. **Unerwünschte Wirkungen:** Thrombozytopenie, Appetitsteigerung, Gewichtszunahme, Somnolenz, Pankreatitiden, Übelkeit, Magenschmerzen, Diarrhöe, Hepatopathien. **Interaktionen:** Interaktionen in Verbindung mit der Hemmwirkung von Valproinsäure auf Cytochrome P450 CYP 2C9 und CYP 3A (vor allem mit Neuroleptika, MAO-Hemmer, Antidepressiva und Benzodiazepine, Phenobarbital, Primidon, Phenytoin, Carbamazepin, Lamotrigin, Zidovudin). **Schwangerschaft/Stillzeit:** Wenn eine Schwangerschaft in Betracht gezogen wird, muss bei dieser Gelegenheit die Indikation der antiepileptischen Behandlung neu evaluiert werden. **Packungen:** Chrono Filmtabletten mit Bruchrille zu 300 mg: 100*, Chrono Filmtabletten mit Bruchrille zu 500 mg: 60*. Depakine sirup 300 mg/5ml 300 ml*. Depakine Trockensub c solv 400 mg Stechamp 4 ml. Depakine Tropfen 300 mg/ml 60 ml*. **Verkaufskategorie:** B. **Vertrieb:** sanofi-aventis (schweiz) ag, 1217 Meyrin / GE. Ausführliche Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompodium der Schweiz oder www.documed.ch. *Kassenzulässig.

* American Psychiatric Association 2002. Practice Guideline For The Treatment of Patients With Bipolar Disorder.

tionnalisation, contribue à la genèse de ce manque d'intérêt.

L'évolution à long terme des syndromes de West et Lennox-Gastaut

Revue générale

Ces dernières années ont vu une explosion de données nouvelles dans le domaine de l'épileptologie infantile, sur le plan de la classification syndromique, des explorations fonctionnelles, des nouveaux médicaments antiépileptiques et de la génétique. Par contre, les recherches actuelles sur l'évolution des syndromes de West et de Lennox-Gastaut restent insuffisantes et limitées par le caractère rétrospectif de la majorité des études, le nombre limité des patients inclus, l'utilisation des antiépileptiques en nombre et posologies différents ainsi que la définition de l'efficacité thérapeutique.

Selon les observations les plus récentes [2], les syndromes de West et de Lennox-Gastaut représentent le groupe de syndromes le plus important où la fréquence de crises et les anomalies EEG induisent des effets sur le fonctionnement et développement du cerveau.

Le devenir du syndrome de West

Le syndrome de West est caractérisé par l'apparition chez le nourrisson ou dans la petite enfance d'une association de spasmes axiaux répétitifs et d'une détérioration psychomotrice, avec un tracé EEG caractéristique appelé hypsarythmie [3].

Le devenir du syndrome de West est difficilement prévisible, cette encéphalopathie étant un grave syndrome souvent réfractaire au traitement et fréquemment associé à un retard mental. Un diagnostic rapide et un traitement appliqué dès le diagnostic augmente les chances d'efficacité du traitement et diminue le risque de séquelles à long-terme cognitives, motrices et du comportement. Des études prospectives démontrent que le syndrome de West évolue vers un syndrome de Lennox-Gastaut dans les 23-54% de cas [4-6] ; d'autre part, 20-36% des enfants ayant un diagnostic de syndrome de Lennox-Gastaut présentent des antécédents de syndrome de West [7]. Le délai dans l'apparition d'un syndrome de Lennox-Gastaut secondaire est de 2,8 ans (range:0,4-8,8). 75% des nourrissons présentent des séquelles motrices, sensorielles ou mentales à 5 ans et 50-60% une épilepsie pharmacorésistante [8]. Uniquement 9-24% des enfants ayant un syndrome de West idiopathique et surtout dans les formes cryptogéniques ont un développement normal [9, 10]. Parmi les facteurs impliqués dans l'évolution du syndrome de West, l'âge d'apparition du syndrome, l'étiologie, le contrôle des crises et les anomalies EEG sont considérés les

facteurs principaux [11]. Un début précoce du syndrome est considéré un facteur pronostic négatif en raison de l'apparition du syndrome à un âge où les processus de maturation cérébrale sont les plus intenses [12].

Le facteur plus important dans l'évolution du syndrome semble être la présence d'une souffrance cérébrale antérieure au développement du syndrome de West. Le pronostic des enfants avec un syndrome de West cryptogénique est généralement plus favorable que l'évolution des cas symptomatiques ; les cas cryptogéniques ont aussi moins des problèmes de développement, sont traités plus facilement et efficacement avec un taux de rechute plus bas. Ces enfants développent aussi moins souvent d'autres formes d'épilepsie. Autrement dit, un développement psychomoteur normal et l'absence d'autre épilepsie est retrouvée dans le 38-79% des cas cryptogéniques [13], alors qu'une évolution positive est présente uniquement dans le 2-18% des cas symptomatiques [14].

Parmi les formes symptomatiques, les enfants souffrant d'une facomatose ou d'un syndrome de Down [15] montrent une évolution plus favorable, sur le plan cognitif ainsi que sur la sévérité de l'épilepsie.

Constatant que le développement psychomoteur et l'apprentissage peuvent reprendre leur cursus physiologique uniquement lorsque les spasmes et crises sont contrôlés [16], il apparaît aujourd'hui clair que la fréquence des crises et aussi les anomalies EEG influencent le pronostic même dans les formes idiopathiques or cryptogéniques. La présence d'une « hypsarythmie », qui représente le critère diagnostique neurophysiologique primaire du syndrome, est associée à des perturbations des fonctions neurosensorielles et neurodéveloppementales, surtout lors du sommeil lent profond état au cours duquel il a lieu la consolidation des acquis chez les enfants [17]. En effet, il a été démontré une relation significative entre une bonne organisation du sommeil et de l'EEG à l'éveil et un meilleur quotient développemental [18], une thérapie instaurée précocement et efficace sur les anomalies nocturnes associée à un pronostic positif [16, 19].

L'efficacité thérapeutique et la rapidité du début du traitement [20] apparaissent aussi des facteurs influencent le pronostic, la précocité d'instauration du traitement affectant le pourcentage des cas à évolution favorable [21]. Récemment You et al. [12] reportent un pronostic plus favorable chez les nourrissons traités par régime céto-gène et ACTH. Des résultats similaires sont reportés par Kiviti et collaborateurs [21] qui suggèrent une évolution plus favorable chez les enfants traités par des hautes doses d'ACTH. Les recherches sont insuffisantes quant à l'influence à long terme du traitement, du type de traitement – ACTH vs vigabatrine – et de leur toxicité intrinsèque, sur le pronostic.

Il y a une seule étude [5] qui a étudié l'évolution à l'âge adulte du syndrome de West avec un follow-up à 20-35 ans. Sur 147 patients encore vivants, un tiers était sans crise d'épilepsie, un tiers présentait des crises d'é-

pilepsie à la fréquence de une par jour-semaine, et les autres présentaient de rares crises. 18% ont développé un syndrome de Lennox-Gastaut. L'EEG était normal dans 22% des cas et il montrait des anomalies focales temporales dans les autres cas.

Evolution du syndrome de Lennox-Gastaut

Le syndrome de Lennox-Gastaut est caractérisé par la triade : crises épileptiques toniques, atoniques et absences atypiques essentiellement ; pointes-ondes lentes diffuses et rythmes rapides (10c/s) de sommeil ; ralentissement du développement intellectuel avec des troubles de la personnalité associés [22] et est l'encéphalopathie épileptogène sévère la plus fréquente. La majorité des études longitudinales ont confirmé un pronostic défavorable à long terme. Si de rares cas cryptogéniques traités précocement peuvent évoluer sans séquelles, dans la majorité de cas le pronostic est sévère, les différents traitements ne sont efficaces que transitoirement. Malgré le fait que les crises d'épilepsie peuvent devenir moins fréquentes à l'âge adulte, la grande majorité (jusqu'à 80%) des enfants souffrent de déficiences physiques et cognitives [7].

Il est important toutefois souligner que pour le syndrome de Lennox-Gastaut les données pronostiques à long-terme sont en discussion [23] car les critères qui caractérisent ce syndrome ne sont pas toujours appliqués avec rigueur [24]. Certains auteurs pensent d'ailleurs que l'activité épileptique n'est pas la cause principale du mauvais pronostic à long terme : dès lors, la notion même d'encéphalopathie épileptique serait caduque [25].

Concernant l'évolution à l'âge adulte [26-29], la rémission complète de crises d'épilepsie est rare (0-6,7%) mais la fréquence de crises se réduit entre l'âge de 15 et 20 ans [26-29] avec un pronostic plus positif dans les formes cryptogéniques et dans les formes rapidement sensibles au traitement. A l'âge adulte il y a deux types différents d'évolution [30], les cas qui évoluent vers d'autres types d'épilepsies (55%) et les cas avec persistance du syndrome (33-67%). Roger et coll. [26, 27] rapportent que 53% des cas évoluent vers d'autres formes d'épilepsie, 16% des cas avec une forme unifocale frontale et 17% avec une épilepsie pharmacorésistante. Oguni et coll. [31] proposent que la forme typique persiste à l'âge adulte dans 67% des cas cryptogéniques, résultats pas confirmé dans la population de Yagi ou une forme typique est présente dans le 33% des sujets adultes [28]. Si lors de l'évolution à l'âge adulte, les absences atypiques et les crises atoniques devient rares, les crises généralisées tonico-clonique et les crises toniques persistent [32], parfois plus prolongées et essentiellement nocturnes.

Des modifications à long-terme de l'EEG intercritique sont aussi présentes avec une réduction des anomalies diffuses à type ondes lentes pointues et la

présence d'un ralentissement de l'activité EEG de base et des anomalies focales [33]. Dans l'étude prospective sur 35 ans de Ferlazzo et coll. [30] tous les 27 patients suivis présentaient à l'âge adulte des rythmes rapides EEG pendant le sommeil.

L'évolution du syndrome de Lennox-Gastaut à l'âge adulte est aussi caractérisée par la présence des périodes de régression des fonctions cognitives, l'apparition des signes frontaux voire psychotiques [34] et des signes extrapyramidaux et cérébelleux [35]. Les conséquences sur le plan cognitif sont catastrophiques, 85-92% des patients ayant une détérioration cognitive progressive malgré la réduction de la fréquence des crises et l'amélioration des anomalies EEG paroxystiques. Les données les plus récentes confirment ce pronostic sombre [7].

Le syndrome de Dravet (épilepsie myoclonique sévère du nourrisson)

Revue générale

Le syndrome de Dravet est défini sur la base de la survenue, dans la première année de vie, de crises épileptiques polymorphes fébriles et afebriles (hémicloniques, généralisées tonico-cloniques, myocloniques, absences, crises atoniques), pharmaco-résistantes, accompagnées d'un arrêt ou une régression des acquis cognitifs dès le début des manifestations paroxystiques [36]. Le bilan paraclinique montre des activités de pointes-ondes généralisées sur l'EEG et l'imagerie cérébrale est normale ou non-spécifique [37]. La majorité des patients atteints par ce syndrome (de l'ordre de 70%) portent une anomalie génétique dans le gène SCN1A, qui codifie la subunité alpha 1 du canal sodique voltage-dépendant de la membrane neuronale [38].

Evolution clinique

L'évolution de l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson est décrite comme « toujours défavorable » par Dravet elle-même [39]. La mortalité semble précoce et très élevée, comprise entre 15,9 % dans la série initiale de Dravet [37], 20,8% dans la série de patients adultes [38] et allant jusqu'à un terrible 50% (4/8) dans une étude japonaise concernant un nombre limité de cas [40]. Les causes de décès sont souvent liées à l'épilepsie elle-même, avec un pourcentage important d'états de mal (3/4 dans la série de Myiake [40]), de mort subite ou de noyade dans le cadre de crises épileptiques.

Du point de vue des crises, pendant l'enfance les manifestations paroxystiques tendent à devenir moins polymorphes (réduction/disparition des absences atypiques et des crises partielles avec l'âge, survenue de crises de manière prédominante dans le sommeil), avec

une période très active de l'épilepsie qui est variable, mais qui dépasse rarement l'âge de 13 ans [38]. Pourtant, chez les survivants jusqu'à l'âge adulte, les crises épileptiques (en général tonico-cloniques généralisées) persistent pour la majorité des patients et sont en général considérées comme pharmaco-résistantes.

Dans la dernière série décrite par Charlotte Dravet [41, 42], comprenant 24 patients âgés entre 18 et 46 ans, 22 présentaient encore des crises épileptiques à l'âge adulte. Tous ces patients présentaient des crises tonico-cloniques généralisées, la plupart survenant pendant le sommeil, avec une fréquence variable: la moitié de ces patients présentaient encore plusieurs crises tonico-cloniques généralisées par mois. Des états de mal à l'âge adulte (entre 24 et 28 ans) avaient été observés chez 3 patients. Un tiers des patients présentaient des crises partielles secondairement généralisées, alors que seulement 3 souffraient de crises toniques généralisées. Un cas d'état de mal non-convulsif prolongé est décrit chez un patient de 19 ans, qui développera par la suite une crise tonico-clonique généralisée. Les absences atypiques et les crises myocloniques, disparues chez la plupart des patients, restaient groupées avant ou après les crises tonico-cloniques généralisées. A noter que chez les deux patients qui ne présentaient plus de crises, le contrôle des crises avait été obtenu après le rajout du topiramate à leur polythérapie.

Une série similaire est décrite par un collectif australien [43]; leur 14 patients présentent tous des crises épileptiques, la plupart généralisées, alors que des crises myocloniques (2/14), absences atypiques (4/14) sont rares. A noter que cette série montre la persistance des crises partielles chez la moitié de leurs patients.

A part les crises épileptiques, la clinique de ces patients comprend des anomalies fréquentes au status neurologique: syndrome ataxique ou tremblements chez un tiers des patients, signes d'atteinte pyramidale ou extrapyramidale, dysarthrie. Des anomalies ostéo-articulaires de la colonne vertébrale (cyphose, cyphoscoliose) et des extrémités (pied plat ou pied équin) semblent devenir très évidentes cliniquement seulement après l'adolescence. Ces anomalies s'accompagnent de troubles moteurs et de la marche importants, avec 5/24 patients dans la série de Marseille [40] ayant des difficultés grossières de la marche, avec deux patients en chaise roulante à l'âge adulte. Dans la série de Jansen et al. [43], 10/14 patients adultes présentaient des anomalies motrices (signes cérébelleux, anomalies de l'oculomotricité, signes pyramidaux et extrapyramidaux).

Evolution électrophysiologique

L'activité de base EEG à l'âge adulte peut rester normale ou modérément anormale (8/19 dans la série de Marseille), mais elle est ralentie et mal organisée dans plus de la moitié des patients (11/19 dans la même

série). Autour de 20% des patients suivis du point de vue EEG ne présentent plus d'anomalie paroxystique sur l'EEG de veille et de sommeil. Par contre, des paroxysmes multifocaux et/ou diffus, sous forme de pointes, pointes-ondes ou polypointes-ondes, restent visibles sur l'EEG de la plupart des patients. Les enregistrements de sommeil montrent la persistance de crises pendant le sommeil, parfois infracliniques. L'âge autour duquel les anomalies EEG disparaissent n'est pas clair.

Evolution neuropsychologique

Le retard mental modéré à sévère et les troubles comportementaux sont la règle dans ce syndrome, avec un développement des relations interpersonnelles qui dépasse rarement le niveau correspondant à l'âge de 2 ans [44]. Des difficultés langagières, une lenteur marquée dans la compréhension et l'expression orale, sont présentes même chez les patients ayant un niveau cognitif leur permettant d'être scolarisés. Pourtant, deux tiers des cas gardent une certaine capacité de communication orale, avec un langage pauvre, parfois non-structuré et stéréotypé. En général, les déficits neuropsychologiques décrits au début des manifestations épileptiques tendent à atteindre un plateau vers l'âge de 6 ans, avec peu d'amélioration ultérieure [45]. Ces déficits induisent des difficultés de scolarisation, la lecture et l'écriture étant acquise seulement chez une minorité de patients à l'âge adulte (4/24 dans l'étude de Marseille).

A l'âge adulte, ces difficultés de communication, associées à un degré variable de troubles psychiques (tendance à la persévération, comportement oppositionnel, troubles de la personnalité avec des traits autistiques ou psychotiques) et au déficit moteur souvent présent, empêchent une autonomisation de la personne. La plupart de ces patients sont institutionnalisés, ayant une dépendance totale ou partielle, ou bien vivent dans leur familles, avec une aide importante des parents et avec un encadrement journalier dans des centres occupationnels ou ateliers protégés. Dans la série de Marseille, seulement une personne était capable de vivre dans un appartement protégé, avec l'aide d'une aide sociale. Dans l'étude de Jansen [43], 10/14 patients étaient dépendants; si apparemment dans cette série, quelques patients présentaient un niveau relativement bon, même les deux patients qui étaient considérés « indépendants » étaient dans l'impossibilité de trouver un travail.

En résumant, les patients adultes souffrant du syndrome de Dravet se présentent à l'âge adulte comme des personnes handicapées, ralenties dans leur langage, leur raisonnement et leurs mouvements. Ils ont un retard mental qui peut être sévère, parfois sans acquisition du langage, parfois avec des traits psychotiques. Ils sont également handicapés du point de vue moteur (ataxie, myoclonies, troubles ostéo-articulaires) et la

plupart restent très dépendants, nécessitent une institutionnalisation.

L'épilepsie reste sévère, malgré des traitements lourds, avec des combinaisons de trois ou plus antiépileptiques pendant des années; ils continuent à présenter des crises tonico-cloniques généralisées, la plupart dans le sommeil, souvent dans un contexte fébrile, ainsi que des états de mal.

Il faut tenir compte que la plupart de ces patients ont été diagnostiqués soit dans les années '80 ou avant, soit rétroactivement et que le contrôle des crises a été atteint après la découverte et la mise sur le marché des nouveaux antiépileptiques. Certaines études suggèrent que le diagnostic correct et une prise en charge thérapeutique correcte et précoce, dans la mesure où le contrôle de l'épilepsie est atteint précocement, peuvent améliorer un pronostic qui, pour l'instant, semble assez sombre [46].

L'épilepsie myoclonono-astatique (syndrome de Doose)

Revue générale

Avec un début dans la petite enfance (entre 7 mois et 6 ans), chez un enfant autrement normalement développé pour l'âge, l'épilepsie myoclonono-astatique est considérée par la dernière classification de la Ligue Internationale contre l'Epilepsie (ILAE) comme faisant partie des épilepsies généralisées idiopathiques [1]. Une prédominance masculine et une certaine agrégation familiale sont décrites, ainsi qu'une photosensibilité [47]. Pourtant, cette classification a été longuement débattue: des analyses nosologiques fines situent ce syndrome dans un continuum entre l'épilepsie myoclonique et le syndrome de Lennox-Gastaut [48], avec une pathophysiologie où les facteurs génétiques et les troubles du développement cérébral se mélangent dans une proportion différente [49].

Evolution clinique

Chez l'enfant, le tableau clinique de ce syndrome comprend des crises polymorphes, dont typiques sont les crises à caractère myoclonique et astatique: des secousses myocloniques, touchant symétriquement plutôt la musculature axiale ou proximale, sont suivies souvent par des atonies soudaines qui mènent à des chutes. Les enregistrements simultanés montrent le « silence » EMG qui correspond à l'onde lente lors des complexes (poly-)pointe-onde lente. Des crises tonico-cloniques généralisées peuvent également survenir dans la majorité des patients. Un tiers (36%) des patients peuvent présenter des états stuporeux prolongés, avec hypomimie, salivation, expression verbale absente

ou incohérente; ces états peuvent survenir au réveil, s'accompagnent de myoclonies irrégulières et d'un tracé EEG ressemblant à une hypsarythmie [47].

L'évolution comitiale est favorable dans un grand nombre de patients: dans un intervalle de quelques années après le début clinique « orageux » (avec des crises généralisées pluriquotidiennes), les crises diminuent jusqu'à disparaître chez plus de 70% des patients [50]. Pourtant, un certain pourcentage de patients continuent à présenter des crises tonico-cloniques généralisées, pharmaco-résistantes et photosensibles, qui persisteront jusqu'à l'âge adulte. Le type d'évolution chez un patient donné n'est malheureusement pas facile à prévoir, le type de crises et l'âge de début ne permettant pas de séparer les enfants avec un pronostic défavorable [51], même si certains auteurs considèrent que la présence des états de mal myocloniques prolongés est caractéristique à un sous-groupe de patients avec un pronostic plutôt défavorable [52], avec la persistance de "salves" de crises toniques qui précèdent le réveil [49].

Concernant les signes neurologiques associés, des troubles moteurs du type ataxie ou dyspraxie sont fréquemment décrits chez ces patients et tendent à persister même chez des patients avec une évolution modérément favorable.

Evolution électrophysiologique

L'EEG de l'enfant est caractérisé par des patterns de pointes- ou poly-pointes-ondes lentes généralisées, typiquement à une fréquence de 2-4 Hz. Pendant l'état de mal myoclonique, le tracé EEG est très chaotique avec des pointes et pointes-ondes isolées ressemblant à une hypsarythmie [51].

Les anomalies du tracé EEG tendent à persister des mois, voire des années après l'arrêt de l'activité comitiale, dans un pourcentage allant jusqu'à 58% [53]. L'EEG se normalise souvent avant l'âge de 8 ans chez les patients répondant bien à la thérapie [54].

Evolution neuropsychologique

En plus des signes moteurs décrits, des troubles phasiques et une dysarthrie apparaissent dans la phase "orageuse" du syndrome, chez un enfant avec un développement antérieur normal [51]. Dans d'autres cas, des troubles visuo-spatiaux ont également été rapportés, ainsi que des troubles comportementaux de type irritabilité [55]. Chez les patients avec une évolution comitiale favorable, les déficits cognitifs constatés en enfance tendent à s'améliorer, avec une proportion importante d'enfants chez lesquels le QI redevient normal [56]. Pourtant, chez certains patients, même des années après l'arrêt des paroxysmes cliniques, il est décrit un syndrome de déficit attentionnel avec hyperactivité qui peut persister jusqu'à l'adolescence.

Chez d'autres patients, les performances cognitives restent altérées à long terme. Le degré de déficit intellectuel semble dépendre plutôt de la persistance des crises (pharmaco-résistance) que du type des crises; globalement, le suivi à long terme témoigne d'un pourcentage important, entre 45% [57] et jusqu'à 60% des patients ayant un QI normal [58]. Par contre, autour de 40% des patients pourront présenter un retard mental modéré à léger [53, 58]. Un petit groupe de patients, qui présentent des états de mal myoclonique prolongés, tendent à développer un déficit cognitif global et persistant, décrit comme une "démence" [59].

En résumant, le pronostic à long terme de l'épilepsie myoclonico-astatique est difficilement prévisible. Une majorité des enfants sont efficacement traités (avec surtout valproate, parfois combiné avec la lamotrigine, ethosuximide ou topiramate) et le syndrome reste limité dans le temps, avec des EEG et des performances cognitives normalisés à l'âge adulte. Un pourcentage important des patients peut toutefois garder des anomalies EEG ainsi que des déficits cognitifs modérés; un petit groupe de patients a un pronostic défavorable, avec des traits cliniques, EEG et neuropsychologiques qui les différencient difficilement des patients avec un syndrome de Lennox-Gastaut.

L'état de mal épileptique électrique pendant le sommeil lent, le syndrome des pointes-ondes continues du sommeil et l'aphasie épileptique acquise (syndrome de Landau-Kleffner)

Revue générale

Décrit initialement comme un pattern EEG particulier de décharges infracliniques, quasi-continues, de pointes-ondes pendant le sommeil, ce syndrome a été nommé "état de mal électrique pendant le sommeil lent" (ESES: electrical status epilepticus during slow sleep) par le collectif qui l'a découvert [60]. Pourtant, il a été démontré que ce pattern peut exister chez des enfants non-épileptiques, souffrant par exemple d'un trouble hypoxique périnatal ou une polymicrogyrie [61, 62]. Aujourd'hui, la définition admise est la suivante : « association de plusieurs types de crises, partielles ou généralisées, survenant pendant le sommeil et d'absences atypiques survenant à la veille. (...) le pattern EEG caractéristique est représenté par des pointes-ondes diffuses continues pendant le sommeil. (...) Malgré l'évolution habituellement bénigne des crises, le pronostic est réservé à cause de l'apparition de troubles d'ordre neuropsychologiques » [63]. Le pattern EEG a reçu une dénomination descriptive ("pointes-ondes continues du sommeil lent" ou POCS en français, "continuous spikes and waves during slow sleep" ou CSWS en anglais). Cliniquement, le syndrome est inclus dans la classification ILAE dans le groupe d'épilepsies avec des

crises dont le caractère focal ou généralisé n'est pas déterminé; compte tenu des conséquences sur le développement mental du patient, depuis 2001 ILAE considère ce syndrome comme une encéphalopathie épileptique.

Evolution clinique et électrophysiologique

Chez l'enfant, les crises polymorphes (cloniques, tonico-cloniques, partielles simples ou complexes, absences) sont associées à des anomalies motrices (ataxie, dyspraxie, dystonie, hémiparésies) et surtout à une régression des fonctions cognitives. Les crises toniques sont absentes, alors que des myoclonies négatives (avec pertes de tonus synchronisées aux pointes sur l'EEG) sont fréquentes [64].

La relation entre la clinique et le tracé EEG est intéressante, avec la découverte en général du pattern POCS pendant la phase cliniquement active de l'épilepsie. En général, il est considéré que les crises épileptiques et le pattern de type POCS sont les deux limités dans le temps, avec disparition des deux à l'âge adulte [65]. Les crises cliniques disparaissent soit en même temps, soit avant la disparition de ce pattern [63]. L'EEG peut se normaliser dans 3 à 10 ans après la disparition du POCS, intervalle pendant lequel des anomalies de veille ou de sommeil, surtout des pointes frontales, peuvent persister [65].

Si en général le syndrome est limité dans le temps et dépendant de l'âge, des cas cliniques isolés montrent la possibilité de réapparition du pattern EEG [63], voire des crises épileptiques chez l'adulte ayant des antécédents de POCS [66].

Evolution neuropsychologique

Malgré une évolution favorable du point de vue comitial, la caractéristique de ce syndrome est l'acquisition de déficits cognitifs résiduels, avec un pronostic neuropsychologique défavorable. Si après la disparition des crises et du pattern POCS une certaine amélioration des troubles neuropsychologiques peut être constatée chez tous les sujets, pourtant entre 50% [63] et 100% des patients [64] présentent des déficits intellectuels (QI modérément bas) et troubles comportementaux à l'âge adulte.

Les troubles neuropsychologiques les plus fréquents comprennent une démence frontale acquise [67], avec retard mental modéré, désinhibition ou apathie, persévérations; et des troubles langagiers (dyslexie, langage pauvre, paraphasies sémantiques). La prépondérance d'une atteinte ou d'une autre dans le tableau neuropsychologique semble dépendre de la focalisation des anomalies épileptiques sur l'EEG [68]. Comme conséquence, seulement 50% des patients sont capables d'une vie indépendante, pourtant sans pouvoir atteindre un niveau universitaire, alors que l'autre moitié des pa-

tients nécessitera une prise en charge institutionnelle [63].

La sévérité de l'atteinte cognitive globale est proportionnelle à la durée de la persistance du pattern de type POCS [67]. Dans ce contexte, un traitement efficace pourrait réduire la durée du POCS et par cela, réduire l'impact sur la cognition et les séquelles définitives. Le valproate, l'ethosuximide ou, plus récemment le lamotrigine et le topiramate, se sont montrés efficaces dans quelques séries; le traitement par stéroïdes ou la diète cétogène restent en discussion comme moyens thérapeutiques alternatifs.

L'aphasie épileptique acquise (syndrome de Landau-Kleffner)

Ce syndrome est considéré par beaucoup d'auteurs [69] comme une variante de l'épilepsie associée au pattern POCS. Le tableau clinique est particulier de par l'apparition chez un enfant normal (en parallèle avec des crises épileptiques et d'anomalies EEG bi-temporales et d'un pattern POCS) d'une régression cognitive caractérisée par une dissociation importante entre les performances langagières et le QI non-verbal [70]. Il s'agit d'une aphasie progressive et fluctuante, qui se manifeste principalement comme une agnosie auditive progressive [71] et qui peut évoluer jusqu'à une surdité verbale (incapacité de donner un sens aux paroles entendues, qui perdent leur contenu communicationnel). En général, il n'y a pas de trouble psychiatrique associé, mais des troubles du comportement de type hyperkinésie ont été rapportés chez la moitié des patients [63]. Les crises disparaissent en général dans quelques années et les EEG peuvent se normaliser dans la majorité des cas [72]. Pourtant, les déficits lexicaux évoluent de manière variable: des rémissions spontanées sont décrites, mais avec la possibilité de péjorations ou récurrence après des années [73]. L'aphasie se stabilise dans le temps, voire peut s'améliorer à l'adolescence; pourtant, seulement moins de 20% des patients récupèrent un langage normal et la moitié n'ont pas d'expression orale fonctionnelle (vocabulaire très réduit, avec un langage stéréotypé et sans fonction de communication) [74].

Conclusions

Les épilepsies associées au pattern de type POCS sont particulières surtout par le fait que le déficit cognitif, qui s'installe pendant la période de persistance des anomalies EEG de sommeil, reste acquis même après la résolution (spontanée ou médicamenteuse) non seulement de la comitialité clinique, mais également de l'électrogénèse pathologique. Dans ce contexte, la classification du syndrome dans les encéphalopathies épileptiques (avec les anomalies épileptiformes qui sont considérés à l'origine du dysfonctionnement cérébral

ultérieur) semble plus que justifiée. Le fait que le tableau neuropsychologique est dépendant de la focalisation des POCS (par exemple la prépondérance temporelle dans l'aphasie acquise) est témoin du rôle des décharges épileptiques dans la genèse des déficits cognitifs. Le traitement précoce et efficace de l'épilepsie pourrait dans certains cas prévenir ou limiter les séquelles neuropsychologiques [75].

L'épilepsie aux absences myocloniques

Revue générale

Ce syndrome, assez rare, a été décrit initialement comme une forme clinique particulière de l'épilepsie-absence de l'enfant, caractérisé par des secousses myocloniques importantes bilatérales et rythmiques, correspondant à des décharges de pointes-ondes à 3 Hz, et accompagnées d'une contraction tonique progressive [76]. Il a été ultérieurement reconnu comme entité à part compte tenu de la prépondérance des absences myocloniques comme seule ou la plus importante forme de crises, et de l'impact défavorable sur la cognition. Les classifications récentes de l'ILAE incluent l'épilepsie aux absences myocloniques dans les syndromes épileptiques généralisés, cryptogéniques ou symptomatiques. Vu la rareté des cas typiques selon la description initiale de Tassinari, les données disponibles actuellement sur l'évolution à long terme proviennent la plupart de l'analyse d'une cohorte de patients du centre St-Paul à Marseille [77].

Evolution clinique

Les crises typiques présentes chez l'enfant (30% des absences myocloniques uniquement ; 45% présentent également des crises tonico-cloniques généralisées ; des absences simples ou des états de mal myocloniques sont extrêmement rares) peuvent complètement disparaître dans 37,5% des cas. Cela concerne fréquemment des enfants chez lesquels les absences myocloniques est le seul type de crises, éventuellement associé à des absences typiques. Par contre, chez des patients qui présentent également des crises tonico-cloniques généralisées, le pronostic tend à être très défavorable, avec la persistance des absences myocloniques ou bien l'évolution vers une forme plus sévère, ressemblant au syndrome de Lennox-Gastaut [77].

Evolution électrophysiologique

Chez l'enfant, le tracé critique typique est celui des absences : pointes-ondes rythmiques à 3 Hz, bilatérales, synchrones et symétriques. Inter-critique, l'activité fon-

damentale est normale et on peut surprendre des pointes-ondes ou pointes isolées, généralisées dans 1/3 des cas, parfois accompagnées par des anomalies multifocales. Le sommeil active les anomalies paroxystiques.

Chez l'adulte, les tracés peuvent être normalisés chez les patients qui ne présentent plus des crises ; parfois, des anomalies intercritiques isolées peuvent être surprises pendant le sommeil. Dans le groupe de patients avec persistance des crises, le tracé peut présenter des pointes-ondes lentes ou dégradées, voire parfois des crises toniques dans les cas les plus sévères.

Evolution neuropsychologique

50 à 60% des sujets présentent des anomalies du développement psychomoteur avant l'apparition des absences myocloniques, et ces anomalies sont exacerbées dans la période active de l'épilepsie. La disparition des absences myocloniques peut s'accompagner d'une amélioration des performances cognitives ; pourtant, la plupart des sujets présenteront un retard mental plus ou moins sévère, ainsi que des troubles comportementaux, nécessitant dans la majorité des cas un accompagnement dans la vie de tous les jours.

En résumant, le syndrome des absences myocloniques reste une encéphalopathie épileptique rare, de pronostic plutôt défavorable surtout du point des conséquences cognitives. L'effet du traitement reste peu clair, le même collectif de chercheurs trouvant des résultats contradictoires lors du suivi à long terme. Des études à plus large échelle, vraisemblablement multicentriques vu la rareté des cas, mais suivant rigoureusement les critères diagnostiques du syndrome, sont nécessaires pour connaître en détail l'évolution à long terme.

Références

1. Engel J. ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Res* 2006; 70(Suppl 1): 55-10
2. Galanopoulou AS, Moshé SL. The epileptic hypothesis: developmentally related arguments based on animal models. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl 7): 37-42
3. Dulac O, Tuxhorn I. Spasmes infantiles et syndrome de West. In : Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds) : *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent*, 4e éd. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2005 : 53-72
4. Rantala H, Putkonen T. Occurrence, outcome and prognostic factors of infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1999; 40: 286-289
5. Riikonen R. A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms. *Neuropediatrics* 1982; 13: 14-23
6. Riikonen R. Long-term outcome of West syndrome: a study of adults with a history of infantile spasms. *Epilepsia* 1996; 37: 367-372
7. Riikonen R. The West syndrome. In: Nikanorova M, Genton P, Sabers A (eds): *Topics in Epilepsy. Long-Term Evolution of Epileptic Encephalopathies*. Paris: John Libbey Eurotext, 2009, 13-28
8. Beaumanoir A, Dravet C. The Lennox-Gastaut syndrome. In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds) : *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescents*. London: John Libbey, 1992, 115-132
9. Jeavons PM, Bower BD, Dimitrakoudi M. Long-term prognosis of 150 cases of "West syndrome". *Epilepsia* 1973; 14: 153-164
10. Hrachovy R, Glaze D, Frost J. A retrospective study of spontaneous remission and long-term outcome in patients with infantile spasms. *Epilepsia* 1991; 32: 212-214
11. Riikonen RS. Favourable prognostic factors with infantile spasms. *Eur J Paediatr Neurol* 2009 ; Apr 10: Epub ahead of print
12. You SJ, Kim HD, Kang HC. Factors influencing the evolution of West Syndrome to Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatr Neurol* 2009; 41: 111-113
13. Hamano SC, Yoshinari S, Higurashi N et al. Developmental outcomes of cryptogenic West syndrome. *J Pediatr* 2007; 150: 295-299
14. Granstörn ML. Prognosis of infantile spasms. In: Jallon P (ed): *Prognosis of Epilepsies*. Paris: John Libbey Eurotext, 2003: 210-220
15. Fukushima K, Inoue Y, Fujiwara T, Yagi K. Long-term follow-up study of West syndrome associated with tuberous sclerosis. *Brain Dev* 2001; 23: 698-704
16. Holmes GL, Lenck-Santini PP. Role of interictal epileptiform abnormalities in cognitive impairment. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 504-515
17. Guzzetta F. Cognitive and behavioural outcome in West syndrome. *Epilepsia* 2006; 47(Suppl 2): 49-52
18. Guzzetta F, Cioni G, Mercuri E et al. Neurodevelopmental evolution of West syndrome: a 2-year prospective study. *Eur J Paediatr Neurol* 2008; 12: 387-397
19. Philippi H, Wohrab G, Bettendorf U et al. Electroencephalographic evolution of hypsarrhythmia: Toward an early treatment. *Epilepsia* 2008; 49: 1859-1864
20. Appleton RE. West syndrome: long-term prognosis and social aspects. *Brain Dev* 2001; 23: 688-691
21. Kivity S, Lerman P, Ariel R, Danziger Y et al. Long-term cognitive outcomes of a cohort of children with cryptogenic infantile spasms treated with high-dose adrenocorticotrophic hormone. *Epilepsia* 2004; 45: 255-262
22. Beaumanoir A, Blume W. Le syndrome de Lennox-Gastaut. In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds) : *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent*, 4e éd. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2005 : 125-148
23. Arzimanoglou A. Prognosis of Lennox-Gastaut syndrome. In: Jallon P (ed): *Prognosis of Epilepsies*. Paris: John Libbey Eurotext, 2003; 277-288
24. Arzimanoglou A, French J, Blume WT et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management and trial methodology. *Lancet Neurol* 2009; 8: 82-93
25. Van Rijckevorsel K. Cognitive problems related to epilepsy syndrome especially malignant epilepsies. *Seizures* 2006; 15: 227-234
26. Roger J, Dravet C, Bureau M. The Lennox-Gastaut syndrome. *Cleve Clin J Med* 1989; 56(Suppl 2): S172-S180
27. Roger J, Rémy C, Bureau M et al. Lennox-Gastaut syndrome in the adult. *Rev Neurol* 1987; 143: 401-405
28. Yagi K. Evolution of Lennox-Gastaut syndrome: a long-term longitudinal study. *Epilepsia* 1996; 37(Suppl 3): 48-51
29. Beaumanoir A. Les limites nosologiques du syndrome de Lennox-Gastaut. *Revue EEG Neurophysiol Clin* 1981 ; 11 : 468-473
30. Nikanorova M, Sabers A, Ferlazzo E, Genton P. Lennox-Gastaut syndrome. In: Nikanorova M, Genton P, Sabers A (eds): *Topics in Epilepsy. Long-Term Evolution of Epileptic Encephalopathies*. Paris: John Libbey Eurotext, 2009: 51-78
31. Oguni H, Hayashi K, Osawa M. Long-term prognosis of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1996; 37(Suppl 3) : 44-47

32. Ferlazzo E, Nikanorova M, Italiano D et al. Lennox-Gastaut syndrome in adulthood: clinical and EEG features. 2009, in press
33. Hughes JR, Patil VK. Long-term electro-clinical changes in the Lennox-Gastaut syndrome before, during and after the slow spike-wave pattern. *Clin Electroencephalogr* 2002; 33: 1-7
34. Goldsmith IL, Zupanc ML, Buchhalter JR. Long-term seizure outcome in 74 patients with Lennox-Gastaut syndrome: effects of incorporating MRI head imaging in defining the cryptogenic subgroup. *Epilepsia* 2000; 41: 395-399
35. Ohtsuka Y, Amato R, Mizukawa M, Ohtahara S. Long-term prognosis of the Lennox-Gastaut syndrome. *Japan J Psych Neurol* 1990; 44: 257-264
36. Dravet C, Bureau M, Oguni H et al. L'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (syndrome de Dravet). In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (éds) : *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent, 4e éd.* Montrouge : John Libbey Eurotext, 2005 : 89-114
37. Dravet C. Les épilepsies graves de l'enfant. *La Vie Médicale* 1978; 8: 543-548
38. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B et al. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1327-1332
39. Dravet C, Bureau M, Guerrini R et al. Severe myoclonic epilepsy in infants. In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds): *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. London: John Libbey, 1992: 131-135
40. Miyake S, Tanaka M, Matsui M et al. Mortality patterns of children with epilepsies in a children's medical center. *No To Hattatsu (jap.)* 1991; 23: 329-335
41. Dravet C, Daquin G, Battaglia D. Severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome). In: Nikanorova M, Genton P, Sabers A (eds): *Long-Term Evolution of Epileptic Encephalopathies*. Montrouge: John Libbey Eurotext, 2009: 29-38
42. Dravet C, Daquin G, Villeneuve Vialat D et al. Long-term outcome of severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). 7th European Congress on Epileptology, Helsinki, 2-6 July 2006. *Epilepsia* 2006; 47: 251
43. Jansen FE, Sadleir LG, Harkin LA et al. Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome): recognition and diagnosis in adults. *Neurology* 2006; 67: 2224-2226
44. Casse-Perrot C, Wolf M, Dravet C. Neuropsychological aspects of severe myoclonic epilepsy of infancy. In: Jambaqué I, Lassonde M, Dulac O (eds): *Neuropsychology of Childhood Epilepsy*. New York: Kluwer Academic Plenum Publisher, 2001: 131-140
45. Wolf M, Casse-Perrot C, Dravet C. Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet Syndrome): natural history and neuropsychological findings. *Epilepsia* 2006; 47 (Suppl 2): 45-48
46. Giovanardi-Rossi PR, Santucci M, Gobbi G et al. Long-term follow-up of severe myoclonic epilepsy in infancy. In: Fukuyama Y, Kamoshita S, Ohtsuka C, Susuki I (eds): *Modern Perspectives of Child Neurology*. Tokio: Asahi Daily News, 1991: 205-213
47. Doose H. Myoclonic astatic epilepsy of early childhood. In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds): *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence, 2nd ed.* London: John Libbey, 1992
48. Aicardi J. Myoclonic epilepsies difficult to classify as either Lennox-Gastaut or myoclonic-astatic epilepsy. In: Wallace S (ed): *Epilepsy in Children*. London: Chapman and Hall, 1995: 271-273
49. Dulac O, Kaminska A. Prognosis of myoclonic-astatic epilepsy. In: Jallon P (ed): *Prognosis of Epilepsy*. Montrouge: John Libbey Eurotext, 2003: 231-238
50. Oguni H, Fukuyama Y, Tanaka T et al. Myoclonic astatic epilepsy of early childhood – clinical and EEG analysis of myoclonic-astatic seizures and discussions on the nosology of the syndrome. *Brain Dev* 2001; 23: 757-764
51. Guerrini R, Parmeggiani L, Bonnani P et al. Myoclonic astatic epilepsies. In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds): *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence, 4th ed.* Montrouge: John Libbey Eurotext, 2005: 115-124
52. Kaminska A, Ickowicz A, Plouin B et al. Delineation of cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome and myoclonic astatic epilepsy using multiple correspondence analysis. *Epilepsy Res* 1999; 36: 15-29
53. Kilaru S, Bergqvist AGC. Current treatment of myoclonic astatic epilepsy: clinical experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Epilepsia* 2007; 48: 1703-1707
54. Stephani U. The natural history of myoclonic astatic epilepsy (Doose syndrome) and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2006; 47(Suppl 2): 53-55
55. Filippini M, Boni A, Dazzani G et al. Neuropsychological findings: myoclonic astatic epilepsy and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2006; 47(Suppl 2): 56-59
56. Guerrini R, Aicardi J. Epileptic encephalopathies with myoclonic seizures in infants and children (severe myoclonic epilepsy and myoclonic-astatic epilepsy). *J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 449-461
57. Dalla Bernardina B, Darra F, Fiorini E, Fontana E. Myoclonic astatic epilepsy longitudinal electroclinical study of 25 cases. *Epilepsia* 2005; 46(Suppl 6): 393 : (p1299)
58. Oguni H, Tanaka T, Hayashi K et al. Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. *Neuropediatrics* 2002; 33: 122-132
59. Kieffer-Renaux V, Kaminska A, Dulac O. Cognitive deterioration in Lennox-Gastaut syndrome and Doose epilepsy. In: Jambaqué I, Lassonde M, Dulac O (eds): *Neuropsychology of Childhood Epilepsy*. New York: Kluwer Academic Plenum Publisher, 2001: 185-190
60. Tassinari CA, Terzano G, Cappocchi G et al. Epileptic seizures during sleep in children. In: Penry JK (ed): *Epilepsy. The 8th International Symposium*. New York: Raven Press, 1977: 345-354
61. Morikawa T, Seino M, Watanabe Y et al. Clinical relevance of continuous spike-waves during slow wave sleep. In: Manelis S, Bental E, Loeber JN, Dreifuss FE (eds): *Advances in Epileptology*. New York: Raven Press, 199: 359-363
62. Veggianti P, Beccaria F, Guerrini R et al. Continuous spike-and-wave activity during slow-wave sleep: syndrome or EEG pattern? *Epilepsia* 1999; 40: 1593-1601
63. Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L et al. Etat de mal épileptique pendant le sommeil lent (ESES ou POCs) incluant l'aphasie épileptique acquise (syndrome de Landau-Kleffner). In : Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (éds) : *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent, 4e éd.* Montrouge : John Libbey Eurotext, 2005 : 295-314
64. Guerrini R, Dravet C, Genton P et al. Epileptic negative myoclonus. *Neurology* 1993; 43: 1078
65. Morikawa T, Seino M, Watanabe M. Long-term outcome of ESES syndrome. In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T et al. (eds): *Continuous Spikes and Waves during Slow Sleep. Electrical Status Epilepticus during Slow Sleep*. London: John Libbey, 1995: 27-36
66. Bensalem-Owen MK, Fakhoury TA. Continuous spikes and waves during slow sleep in an adult. *Epilepsy Behav* 2008; 12: 49-491
67. Veggianti P, Termine C, Granocchio E et al. Long-term neuropsychological follow-up and nosological considerations in five patients with continuous spikes and waves during slow sleep. *Epileptic Disord* 2002; 4: 243-249
68. Praline J, Hommet C, Barthez MA et al. Outcome at adulthood of the continuous spike-waves during slow sleep and Landau-Kleffner syndromes. *Epilepsia* 2003; 44: 1434-1440

69. Tassinari CA. The problems of "continuous spikes and waves during slow sleep" or "electrical status epilepticus during slow sleep" today. In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T et al. (eds): *Continuous Spikes and Waves during Slow Sleep. Electrical Status Epilepticus during Slow Sleep*. London: John Libbey, 1995: 251-255
70. Morell F. Electrophysiology of ESES in Landau-Kleffner syndrome. In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T et al. (eds): *Continuous Spikes and Waves during Slow Sleep. Electrical Status Epilepticus during Slow Sleep*. London: John Libbey, 1995: 77-90
71. Deonna T, Roulet E. Acquired epileptic aphasia (AEA): definition of the syndrome and current problems. In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T et al. (eds): *Continuous Spikes and Waves during Slow Sleep. Electrical Status Epilepticus during Slow Sleep*. London: John Libbey, 1995: 37-45
72. Duran MHC, Guimaraes CA, Medeiros LL, Guerreiro MM. Landau-Kleffner syndrome: long-term follow-up. *Brain Dev* 2009; 31: 58-63
73. Dugas M, Gérard CL, Franc S, Lescendreux M. Late-onset acquired epileptic aphasia. In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T et al. (eds): *Continuous Spikes and Waves during Slow Sleep. Electrical Status Epilepticus during Slow Sleep*. London: John Libbey, 1995: 143-147
74. Mantovani JF, Landau WM. Acquired aphasia with convulsive disorder: course and prognosis. *Neurology* 1980; 30: 524-529
75. Besag FMC. Cognitive and behavioural outcomes of epileptic syndromes: implications for education and clinical practice. *Epilepsia* 2006; 47(Suppl 2): 119-125
76. Bureau M, Tassinari CA. Le syndrome des absences myocloniques. In : Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (éds) : *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent, 4e éd.* Montrouge : John Libbey Eurotext, 2005 : 337-344
77. Bureau M, Tassinari CA. Epilepsy with myoclonic absences. *Brain Dev* 2005; 27: 178-184

Adresse de correspondance:

Giovanni B. Foletti , MD
 Institution de Lavigny
 Route du Vignoble
 CH-1175 Lavigny
 Tél. 0041 21 8214646
 Fax 0041 21 8214650
gfoletti@ilavigny.ch

Zusammenfassung

Die Epilepsie im Kindesalter ist mit einer Prävalenz von 0,4 - 0,6 % eine der häufigsten neuropädiatrischen Erkrankungen. Unabhängig davon haben ca. 6 - 8 % aller Kinder eine Sprachstörung. Die Rate von Kindern mit Epilepsien, die zusätzlich eine Sprachstörung haben, ist mit ca. 30 % deutlich höher. Die Sprachstörungen bei Epilepsien können sowohl ictal, postiktal und/oder interiktal, das heisst unabhängig von den epileptischen Anfällen, auftreten. Die benigne idiopathische fokale Epilepsie mit zentrotemporalen Spikes (BECTS) ist die häufigste fokale Epilepsie im Kindesalter und geht sowohl mit einer ictalen Sprachstörung als Anfallssymptom, als auch mit einem deutlich erhöhten Risiko, eine interiktale Sprachstörung zu entwickeln, einher. Der Verlust der Fähigkeit, Sprache zu kommunizieren, ist Leitsymptom des CSWS und des Landau Kleffner-Syndroms. Das Schlaf-EEG ist bei den oben genannten Epilepsiesyndromen die wegweisende Diagnostik mit dem Nachweis kontinuierlicher Spike-wave-Entladungen. Zusätzlich gibt es Kinder, die eine Sprachstörung haben, im EEG epilepsietypische Entladungen über der sprachrelevanten Hirnregion aufweisen, die jedoch niemals epileptische Anfälle hatten. Kontrovers wird diskutiert, ob diese Kinder von einer antikonvulsiven Therapie profitieren.

Epileptologie 2009; 26: 200 – 208

Schlüsselwörter: Sprachstörung, Epilepsien im Kindesalter, benigne fokale Epilepsie mit zentro-temporalen Spikes, CSWS, Landau-Kleffner-Syndrom

Language Disorder and Epilepsy in Childhood

Epilepsy in childhood is with a prevalence of 0.4 - 0.6% one of the most frequent pediatric neurologic illnesses. Independently 6 - 8% of all children have a language disorder. The rate of children with epilepsy and language disorder is clearly higher with approximately 30%. Language disorder with epilepsy can appear ictal, postictally and/or inter-ictally, that means regardless of the epileptic seizures. Benigne childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS), the most frequent focal childhood epilepsy comes along with linguistic abnormality as a symptom of the epileptic seizures as well as to develop an inter-ictal language disorder with a clearly raised risk. The loss of the ability to communicate with language

Claudio Finetti,
Abteilung für Neuropädiatrie, Klinikum Duisburg,
Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin,
Duisburg, Deutschland

is an important symptom of the CSWS and Landau-Kleffner syndrome. The EEG during sleep is the break-through diagnostic with the proof of continuous spikes and waves during slow-wave sleep. In addition, there are children who have language disorders and their EEG shows epileptic discharges in the linguistic-relevant brain region, but they never had any type of epileptic seizures. It is controversially discussed, whether these children profit from medical treatment with antiepileptic drugs.

Key words: Language disorder, epilepsy in childhood, benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes, epilepsy with continuous spikes and waves during slow-wave sleep, Landau-Kleffner syndrome

Logopathie et épilepsie de l'enfant

Une prévalence de 0,4 à 0,6 % fait de l'épilepsie infantile une des affections neuropédiatriques les plus répandues. Indépendamment de cela, env. 6 à 8 % de tous les enfants sont atteints d'une logopathie. Les enfants épileptiques sont particulièrement concernés puisque env. 30% d'entre eux présentent parallèlement une logopathie. Les logopathies peuvent être de nature ictale, post-ictale et/ou interictale, c'est-à-dire qu'elles surviennent indépendamment des crises épileptiques. L'épilepsie idiopathique focale bénigne à paroxysmes centro-temporaux (BECTS) est l'épilepsie focale la plus fréquente des enfants et elle s'accompagne d'une logopathie ictale comme symptôme de crise aussi bien que d'un risque nettement accru de développer une logopathie interictale. L'aphasie est le symptôme clé du syndrome de pointes continues du sommeil (CSWS) et du syndrome de Landau-Kleffner. Pour ces syndromes épileptiques susmentionnés, l'EEG du sommeil est un élément diagnostique concluant par la preuve de décharges continues de pointes ondes. Il existe aussi des enfants affectés d'une logopathie dont l'EEG révèle des décharges épileptiques typiques dans la zone du cerveau impliquée dans le langage et qui n'ont pourtant jamais eu de crises épileptiques. La controverse subsiste dans la discussion d'un éventuel bénéfice que ces enfants pourraient tirer d'une thérapie anticonvulsive.

Mots clés : logopathie, épilepsies infantiles, épilepsie focale bénigne à paroxysmes centro-temporaux, CSWS, syndrome de Landau-Kleffner

Sprachlokalisation im Gehirn und Sprachentwicklung

Über hirnlukasatorische Arbeiten Mitte des 19. Jahrhunderts von Paul Broca [1] und Carl Wernicke [2] hat sich ein Modell entwickelt, in dem spezifische Leistungen der Sprache spezifischen Hirnzentren zugeordnet werden. Das Broca-Areal, welches sich im Pars triangularis des Gyrus frontalis inferior (Brodmann-Areal 44 und 45) meistens auf der linken Hemisphäre des Gehirns befindet, ist für die artikulierte Sprache verantwortlich. Läsionen in diesem Bereich haben eine motorische Aphasie (nicht flüssige Sprache, so genannter Telegrammstil, Agrammatismus) zur Folge. Das Wernicke-Areal, lokalisiert im Gyrus temporalis auf dem Brodmann-Areal 22, ist das auditorische Zentrum mit Sitz des Lautgedächtnisses, ebenfalls meist in der linken Hemisphäre des Gehirns lokalisiert. Läsionen in diesem Areal haben eine sensorische Aphasie zur Folge, was bewirkt, dass die Patienten Worte nicht verstehen oder die Defekte ihrer an sich flüssigen Sprache nicht bemerken, und es so zu Paraphasien und Neologismen kommt.

Moderne Methoden der Bildgebung des Gehirns wie vor allem die funktionelle Bildgebung mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder funktionelle MRT-Untersuchungen zeigen, dass es nicht eng umschriebene Zentren für bestimmte sprachliche Leistungen gibt, sondern eher eine synchronisierte Aktivität in ausgedehnten neuronalen Netzwerken zwischen unterschiedlichen Regionen der Hirnrinde und subkortikalen Kerngebieten, die in reziproker Weise sowohl beim Verstehen als auch bei der Produktion von Sprache auftritt [3].

Neben den anatomischen Voraussetzungen für die Entwicklung von Sprache sind ein funktionierendes Hörvermögen, eine funktionsfähige Motorik sowie anatomische Voraussetzungen wie zum Beispiel Stimmbänder oder Phoniationsräume von entscheidender Bedeutung. Zusätzlich zur Sprachentwicklung sind Sprachvorbilder wichtig sowie die Abwesenheit schwerwiegender Störungen im sozialen Umfeld. Bereits das Neugeborene kommuniziert mit Sprache. Innerhalb der ersten zwei Monate überwiegen reflexartige angeborene Lautäusserungen. Das Neugeborene macht vor allem durch Variationen der Schreistärke auf sich aufmerksam. Diese orientieren sich fast ausschliesslich am Befinden des Säuglings wie zum Beispiel Weinen bei Hunger oder Gurren bei Zufriedenheit [4]. Am Ende des 2. Lebensmonats kommt es zu einer zunehmenden Modulation der Lautäusserungen, so dass sich bereits unterschiedliche Vokale erkennen lassen. Ab dem 6. Lebensmonat werden zunehmend konsonantenartige Elemente mit vokalartigen verbunden, die dann nach und nach in das so genannte kanonische Lallen übergehen. Ab dem 7. Lebensmonat kommt es zu einer zunehmenden Beherrschung von wiederholten rhythmischen konsonanten Vokalverbindungen [5]. Ab dem 8. und 10. Lebensmonat bilden sich vermehrt Laute aus, die Wörtern ähneln. Ab dem 8.

Lebensmonat kommt es neben der Produktion von Doppelsilben wie „mama“ oder „baba“. Ab dem 10. Lebensmonat werden erste Worte gebildet. Zusätzlich treten Plappern und Silbenketten wie „wawawa“ auf. Mit 12 Monaten sagt das Kind in der Regel „Mama“ und „Papa“. Etwa 75 % aller Kinder sprechen in diesem Alter sinnbezogene Worte [6]. Der Wortschatz und Wortgebrauch im frühen Kindesalter variiert sehr stark; mit 15 Monaten beträgt das Wortrepertoire zum Beispiel zwischen 0 und 45 Worten. Ca. ab dem 18. Lebensmonat kommt es dann zur so genannten Sprachexplosion, wobei sich der produktive Wortschatz dann schlagartig vermehrt. Hier variiert das Wortrepertoire zwischen 50 und 100 Wörtern. Zusätzlich zu den Substantiven treten Verben, Adjektive und Prädikative und erste Wortkombinationen auf. Mit 2 Jahren schliesslich kann das Kind sich beim Namen nennen. Der aktive Wortschatz beträgt dann zwischen 50 und 350 Worten. Mit 4 Jahren sollte ein Kind über alles reden können, was seine direkten Lebensnotwendigkeiten, Interessen und Emotionen betrifft. Deutsche Kinder verfügen beim Schuleintritt über etwa 5'000 aktive und über 25'000 passive Wörter [7]. Die grammatikalischen Fähigkeiten beim Schulbeginn sind korrekt, wenn auch noch wenig differenziert. Ein vollautomatisiertes, mit hoher Geschwindigkeit ablaufendes Sprechen und Sprachverstehen wird allerdings erst im Alter von 9 - 10 Jahren erreicht [4].

Sprachstörungen

Die ICD 10 Klassifikation unterscheidet in Bezug auf die umschriebenen Entwicklungsstörungen des Sprechens und der Sprache folgende 3 Störungsbilder: Die Artikulationsstörung (F80.0), die expressive Sprachstörung (F80.1) und die rezeptive Sprachstörung (F80.2). Eine Artikulationsstörung ist eine umschriebene Entwicklungsstörung, bei der die Artikulation des Kindes unterhalb des seinem Intelligenzalter angemessenen Niveaus liegt, seine sprachlichen Fähigkeiten jedoch im Normbereich sind. Die expressive Sprachstörung ist eine umschriebene Entwicklungsstörung, bei der die Fähigkeit des Kindes, die expressiv gesprochene Sprache zu gebrauchen, deutlich unterhalb des seinem Intelligenzalter angemessenen Niveaus liegt. Das Sprachverständnis liegt im Normbereich. Die rezeptive Sprachstörung ist eine umschriebene Entwicklungsstörung, bei der das Sprachverständnis des Kindes unterhalb des seinem Intelligenzalter angemessenen Niveaus liegt. In praktisch allen Fällen ist auch die expressive Sprache deutlich beeinträchtigt, zusätzlich sind häufig Störungen in der Wort-Laut-Produktion vorhanden. Bezüglich der Sprachstörungen unterscheiden Sprachwissenschaftler zwischen phonetisch-phonologischen Störungen (Aussprachstörungen), Störungen von Lexikon und Semantik (Wortschatz und Wortbedeutung), morphologisch-syntaktischen Störungen (Dysgrammatismus) und Störungen der Pragmatik (Dialogkompetenz). Die Angaben zur Prävalenz um-

schriebener Sprachentwicklungsstörungen sind sehr heterogen und schwanken zwischen 2 und 40 %. Seriöse Zahlen beziffern die Prävalenz der Sprachentwicklungsstörungen in Deutschland mit ca. 6 - 8 %. Jungen haben deutlich häufiger Sprachprobleme als Mädchen. Das Verhältnis liegt hier bei 3:1 [6]. Diese extremen Differenzen ergeben sich aus widersprüchlichen Falldefinitionen, einer ungleichen Bewertung der normalen Variationsbreiten der Sprachentwicklung und Unterschieden im diagnostischen Vorgehen.

Es gibt unterschiedliche Verfahren zur Diagnostik von Sprachstörungen. Es existieren Sprachstandserhebungen, zum Beispiel der Delfin4-Test, welcher seit 2008 in nordrheinwestfälischen Kindergärten vorgeschrieben ist. Diese Sprachstandserhebungen sind Untersuchungen eines Jahrganges im Hinblick auf sprachliche Kompetenzen und dienen zur Feststellung des Sprachförderbedarfes. Die nächste Stufe der Diagnostik ist das Sprachscreening, welches eine zeitökonomische und orientierende Einschätzung zulässt; es unterscheidet zwischen sprachlich unauffälligen und sprachlich auffälligen Kindern. Zu nennen ist zum Beispiel der Elternfragebogen für Kinder im Alter von 12 beziehungsweise 24 Monaten (ELFRA-1, -2), welcher als Screeningverfahren zum Beispiel in der kinderärztlichen Praxis bei den Vorsorgeuntersuchungen U6 und U7 ausgefüllt werden könnte. Weitere Sprachscreeningverfahren sind beispielsweise das Heidelberger auditive Screening in der Einschuluntersuchung (HASE), das Heidelberger Vorschulscreening (HVS) oder das Sprachverhalten bei Migrantenkindern in Kindertagesstätten (SISMEK). Der Goldstandard zur Erfassung von Sprachstörungen ist die logopädische Diagnostik, die eine Untersuchung des sprachlichen Entwicklungsstands auf allen linguistischen Ebenen darstellt und eine Einschätzung der Behandlungsbedürftigkeit von Sprachstörungen zulässt. Zu nennen ist vor allem der Sprachentwicklungstest (SETK-2 für 2-jährige oder SETK 3 - 5 für 3- bis 5-jährige). Ebenfalls gebräuchlich sind der Heidelberger Sprachentwicklungstest (HSET) und der Psycholinguistische Entwicklungstest (PET).

Die Differenzialdiagnose der Ätiologie von Sprachstörungen umfasst insbesondere die Hörstörungen und Erkrankungen peripherer Sprechorgane, zum Beispiel Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, andere Gaumen- oder Kiefer-, sowie Zahnanomalien und Adenoide. Zusätzlich kann die Sprachentwicklungsverzögerung Ausdruck einer globalen Intelligenzminderung sein. Bei einigen Syndromen mit mentaler Retardierung gehört eine Sprachstörung zu den Hauptsymptomen. Zusätzlich kommen akute sowie chronische und degenerative neurologische Erkrankungen, aber auch psychogene Faktoren, emotionale Störungen, Mutismus, tiefgreifende Entwicklungsstörungen, sowie mangelnde sprachliche Anregung in Betracht [8].

Epilepsie

Epilepsie ist eine häufige Erkrankung, epileptische Anfälle sind ein noch häufigeres Symptom. Im Laufe ihres Lebens erleiden etwa 5 % aller Menschen einen epileptischen Anfall [9]. Die Prävalenz der Epilepsien im Kindesalter beträgt etwa 0,5 %. Im Mittel erkranken ca. 50 von 100'000 Kindern jedes Jahr an einer Epilepsie. Insgesamt machen Kinder einen Anteil von ca. 25 % aller Neuerkrankungen aus [10]. Die internationale Liga gegen Epilepsie definiert einen epileptischen Anfall als: „vorübergehendes Auftreten von krankhaften Befunden und/oder Symptomen aufgrund einer pathologischen exzessiven oder synchronen neuronalen Aktivität im Gehirn“ [11]. Die vorgeschlagene Definition einer Epilepsie der Internationalen Liga gegen Epilepsie lautet: „Störung des Gehirns, die durch eine dauerhafte Neigung zur Entwicklung epileptischer Anfälle sowie durch die neurobiologischen kognitiven, psychosozialen und sozialen Konsequenzen dieses Zustandes gekennzeichnet ist. Es setzt das Auftreten mindestens eines epileptischen Anfalles voraus“ [11]. Epileptische Anfälle werden in der Regel weiterhin nach dem Vorschlag der Internationalen Liga gegen Epilepsie aus dem Jahre 1981 klassifiziert, die Epilepsiesyndrome nach einem Vorschlag aus dem Jahre 1989 [10]. Die Klassifikation richtet sich nach der Ätiologie, das heisst, idiopathisch oder symptomatisch, sowie nach dem EEG-Befund oder dem klinischen Befund, also entweder fokal oder generalisiert. 2006 wurde in der Zeitschrift für Epileptologie ein Vorschlag für eine neue patientenorientierte Epilepsieklassifikation veröffentlicht. Dieses diagnostische Schema ist in 5 Achsen unterteilt, die einen logischen und klinisch orientierten Weg der Bildung von Hypothesen ermöglichen sollen, um individuell bei jedem Patienten eine sinnvolle diagnostische Strategie zu entwickeln und therapeutische Massnahmen festzulegen. Die so genannte mehrdimensionale patientenorientierte Klassifikation beinhaltet sowohl die epileptogene Zone (Wo ist die Schädigung?), die Anfallssemiologie (Was ist das Symptom?), die Ätiologie (Was ist die Ursache?), die Anfallshäufung (Wie schwer und akut ist die Erkrankung?) und berücksichtigt relevante medizinische Faktoren (Gibt es sonstige relevante Befunde aus Anamnese, klinischem Befund und sonstigen Untersuchungen?) [12]. Kritik an der in den Jahren 1981 und 1989 festgelegten Klassifikation von epileptischen Anfällen ist, dass nicht alle Anfälle ausschliesslich nach ihren klinischen Erscheinungen klassifiziert werden können, und dass gerade im Kindesalter verschiedene Epilepsiesyndrome nicht klassifizierbar sind. Eine japanische Studie bei 2'200 Kindern mit Epilepsien zeigt diese Schwierigkeiten. Es wurde versucht anhand der ILAE-Klassifikation von 1989 die Epilepsien dieser 2'200 Kinder einzuteilen. Dies gelang bei 2'030 Kindern, das heisst 91,4 % der Fälle [13].

Sprachstörung und Epilepsie

Die Studien zur Komorbidität von Sprachstörungen bei Kindern mit Epilepsie sind rar. Aus dem Jahr 1992 existiert eine epidemiologische Untersuchung von Sillanpää aus Turku in Finnland, der eine unselektierte Population von 21'104 Kindern mittels eines Elterninterviews bezüglich der Prävalenz von Epilepsien und Komorbiditäten untersucht hat. Die Prävalenz der Epilepsien dieser Studie war 0,68 % (143 von 21'104 Kindern); die

genzfunktionen, der Sprachfunktionen sowie der schulischen Fertigkeiten.

Die Einflussfaktoren des Ausmasses der Sprachstörung bei Kindern mit Epilepsie sind viele.

Die Ätiologie der Epilepsie spielt ebenso eine Rolle wie der Anfallstyp, die Häufigkeiten der Anfälle, der Entwicklungs- und Lebensabschnitt der Kinder mit einer aktiven Epilepsie, als auch Entwicklung der Erkrankung und die zugrundeliegende Grunderkrankung. Daneben haben das Umfeld und die medikamentöse Therapie eben-

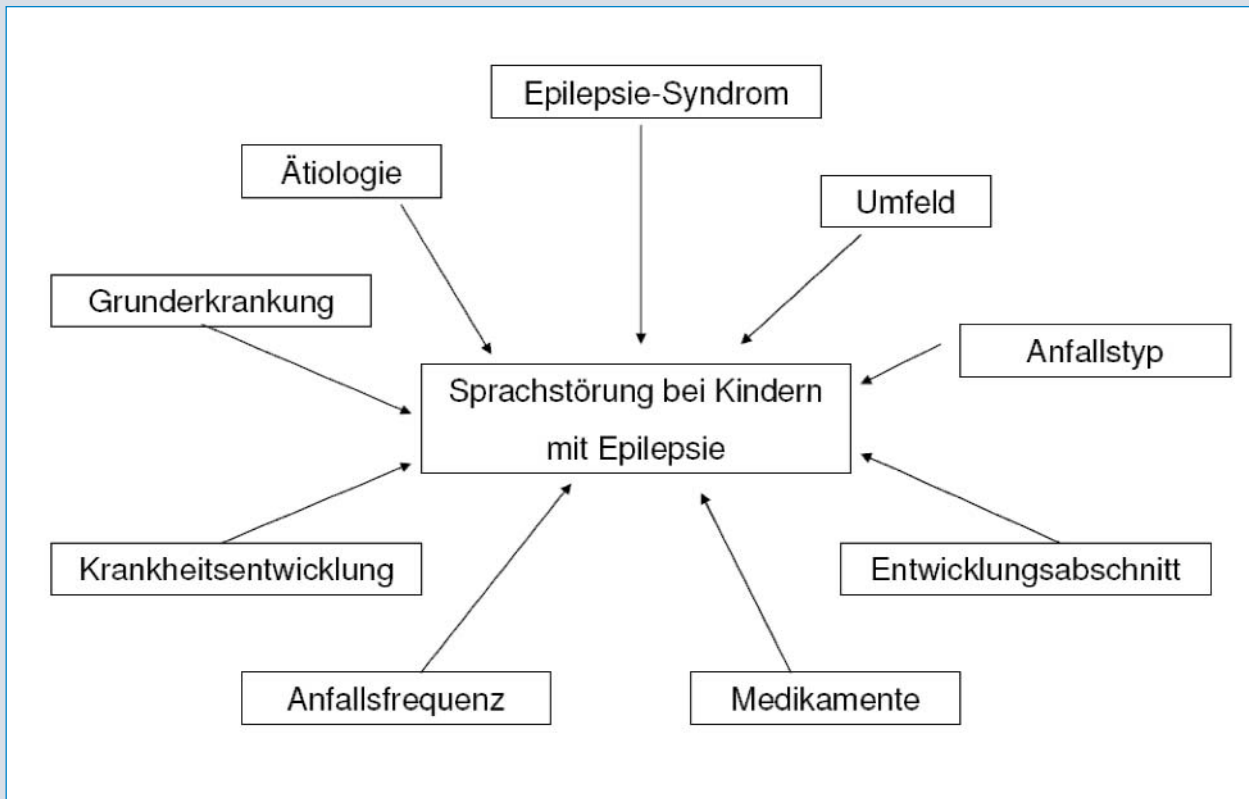


Abbildung 1: Einflussfaktoren auf die Sprachfunktion bei Kindern mit Epilepsie

häufigste assoziierte Erkrankung bei Kindern mit Epilepsien war die mentale Retardierung mit 31,4 %, gefolgt von den Sprachstörungen mit 27,5 % sowie spezifischen Lernproblemen mit 23,1 % [14]. Sprachstörungen bei Kindern mit Epilepsien können sowohl ikтал, das heisst während eines Anfalles, als auch postiktal, das heisst kurz nach einem Anfall oder interiktal, das heisst unabhängig von den epileptischen Anfällen, auftreten. Iktal treten immer dann Sprachstörungen auf, wenn die epileptogene Zone die sprachrelevanten Zonen des Gehirns betrifft. Beispiel hierfür ist die mesiale Temporallappenepilepsie (MTLE), welche mit einer Hippokampus-sklerose assoziiert ist. Betrifft die Hippokampus-sklerose die sprachdominante Hemisphäre, so haben diese Kinder häufig Schwierigkeiten, neue sprachliche Inhalte überdauernd zu behalten. Auch bestehen Probleme im Abruf von bereits etablierten sprachlichen Inhalten, Anzeichen hierfür sind zum Beispiel Wortfindungsstörungen. Daneben finden sich meist moderate Reduktionen der Intelli-

falls Einfluss auf die sprachlichen Funktionen.

Die Frage nach der Ätiologie umfasst die Überlegung, ob es sich bei der Epilepsie um eine idiopathische oder symptomatische Epilepsie, zum Beispiel traumatische oder hypoxisch-ischämischer Genese, handelt. In diesem Zusammenhang ist die Lokalisation der Läsion im Gehirn von entscheidender Bedeutung. Liegt diese Läsion in der sprachdominanten Hemisphäre sind Sprachstörungen anzunehmen. Auch der Anfallstyp spielt eine Rolle. Bei fokalen Anfällen kann es bei Lokalisation über der sprachdominanten Hemisphäre zu interiktalen Sprachstörungen kommen. Generalisierte Anfälle oder der Status epilepticus gehen immer mit einem Bewusstseinsverlust einher und führen somit auch für die Dauer des Anfalles zum Verlust der Sprache. Nach einem Status epilepticus oder einem generalisierten tonisch-klonischen Anfall kommt es häufig zur postiktalen Müdigkeit und Verlangsamung und somit auch zu einer Verschlechterung der Sprachleistungen. Die Anfallsfrequenz spielt ei-

ne Rolle; treten die Anfälle eher selten oder häufig, wöchentlich oder gar täglich auf? Wann ist der Epilepsiebeginn, das heisst in der Säuglings- oder Kleinkindzeit, wenn das Kind Sprache erwirbt und erlernt, oder im Kindes- und Jugendalter, wenn die Sprache bereits ausgeprägt ist? Wie lange dauert die Epilepsie und wie ist die Krankheitsentwicklung, gibt es eine Therapieresistenz, ist es ein benigner Verlauf oder schreitet die Epilepsie progressiv voran? Nicht zu vernachlässigen ist auch der Effekt der medikamentösen Therapie auf die Sprache; so ist in der Fachinformation einiger Antiepileptika als Nebenwirkung eine mögliche Sprachstörung beschrieben. Aus dem klinischen Alltag sind Kinder bekannt, die sich unter antikonvulsiver Therapie in ihren sprachlichen Fähigkeiten verschlechtern. Hier ist es ebenfalls wichtig, ob eine Monotherapie im unteren therapeutischen Bereich oder eine hochdosierte Monotherapie oder eventuell eine Polytherapie mit Kombinationen aus 2, 3 oder sogar mehr Antiepileptika verabreicht werden [15].

BECTS

Die benigne idiopathische fokale Epilepsie mit zentro-temporalen Spikes (BECTS), die so genannte Rolando-Epilepsie, ist mit 15 - 20 % [16] aller kindlichen Epilepsien, das heisst einer Prävalenz von 20 auf 100'000 Kindern [17], die häufigste fokale Epilepsie im Kindesalter und geht sowohl mit einer iktalen Sprachstörung als Anfallssymptom, als auch mit einem deutlich erhöhten Risi-

ko einer interiktalen Sprachstörung einher. Betroffen sind Kinder im Alter von 3 -13 Jahren. Die neurologische Untersuchung ist meist unauffällig. Jungen sind fast doppelt so häufig betroffen wie Mädchen. Charakteristisch für dieses Krankheitsbild sind sensible und motorische Anfälle im Gesicht, vor allem in der Mund-, Wangenregion und der Kaumuskelatur. Die Anfallssemiologie ist relativ typisch. Zu Beginn des Anfalles treten Kribbeln und eine Parästhesie der Zunge, des Zahnfleisches, der Lippen und der Innenseite der Wange auf. Danach folgen hemifaziale tonische, klonische oder tonisch-klonische Phänomene mit vermehrtem Speichelfluss. Fast immer kommt es zum Sprachausfall („speech arrest“) mit gurgelnden und grunzenden Geräuschen oder Zähneknirschen. Das Bewusstsein bleibt erhalten. Die Dauer des Anfalles beträgt zwischen wenigen Sekunden bis höchstens wenigen Minuten. Meist treten die Anfälle im Schlaf auf, oft kurz nach dem Einschlafen oder im morgendlichen Leichtschlaf. 10 % der Kinder mit BECTS haben Anfälle nur tagsüber. 15 % der Kinder haben nachts und tagsüber Anfälle.

Das EEG zeigt typischerweise einen „Sharp-wave“- oder „Sharp-slow-wave“-Fokus über der Zentrotemporalregion, nicht selten mit Ausbreitung auf benachbarte Hirnregionen oder zur Gegenseite. Im Verlauf findet man häufig auch einen Wechsel der Fokuslokalisation [18]. Im Schlaf findet sich meistens eine Zunahme der epileptischen Potenziale.



Abbildung 2: EEG bei BECTS mit links zentro-temporalen epilepsietypischen Entladungen

Die BECTS gehört zu den benignen Epilepsien im Kindesalter. Benigne bedeutet in diesem Zusammenhang, dass Kinder mit BECTS in der Regel mit einem Medikament rasch anfallsfrei werden, es zu einem spontanen Ausheilen kommen kann, und die allermeisten Kinder sich ohne Beeinträchtigung ihrer Aktivität normal weiterentwickeln können.

Zur medikamentösen Behandlung der BECTS ist das Mittel der ersten Wahl Sultiam, eventuell in Kombination mit Clobazam. Medikamente der weiteren Wahl sind Carbamazepin, Oxcarbazepin und Valproat. Wichtig ist es, den Eltern der betroffenen Kinder die gute Prognose der BECTS mitzuteilen und eine Entscheidung über eine medikamentöse Therapie mit den Eltern zu treffen [19]. Die Anfälle sistieren oft in der Pubertät, die EEG-Veränderungen können noch über längere Zeit bestehen bleiben.

Kinder mit BECTS sind meist neurologisch unauffällig, haben aber häufiger als Kinder ohne Epilepsie neuropsychologische Probleme wie schulische Teilleistungsstörungen, insbesondere Lese-Rechtschreibstörungen und Sprachstörungen [20]. Anhand von Familienuntersuchungen vermuten einige Autoren einen gemeinsamen pathogenetischen Hintergrund für epileptische Anfälle und neuropsychologische Defizite [20, 21].

Landau-Kleffner-Syndrom / CSWS

Das Aphasie-Epilepsie-Syndrom (Landau-Kleffner-Syndrom) und die Epilepsie mit kontinuierlichen „Spike-wave“-Entladungen im Schlaf (CSWS) wurden in der ILAE-Klassifikation von 1989 getrennt unter dem Oberbegriff der Epilepsien und Syndrome, die nicht als fokale oder generalisierte bestimmbar sind, aufgeführt. Nach dem Vorschlag der Klassifikationskerngruppe der ILAE werden die beiden Epilepsien aufgrund der ähnlichen Symptomatik und der ähnlichen Pathogenese nicht mehr getrennt, sondern als epileptische Enzephalopathie geführt [22, 19]. Mit einer Prävalenz von 0,2 % gehören beide Epilepsie-Syndrome zu den seltenen Epilepsien im Kindesalter [23].

Die Epilepsie mit kontinuierlichen „Spike-wave“-Entladungen im Schlaf (Continuous Spikes and Slow Waves during Slow Sleep), welche synonym auch als ESES (Electrical Status Epilepticus during Slow Sleep) bezeichnet wird, ist gekennzeichnet durch einen bioelektrischen Status mit generalisierten Entladungen im Non-REM-Schlaf. Dies wurde erstmals 1971 von Patry und seinen Mitarbeitern beschrieben [24]. Von einem CSWS darf definitionsgemäss erst dann gesprochen werden, wenn mindestens 85 % des Non-REM-Schlafes betroffen sind [25]. Es sind Kinder im Alter von 2 - 11 Jahren betroffen, die häufig schon vor Beginn der Erkrankung neurologisch auffällig sind. Das Leitsymptom des CSWS ist eine deutliche Regression der psychomentalen Entwicklung, vor allem der sprachlichen Funktionen. Epileptische Anfälle sind selten. Es können atypische Absencen auftreten, eventuell auch myoklonische Anfälle, astatische Anfälle,

aber auch generalisierte tonisch-klonische Anfälle. Die EEG-Veränderungen zeigen fokale oder multifokale „Sharp-slow-waves“ oder generalisierte „Spike-wave“-Varianten, die sich im Non-REM-Schlaf zu einer generalisierten „Sharp-slow-wave“-Aktivität ausweiten. Die EEG-Veränderungen und die Anfallssymptome bilden sich bis zur Pubertät zurück, wohingegen sich die mentalen Fähigkeiten jedoch kaum bessern [18].

Als eine Variante der epileptischen Enzephalopathie gilt das Aphasie-Epilepsie-Syndrom [22]. Dieses wurde 1957 von Landau und Kleffner erstmals beschrieben und wird nach den Erstbeschreibern auch Landau-Kleffner-Syndrom genannt. Sie beschreiben zwei Kardinalsymptome: 1. Erworbene Aphasie: «After apparently normal acquisition of speech and language, all of these children developed aphasia» 2. EEG-Veränderungen: «In all cases a severe paroxysmal electroencephalographic abnormality is observed» [26]. Es besteht meist eine Sprachentwicklungsverzögerung im Sinne einer Dys- oder Aphasie. Die Sprachentwicklung kann vor Beginn der Erkrankung normal oder bereits verzögert sein. Typischerweise ist oftmals die auditorische Agnosie als Form der rezeptiven Sprachstörung das initiale Symptom. Mit dem Auftreten der Sprachproblematik, bei der Wortfindungsstörungen besonders häufig imponieren, gehen vielfach auch eine Beeinträchtigung weiterer mentaler Funktionen sowie Verhaltensstörungen einher. Es sind sehr unterschiedliche Verläufe der Sprachaffektion beschrieben, variierend von rascher Rückbildung bis zum langsam progredienten Zerfall der Sprachfunktion [18].

Nur 70 % der betroffenen Patienten haben auch epileptische Anfälle, meist in geringer Frequenz [27a]. Es treten sowohl generalisierte tonisch-klonische Anfälle, als auch fokale oder myoklonische Anfälle auf. Im EEG findet man fokale oder multifokale Veränderungen, die mit temporalen oder temporoparietalen Entladungen einhergehen. Im Schlaf sind oft durchgehend auftretende „Sharp-slow-waves“ bis hin zum bioelektrischen Status nachweisbar.

Wie beim CSWS ist bezüglich der Prognose anzumerken, dass sich die EEG-Veränderungen und Anfallssymptome bis zur Pubertät, die sprachlichen Defizite jedoch oft nur unvollständig zurückbilden. Klinische Erfahrungen zeigen, dass die Verbesserung der sprachlichen Leistungsfähigkeit dabei von der therapeutischen Beeinflussbarkeit des EEG-Befundes abhängt [18]. Hierbei kommt wahrscheinlich der Beeinflussbarkeit des schlafgebundenen bioelektrischen Status eine besondere Bedeutung zu. Dies scheint umso erfolgreicher, je früher nach Beginn der Sprachaffektion die Sanierung der nächtlichen States erreicht wurde [27b]. Bei einem Teil der betroffenen Patienten bessert sich die Sprachstörung trotz saniertem EEG nicht oder nur unvollständig [28].

Die medikamentöse Therapie sowohl des CSWS als auch des Landau-Kleffner-Syndroms besteht im ersten Schritt in der Monotherapie mit Sultiam, dann in Kombination mit Clobazam. Des Weiteren kann auf Valproat, Valproat in Kombination mit Ethosuximid, bei therapie-

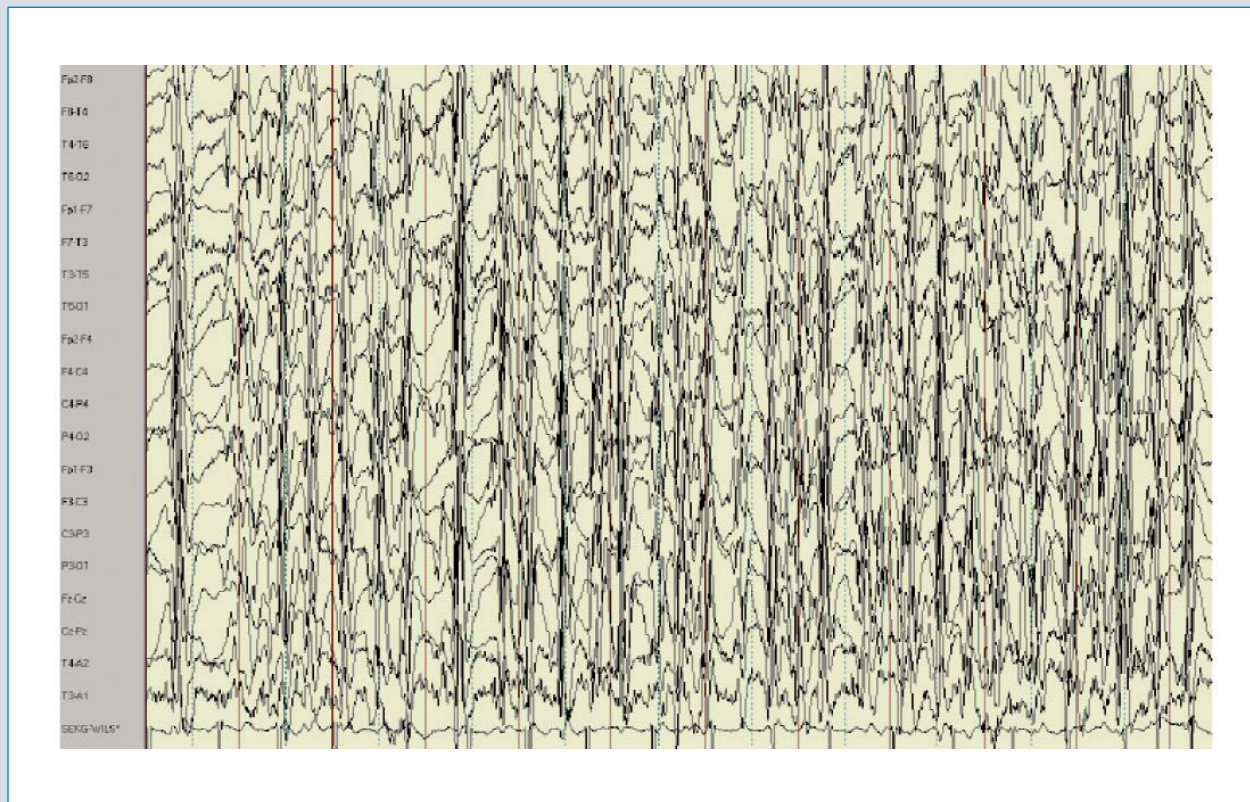


Abbildung 3: EEG mit CSWS

refraktären Verläufen, die nicht selten beobachtet werden, auch auf Hydrokortison, Glucokortikoide oder ACTH zurück gegriffen werden [19]. Als epilepsiechirurgische Option steht eine Durchtrennung intrakortikaler Fasern bei Erhalt der pyramidalen Fasern zur Verfügung [29]. Die erfolgreiche operative Therapie scheint die Sprachentwicklung zu begünstigen [20]. Unabhängig von der medikamentösen Therapie sollte eine Sprachtherapie in den meisten Fällen frühzeitig begonnen werden [19].

EEG-Veränderungen mit Sprachstörungen ohne epileptische Anfälle

In Zusammenhang mit einem zentro-temporalen „Sharp-wave“-Fokus im EEG werden, unabhängig vom Auftreten klinischer Anfälle, neuropsychologische Beeinträchtigungen beschrieben. Neben Sprachproblemen werden Störungen der Intelligenzentwicklung, der Aufmerksamkeit, der visuomotorischen Koordination und der Feinmotorik erwähnt [16, 31, 32]. Als Ursache der Sprachstörungen und anderer psychopathologischer Beeinträchtigungen als Komorbidität eines zentro-temporalen „Sharp-wave“-Fokus im EEG werden Neuronendegeneration und transitorische kognitive Störungen infolge der Entladungen in diesen Hirnregionen diskutiert [32]. Es besteht demnach ein Zusammenhang zwischen diesen EEG-Veränderungen, wie sie auch bei Kindern mit benignen fokalen Epilepsien auftreten, und Sprachstörungen. Es stellt sich so die Frage, ob und wann das

EEG bei Kindern mit idiopathisch-fokaler Epilepsie behandelt werden muss, mehr noch, inwieweit eine durch die Behandlung erzielte Besserung des EEGs zu einer positiven intellektuellen Entwicklung beitragen kann. Hierzu liegen in der Literatur Einzelkasuistiken vor [33, 34, 35, 36].

Zur Beantwortung dieser Frage veröffentlichte Gross-Selbeck im Jahr 2003 in der Zeitschrift für Epileptologie den Artikel: „Das EEG bei kindlich idiopathischen fokalen Epilepsien – wann behandeln?“ [28]. Untersucht wurden 36 Kinder im Alter von 3 bis 10 Jahren in drei- bis sechsmoatigen Abständen über einen Zeitraum von 2 1/2 bis 10 Jahren mit einem Standardprogramm aus Schlaf-EEG und neuropsychologischer Testbatterie. Die Ergebnisse der EEG-Untersuchungen wurden entsprechend dem Schweregrad ihrer Veränderungen in verschiedene Gruppen unterteilt und zu Beginn und im Verlauf der Untersuchung mit den Ergebnissen der neuropsychologischen Untersuchung korreliert.

Bei allen Kindern fanden sich zum Teil gravierende umschriebene Entwicklungs- und Lernstörungen, ohne dass sich allerdings für diese Krankheitsgruppe spezifische neuropsychologische Defizite nachweisen liessen. Eine statistisch gesicherte Beziehung zwischen dem Ausprägungsgrad der EEG-Veränderungen und den intellektuellen Fähigkeiten liess sich für manche Kinder zwar passager, nicht jedoch im Gesamtverlauf nachweisen.

Bei drei Kindern (8,3 %) fand sich ein eindeutiger Zusammenhang zwischen durch medizinische Behandlung gebessertem EEG und positiver Entwicklung. Im Trend er-

kranken Kinder mit ungünstigem Entwicklungsverlauf früher. Gross-Selbeck kam zu der Schlussfolgerung, dass eine medikamentöse Therapie von Kindern mit idiopathischer Partialepilepsie mit dem Ziel, das EEG und damit die Entwicklung positiv zu beeinflussen, nur mit grösster Zurückhaltung erfolgen soll. Vor Beginn, so postuliert er, und im Verlauf einer medikamentösen Therapie sind eingehende psychologische Untersuchungen erforderlich. Bei Kindern <6 Jahren mit gravierenden EEG-Veränderungen und einem IQ über 60 sollte ein Therapieversuch erwogen werden. Dieser Therapieversuch sollte jedoch frühzeitig kritisch bezüglich seines Effektes (EEG und Entwicklung) und eventueller Nebenwirkungen bewertet werden, um daraus vor allem hinsichtlich der Therapiedauer Konsequenzen zu ziehen. Bei Kindern über 6 Jahren ist lediglich bei Nachweis einer dementiellen Entwicklung eine Therapie indiziert. Kinder mit einer Intelligenzminderung (IQ <60) profitieren in der Regel nicht von einer medikamentösen Therapie [35].

Zusammenfassung

Kinder mit Epilepsien haben häufig zusätzlich eine Sprachstörung. Diese Sprachstörung kann Symptom des epileptischen Anfalles sein, wie zum Beispiel bei der im Kindesalter häufigen benignen Epilepsie mit zentrotemporalen Spikes (BECTS). Die Sprachstörung kann aber auch interiktal auftreten. Die Einflussfaktoren für das Ausmass der Sprachstörung bei Kindern mit Epilepsie sind viele. Die Ätiologie, die Anfallsfrequenz, die zugrundeliegende Erkrankung, Umweltfaktoren und auch die medikamentöse Therapie spielen hier eine Rolle. Gerade bei Kindern, die sich in den ersten Jahren weitgehend normal entwickelt haben, und bei denen es dann zu einem Entwicklungsstillstand oder sogar zu einer Regression kommt, muss differenzialdiagnostisch eine epileptische Enzephalopathie bedacht werden. Diese Kinder müssen ein EEG als Schlafableitung zum Ausschluss eines CSWS bekommen. Wichtig ist, dass Veränderungen der Sprache bei Kindern mit Epilepsie umgehend dem betreuenden Arzt mitgeteilt werden müssen. Die Behandlung von Kindern mit Epilepsien beschränkt sich also nicht nur auf die medikamentöse Therapie, sondern ist eine umfassende multidisziplinäre Behandlung und gehört in die Hände eines erfahrenen Neuropädiaters in einem dementsprechend ausgestatteten Zentrum.

Referenzen

1. Broca P. Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé, suivies d'une observation d'aphémie (perte de la parole). *Bulletin Société d'Anatomie* 1861; 36: 330-357
2. Wernicke C. *Der aphasische Symptomencomplex: eine psychologische Studie auf anatomischer Basis*. Breslau: Cohn und Weigert, 1874, Nachdruck: Springer 1974
3. Huber P, Gutbrod K, Ozdoba C et al. *Zur Geschichte der Aphasologie und*

Sprachlokalisation im Gehirn. *Schweiz Med Wochenschr* 2000; 130: 49-59

4. Michaelis R. *Entwicklung der Sprache und des Sprechens*. In: Schlack HG (Hrsg): *Entwicklungspädiatrie*. München: Hans Marseille Verlag GmbH, 2004: 57-71
5. Papousek M. *Meilensteine der Vokalisationsentwicklung im Kontext der vorsprachlichen Kommunikation zwischen Mutter und Kind*. In: Lischka A, Bernert G (Hrsg): *Aktuelle Neuropädiatrie*. Wehr: Ciba-Geigy 1993: 391-394
6. Suchodoletz W. *Umschriebene Sprachentwicklungsstörungen*. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2003; 151: 31-37
7. Butzkamm J, Butzkamm W. *Wie Kinder sprechen lernen*, 2. Auflage. Tübingen: Francke Verlag, 2004
8. Bode H. *Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin: Umschriebene Entwicklungsstörungen des Sprechens und der Sprache – Indikationen zur Verordnung von Sprachtherapie*, 2008
9. Holthausen H. *Epileptische Anfälle im Kindesalter Übersicht, Terminologie und Klassifikation*. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2001; 149: 1154-1162
10. Camfield CS, Camfield PR, Gordon K et al. *Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in Nova Scotia from 1977 to 1985*. *Epilepsia* 1996; 37: 19-23
11. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W et al. *Epileptische Anfälle und Epilepsie: Von der Internationalen Liga gegen Epilepsie (International League Against Epilepsy; ILAE) und dem Internationalen Büro für Epilepsie (International Bureau for Epilepsy; IBE) vorgeschlagene Definitionen*. *Zeitschrift für Epileptologie* 2005; 18: 260-264
12. Lodenkemper T, Kellinghaus C, Wyllie E et al. *A proposal for a five dimensional patient-oriented epilepsy classification*. *Epileptic Disorders* 2005; 7: 308-320
13. Oka E. *Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: a population-based survey in Okayama, Japan*. *Epilepsia* 2006; 47: 626-630
14. Sillanpää M. *Epilepsy in children: prevalence, disability and handicap*. *Epilepsia* 1992; 33: 444-449
15. Hättig H. *Neuropsychologische Aspekte der Epilepsien*. *Psychoneuro* 2004; 30: 95-100
16. Spohr H. *Rolando-Epilepsie*. *Informationsblatt 038*. Bielefeld: Informations-Zentrum, Epilepsie (IZE), 1997
17. Shinnar S, Odell C, Berg AT. *Distribution of epilepsy syndromes in a cohort of children prospectively monitored from the time of their first unprovoked seizure*. *Epilepsia* 1999; 40: 1378-1383
18. Meusers M, Albani M. *Die idiopathischen Partialepilepsien im Kindesalter*. In: Besser R, Gross-Selbeck G (Hrsg): *Epilepsiesyndrome-Therapiestrategien*, 3. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme-Verlag 2003: 98-109
19. Siemes H. *Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen*, 2. vollständig überarbeitete Ausgabe. Bern: Verlag Hans Huber 2009
20. Clarke T, Strug LJ, Murphy PL et al. *High risk of reading disability and speech sound disorder in Rolandic epilepsy families: Case-control study*. *Epilepsia* 2007; 48: 2258-2265
21. Deonna TW, Roulet E, Fontan D, Marcoz JP. *Speech and oromotor deficits of epileptic origin in benign partial epilepsy of childhood with Rolandic spikes (BPERS). Relationship to the Acquired Aphasia-Epilepsy Syndrome*. *Neuropediatrics* 1993; 24: 83-87
22. Engel J. *Report of the ILAE classification core group*. *Epilepsia* 2006; 47: 1558-1568
23. Berg AT, Shinnar S, Odell C. *Newly diagnosed epilepsy in children: presentation at diagnosis*. *Epilepsia* 1999; 40: 445-452
24. Patry G, Lyagoubi S, Tassinari CA. *Subclinical "electrical status epilepticus" induced by sleep in children. A clinical and electroencephalographic study*

- of six cases. *Arch Neurol* 1971; 24: 242-252
25. Tassinari CA, Bureau M, Dravet C, Roger J. Epilepsy with continuous spikes and waves during slow sleep. In: Roger J DC, Bureau M, Dreifuss E, Wolf P (eds): *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. London-Paris: John Libbey Eurotext, 1985: 194-204
26. Landau WM, Kleffner FR. Syndrom of aquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology* 1957; 7: 523-530
- 27a. Beaumanoir A, Blume W. The Lennox-Gastaut syndrome. In: Roger J. Bureau M, Dravet C et al. (eds): *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. London: John Libbey 2002: 113-135
- 27b. Lerman P, Lerman-Sagie T, Kivity S. Effect of early corticosteroid therapy for Landau-Kleffner syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33: 257-260
28. Gross-Selbeck G, Benkel I, Wegener A. Das EEG bei den idiopathischen fokalen Epilepsien – wann behandeln? *Zeitschrift für Epileptologie* 2004; 17: 90 - 102
29. Tuxhorn I. Pädiatrische Epilepsiechirurgie: Indikationen, Anfallsprognose und Lebensqualität nach Operationen. *Neuropädiatrie in Klinik und Praxis* 2004; 3: 120-125
30. Grote C, van Slyke P, Hoepfner JA. Language outcome following multiple subpial transection for Landau-Kleffner syndrome. *Brain* 1999; 122: 561-566
31. Staden U, Isaacs E, Boyd SG et al. Language dysfunction in children with Rolandic epilepsy. *Neuropediatrics* 1998; 29: 242-248
32. Weglage J, Demsky A, Pietsch M, Kurlemann G. Neuropsychological, intellectual, and behavioral findings in patients with centrottemporal spikes with and without seizures. *Developmental Medicine & Child Neurology* 1997; 39: 646-651
33. Boel M, Casaer P. Continuous spikes and waves during slow sleep: a 30 month follow up of neuropsychological recovery and EEG findings; *Neuropediatrics* 1989; 20: 127-132
34. Deonna TW, Davidoff V, Maeder-Ingvar M et al. The spectrum of acquired cognitive disturbances in children with partial epilepsy and continuous spike-waves during sleep. *EJPN* 1997; 1: 19-29
35. Gross-Selbeck G. Treatment of "benign" partial epilepsies of childhood, including atypical forms. *Neuropediatrics* 1995; 26: 45-50
36. Gross-Selbeck G, Wegener A. Die sogenannten benignen Partialepilepsien unter besonderer Berücksichtigung atypischer Verlaufsformen. In: Förster C, Merckenschlager A (Hrsg): *Aktuelle Neuropädiatrie*. Nürnberg: Novartis Pharma Verlag, 1998: 130-139

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Claudio Finetti
Abt. für Neuropädiatrie
Klinikum Duisburg
Zu den Rehwiesen 9
D 47055 Duisburg
Tel. 0049 203 7333201
Fax 0049 203 7333202
finetti@klinikum-duisburg.de

The International League Against Epilepsy at the Threshold of its Second Century: Challenges and Opportunities*

Solomon L. Moshé¹, Saul R. Korey², and Dominick P. Purpura³,
Albert Einstein College of Medicine, New York, USA
¹ Department of Neurology
² Department of Pediatrics
³ Department of Neuroscience

***This is reproduced from *Epilepsia* 2009, which retains full rights to the article.**

In July 2009, during the 28th International Epilepsy Congress in Budapest Hungary, the International League Against Epilepsy officially entered its second century. The League was inaugurated at a side meeting held during the XVth International Medical Congress, on August 30th, 1909, in the Salle Donau of the Hotel Bristol, in the same city, Budapest. Forty six people, mainly neurologists and psychiatrists, were present. The 3500 people from 100 countries who attended the 28th International Epilepsy Congress had the opportunity to walk through an exhibit featuring the Hotel Bristol and the ILAE Centenary Exhibition. The exhibit is now posted in the League's website (www.ilae.org).

Epileptologie 2009; 26: 209 – 215

Key Words: Strategic plan, constitution, education, global campaign, research, infrastructure, information dissemination

Reflecting on that founding event 100 years ago, ILAE members should be very proud of our accomplishments. With chapters in over 100 countries, the ILAE has become the recognized international society of medical and allied health professionals who share the goal of improving the lives of persons with epilepsy throughout the world. For the League to reach this point required the personal effort and commitment of numerous individuals who volunteered their time in many capacities over the years. This accomplishment is the result of international teamwork to promote education, training and research; of communication of new research findings and guidelines through our congresses and our world-recognized journal *Epilepsia*; and of novel joint ventures with the World Health Organization (WHO) and other international bodies related to epilepsy. The ILAE has also helped to bring epilepsy "out of the shadows" through the Global Campaign Against Epilepsy. This important partnership between the ILAE, WHO and the International Bureau for Epilepsy (IBE) has helped to identify medical and financial resources available for epilepsy care by geographic region, determine

areas of treatment gaps, and raise awareness and reduce social barriers for individuals with epilepsy. The League members and partners all share a common vision: to create a world in which no person's life is limited by epilepsy.

This impressive record of accomplishment is the result of the enlightened leadership by our past Presidents and their respective Executive Committees, as well as the devotion and hard work of hundreds of professionals who donated their time to carry out the League's goals.

Celebrations of historical achievements provide important opportunities to review the past and look toward the future and its challenges. The beginning of the League's second century offers us unprecedented opportunities to improve epilepsy care worldwide through a coordinated program of education, research, and the development of centers of excellence in countries worldwide.

Epilepsy is a disorder afflicting humans for many millennia. There are detailed writings about its symptoms, causes, consequences and treatments even in ancient cultures. Some of the causes we now know are genetic in origin; some have remained unknown. Often epilepsy is related to structural/metabolic disorders. It is frequently associated with many of those conditions – infections (including HIV and parasitic infections), malnutrition, intoxications, neoplasms, stroke, and traumatic brain injury – that afflict people all over our planet. Developing preventative strategies, as well as safe and effective treatments, are of paramount importance. Unfortunately, there are still many gaps not only in knowledge but also in the availability of resources to deliver effective health care in many regions of the world.

During the next four years (2009-2013), and, hopefully beyond, we will need to work together to:

- Enhance collaborative international education, training, and research to improve the quality of life for all persons with epilepsy, regardless of gender, age, or geographical location;
- Foster initiatives to improve the medical care of people with epilepsy, by reducing the treatment gap which is highly prevalent in many countries of the world; and

- Identify, mentor and develop the next generation of the League leaders.

The keyword for all these initiatives is we: the members of our Society. Our League needs all of you in order to achieve its goals. Indeed, to paraphrase one of my boyhood heroes, former U.S. President John F. Kennedy, it is not what the League can do for you, but what you can do for the League. The League, in turn, is developing mechanisms to recognize your selfless contributions.

Careful preparation is the key to success. Here is what the new Executive Committee has achieved so far:

Establish a strategic plan: The previous ILAE Strategic Plan was created a number of years ago. As such a plan is pertinent for any volunteer professional organization, the ILAE must revisit its Strategic Plan periodically, to make changes that reflect areas where goals have been met as well as to better meet the current international climate of professional education and training, and to take optimum advantage of available resources. To develop this Plan, the League's secretariat asked all our chapters and commissions for their input in identifying the League's needs and challenges. The list of identified needs was then used by a Strategic Planning Task Force, chaired by Gary Mathern, to develop specific recommendations. The Task Force started its work in December, 2008, and it is fitting that we recognize the considerable time and effort that the members of this Task Force (www.ilae.org) devoted to the formulation of this Plan. Their advance document was fine-tuned during a two-day meeting in Budapest (July 3-4, 2009) and ratified by the Executive Committee on July 26th. This Strategic Plan (www.ilae.org) now constitutes the template for ILAE activities over the next four or more years. Gary Mathern will continue to chair the newly-constituted Strategic Plan Task Force, to develop measurable outcomes, facilitate interactions among regional and topic-oriented commissions, and advise the Executive Committee on action items relating to the Plan.

Disseminate the League's message and augment the delivery of information: When compared to other disorders, epilepsy is often not recognized as an important medical and scientific condition. This neglect may be due in part to the demographics: Epilepsy affects mostly the young and the underprivileged, and when, a potentially influential person suffers from epilepsy, the person or the press may hide the condition. Also epilepsy is a common feature of many other diseases with higher profiles: e.g., infections, malnutrition, stroke, cancer, diabetes, and dementia, where recurrent and unpredictable seizures may aggravate the underlying condition – burdening patients, care takers and society (education/family/employment) without their recognition of the critical importance of the seizure contribution.

Our goal, addressed in partnerships with WHO, IBE and other influential organizations, will be to acutely

raise the awareness and importance of epilepsy and epilepsy research. One example of such a step was our collaboration with the European Football Association (UEFA) during the recent European football championship held in Sweden, for players under 21 years of age. This event, co-organized with the Commission of European Affairs, consisted of two short football matches played by athletes with epilepsy from all over Europe, just before the European Championship semi-finals kick-off on 26 June 2009. The teams also included several top-level former professional footballers, who generously agreed to come to Gothenburg and Helsingborg to support our cause. The League has sent letters to the UEFA leadership expressing our heartfelt gratitude and deepest appreciation for organizing this memorable football event that raised public awareness on the plight of all those individuals afflicted with epilepsy.

Similar initiatives will contribute to improving knowledge about epilepsy and, most importantly, emphasize that people with epilepsy are entitled – and able – to live a life that meets their expectations, and to engage fully in social and professional activities. We are currently working with Mr. Christopher Morris-Cooles to develop a project to raise public awareness of epilepsy during the 2012 London Olympics. The goal will be to “recruit” Olympic athletes who will be presented as supportive role models for children and adults with epilepsy throughout the world, and will encourage and enable their participation in sport.

Almost 30% of all people with epilepsy continue to have seizures despite our best medical efforts and our increasing insight into relevant brain mechanisms. Thus, it is important that we emphasize to governmental organizations and other agencies the importance of innovative research to prevent and cure epilepsy. The insights gained by these research efforts will not only lead to better care but also to wider understanding of normal brain functions. Of all brain disorders, epilepsy is the one that offers a unique opportunity to understand normal brain functions; seizures are born from excessive dysfunction of existing neuronal circuits, and are often not the result of loss of function that accompanies many neurological diseases. Ed Bertram, our Information Officer is spearheading an effort to promote the epilepsy-related research agenda. To this end, each Commission and Task-Force has a designated information officer who will work with Ed to coordinate efforts to encourage epilepsy research.

Amend the ILAE constitution to ensure wide regional representation: Because the needs in each country are different, we must develop a method for evaluating each regional situation and for developing a country-appropriate plan. To identify the varying regional conditions and needs, it is essential that each region have a voice and strong representation at the level of the League's Executive Committee. For this reason it is important to look at our constitution to ensure that each region is well represented. This step is necessary not on-

ly to provide a true global perspective on the problem of epilepsy, but also to allow us to develop plans for epilepsy care tailored for each region. ILAE members and chapters throughout the world should provide the League with an understanding of what is needed locally, to create the relevant expertise and to deliver the care. Toward this end, it is important to encourage all channels of interaction, including face to face meetings as well as web-based communication. Our three Vice-Presidents, Tatsuya Tanaka, Michel Baulac and Marco Medina, together with Simon Shorvon, will review and update the constitutional proposals that Emilio Perucca and I drafted during the past four years and submit a comprehensive proposal to the Assembly held in 2011 in Rome. If approved, this updated constitution will also serve as the blue print for the constitutions of our Regional Commissions, so that we all work together under the same guides and conditions.

Develop a cohesive program for the Global Campaign: The goals of the Global Campaign include dissemination of information on the magnitude, burden, diagnosis and treatment of epilepsy (and available resources for delivering treatment); support to governments and health care providers in formulating and implementing comprehensive services by offering successful models of epilepsy care; support to countries in fighting stigma and discrimination; and support for research capacity in developing countries. Access to expert care itself requires a series of steps. Even in countries with established expertise, many patients do not make use of these opportunities because they do not know the resources exist. In other countries, the expertise is overburdened or does not exist at all. We plan focused efforts to identify areas that will benefit from the development of local care providers who understand the unique issues faced by the local population and can work effectively in that environment. Such individuals must be identified, and we must mentor them and provide the long term support that will allow them to grow professionally. We must also support the development of local health care infrastructure that can reach and help all who are in need.

The mission statement of the Global Campaign is: "To improve the acceptability, treatment, services and prevention of epilepsy worldwide." Its strategy includes two parallel and simultaneous tracks:

- To raise general awareness and understanding of epilepsy, for instance by organizing Regional Conferences on Public Health
- To support Departments of Health in identifying national needs and promoting education, training, treatment, services, research and prevention.

The current Global Campaign efforts are led by a Secretariat consisting of a member of the ILAE, a member from IBE, and a member from WHO. Because the

success of the Global Campaign is of paramount importance to both the Bureau and the League, the two respective Presidents, Mike Glynn and Nico Moshé, will lead the effort together with Dr Tarun Dua (representing the WHO). Ms Hanneke DeBoer will serve as the Coordinator for the Secretariat of the Global Campaign Against Epilepsy and will report directly to the respective Executives. Current activities include:

Demonstration projects: These projects are aimed at reducing the treatment gap and morbidity of people with epilepsy, using community-level interventions, training and educating health professionals, dispelling myths underlying stigma, identifying the potential for prevention, and developing models that integrate epilepsy control into the health systems of the participating countries. According to the Global Campaign action plan, two countries with different cultural and economic backgrounds will be selected in each WHO Region. If a country is not selected for a demonstration project, a national project can be developed.

Community Based Projects: These are initiatives generated by persons or organizations working in resource-poor countries. These projects are concerned with prevention or improvement of care and services, or with quality of life issues of people with epilepsy. The initiatives derive from knowledge of local needs obtained through direct exposure. These community-based projects are smaller and more limited in scope and duration than Demonstration Projects.

Projects on Legislation: People with epilepsy experience violations and restrictions of both their civil and human rights. Well-crafted legislation, based on internationally-accepted human rights standards, can prevent violations and discrimination; promote and protect human rights; enhance the autonomy and liberty of people with epilepsy; and improve equity in access to health care services and community integration. Additional projects may include the creation (in collaboration with WHO, governmental agents, and with ample support from our Commissions) of a diagnostic manual that can be used world wide; the development of guidelines with global impact that can be used by all our constituents; and collaborations within regions for the delivery of specialized services to persons with epilepsy.

Reorganization of the League's infrastructure: A key step in achieving our goal of global epilepsy care is the creation of a League infrastructure that will support our global efforts. The League has grown rapidly in size, diversity and complexity, but our operational side has not kept up with this growth. We need to develop electronic and administrative support systems designed to meet our goals. Sam Wiebe, our Secretary-General, has already begun to catalogue our activities and consolidate the various offices that handle League affairs. In this task he is working closely with Peter Berry, our Chief Staff Officer and Richard Holmes the Director, our International Director of Meetings. The changes in infrastructure will

undoubtedly require additional financial and human resources, strategic fund-raising, and a call for our members to volunteer their time to support our programs. Our Treasurer, Emilio Perucca, is working to create and then dispense the necessary resources so that the entire international epilepsy community benefits with greatest financial effectiveness and productivity. Indeed, the third goal of the Strategic Plan is to develop mechanisms whereby the ILAE shall ensure its ongoing organizational and financial viability. Several action points have been implemented, including the creation of a Finance Committee headed by Emilio.

Restructure the League's Educational agenda: During the past four years, the League, under Peter Wolf, developed an ambitious agenda to promote educational activities in all our regions. Learning from our past experiences, we plan to create effective educational programs geared at region-specific needs and, when possible, in various languages. Under the leadership of CT Tan, the Education Commission will coordinate our educational efforts as dictated by the Strategic Plan, and according to the needs of regional commissions and academies in conjunction with the topic-oriented commissions. Each commission will have a designated Education Officer who will work with the Education Commission to deliver our services in a cost-efficient fashion. There is a pressing need to develop an African Epilepsy Academy. This Academy will oversee all the educational initiatives in Africa, including Francophone, Lusophone and Anglophone projects.

We plan to develop a virtual repository of our educational materials accessible to all. Sharing of information will be enhanced by the delivery of programs through electronic means, or via more conventional methods such as summer schools or migratory courses. The Education Commission will develop specific curricula based on a 'needs assessment' campaign, geared at the educational level of the trainees, that will provide consistent messages for the delivery of care in regions with similar needs. Courses for professionals with limited knowledge of epilepsy (including nonneurologists and other health care providers) will be aimed at an appropriate entry level. Other courses will provide incremental knowledge as required, and some may offer opportunities for advanced training locally or abroad.

In conjunction with the Global Campaign, the Education Commission will play a key role in reducing the burden of epilepsy and facilitating the rehabilitation of people with epilepsy. Specialist training is needed on multiple levels to reach all those concerned with epilepsy management. Regarding medical practitioners, there is a need for the development of eligibility criteria for entry to training programs and accreditation of training centers, based on local needs. Since nurses and social workers can be important providers of primary care and liaison services at the community level, they too require specialized training. The League will develop a plan for training and support that will create the essential infra-

structure and health care networks for people with epilepsy. Current technology provides virtually immediate access to information and to consultation anywhere in the world; we must invest in these technologies that will help us support colleagues around the world.

Finally, the Commission will coordinate the efforts to identify, mentor, and develop the next generation of the League leaders.

Translational Research: Translational research is the process involved in moving discoveries in the laboratory to the clinical level, to develop new treatments for patients. Successful translational research involves researchers who recognize the potential clinical/treatment value of a new laboratory finding. Thus, to enhance translational research, we need to recruit researchers who are trained in the clinical sciences but who also have a strong background in basic science research. It is this group that will close the very real gap that now exists between the clinic and the laboratory. As we move forward, we must be sure that we have trained enough translational researchers to perform this important work.

One very important development that has helped epilepsy research move ahead so quickly in recent years has been the introduction of a number of animal models that have features in common with human epilepsies. Using such models, we can (for example) now study the effect of seizures on the brain, as well as examine how seizures and their consequences can be influenced by age and gender. The availability of these models will allow us to develop new epilepsy treatments. The epilepsy field is fortunate in the availability of such realistic animal models, which are helpful in predicting how a seizure – or a treatment – is likely to affect the human patient.

Translational research is a major focus of the ILAE's Neurobiology Commission, which has been charged to raise the visibility and demonstrate the importance of epilepsy research to the clinical community (as well as to basic scientists). The Neurobiology Commission of the ILAE is actively involved in developing plans to strengthen translational epilepsy research. Key to moving new epilepsy treatments forward is the education of clinicians in basic science and the basic scientists in clinical epilepsy. Both groups must actively interact. The ILAE will foster this interaction by designing symposia that include a focused and relevant basic science component in predominantly clinical programs, or a clinical component in a basic science program. One current program to bring these groups together is the Workshop on the Neurobiology of Epilepsy (WONOEP), which is held every two years in conjunction with the International ILAE Congress.

Translational research in developing countries will require an effective infrastructure that includes improved education as well as an augmentation of local resources. In this setting, it is important to emphasize research aiming at solving the problems of specific cau-

ses of epilepsy endemic to the respective regions (e.g. infections, perinatal injuries and head trauma). The League is planning programs to develop appropriate clinical and research skills in developing countries by training researchers and providing them with opportunities to carry out research in their countries. As another part of its efforts to achieve these goals, the ILAE is establishing collaborative efforts with other associations, such as the International Brain Research Organization (IBRO), the Academy of Sciences for the Developing World (TWAS), The Federation of European Neurosciences, the American Epilepsy Society, as well as foundations and state ministries to promote research and training in many resource poor countries.

Promotion of Epilepsia, the League's journal: Epilepsia is a world-recognized journal that helps disseminate our research advances. The Executive Committee is happy to announce that the two current editors, Phil Schwartzkroin and Simon Shorvon, have agreed to stay on as editors for the next four years. Together we are working to further enhance the journal, with on-line enhancements that will ensure the widest visibility, ample access to our members and corporate sponsors, the creation of country and region-specific 'digest' issues, and the development of volumes dedicated to specialized aspects of epileptology as 'daughter' journals under the banner of Epilepsia, our brand name.

New commissions: The engine that runs our League consists of our Commissions and Task Forces. To date, all regional commissions have been formed (www.ilae.org) and already working to develop their agendas for the next four years according to the Strategic Plan. We will soon develop a regional commission on African affairs. This is a region in which we must begin to address the myriad of local problems and needs. The positive experiences of the League through successes of the Commission of Asian and Oceanian Affairs and the Commission on Latin American Affairs will undoubtedly speed up this process of developing a Commission on African Affairs. In addition, we have begun to form plans to form additional chapters from all countries and territories world-wide.

The chairs and the members of the topic-oriented commissions are also in place. Each commission will include members responsible for specific tasks that are identified in the Strategic Plan. In addition to including the past-chairs to provide continuity, each commission will have a chair(s), a secretary, a treasurer, an education officer, an information officer, and a member/officer overseeing translational efforts. These officers will liaise with each other, and with the League's officers, on projects of common interest.

As part of our mission to enhance the delivery of care to our constituents, the Pediatric Commission has formed a partnership with Autism Speaks to establish a bridge of communication between Autism Speaks and the League in order to foster educational programs on autism spectrum disorders (ASD) and epilepsy, and to

encourage studies on issues common to (and of importance to) both ASD and epilepsy, such as classification/diagnosis, epidemiology, genetics, neurobiology/neuropathology, and new effective treatments. We anticipate that all our commission will develop similar intra- and inter-League projects.

A very special commission is the newly formed Past Presidents Commission. Chaired by Giuliano Avanzini, it is composed by our past Presidents. Their task is to assess the successes and the failures of their respective Presidencies, and to provide guidance to our Executive. By gaining access to the collective experience and memory of our past leaders, we hope to avoid the common trap of 'history repeating itself' so that we move efficiently forward towards our goals.

Another extremely important Task Force is the one commissioned to develop a Conflict of Interest Policy for our leaders in the Executive and on the Commissions and Task-Forces. It is chaired by our Past-President, Peter Wolf. The development of a clear and transparent policy is a priority for all of us as we may represent many interests in our professional lives.

Summary

Today's clinical and scientific achievements, combined with the possibility of rapid dissemination of information world-wide, offer the ILAE dazzling possibilities to advance the care of people with epilepsy. While we continue celebrating our Centennial (and the Bureau's Golden Jubilee in 2011), we will also modernize our global professional society. We will identify and attract the talented women and men from all parts of the globe who are willing to devote their clinical and research careers to help people with epilepsy. We also must reach out to other groups of health care personnel, including neuropsychiatrists, as we begin to study the various co-morbid conditions associated with the epilepsies. Indeed, it is interesting that many of the original 46 founding members of our League were psychiatrists.

It will take several years of dedicated effort on the part of our chapters and members, and the development of the necessary support structures, to create a world in which epilepsy is no longer a burden on anyone. Even in countries with established expertise, many patients do not make use of these resources because they do not know that they exist. In other countries, the expertise is overburdened or does not exist at all. This problem can be solved by focused efforts to identify areas that will benefit from the development of local care providers who understand the unique issues faced by the local population and can work effectively in that environment. We must support the development of local health care infrastructure that can reach, and help, all who are in need. And we must invest in mentoring our young generation of epilepsy care providers, and of-

fer them the long-term support that will allow them to grow professionally. As an international organization, ILAE strives to provide the necessary educational and mentoring opportunities, as well as the administrative infrastructure, that will allow gifted professionals to thrive. With our Strategic Plan, the ILAE is in the process of creating educational, clinical and research agendas, with benchmarks to measure progress and success. To achieve our goals, it is important that we work together 'from the bottom up,' taking into account the experiences from all geographic regions to create a world where epilepsy no longer limits anyone.

Acknowledgements: I gratefully acknowledge the advice and input I received from Ed Bertram, Hanneke de Boer, Gary Mathern, Emilio Perucca and Sam Wiebe in the preparation of the manuscript and Phil Schwartzkroin's editorial comments. Most importantly, I would like to thank the members of our League for their support. I confirm that I have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

Disclosure: The author has no conflicts of interest to declare.

Address for correspondence:

Solomon L. Moshé, MD
Albert Einstein College of Medicine
Kennedy 316
1410 Pelham Parkway South
Bronx, NY 10461, USA
Phone 001 718 4302447
Fax 001 718 430-8899
moshe@aecom.yu.edu



“Epilepsie | Epilessia”

Die erste DVD in der Reihe für Nicht-Fachleute kann ab sofort bei der Epilepsie-Liga bestellt werden. Sie enthält Porträts auf Deutsch, Französisch und Italienisch von Epilepsiebetroffenen sowie interessante Informationen über das Krankheitsbild, Untersuchungs- und Therapiemethoden. Ausserdem liegt in der Doppel-DVD-Hülle auch der in Kanada preisgekrönte Film „Par Surprise“ von Floriane Closuit in der französischen Originalfassung und schweizerdeutsch synchronisiert vor.

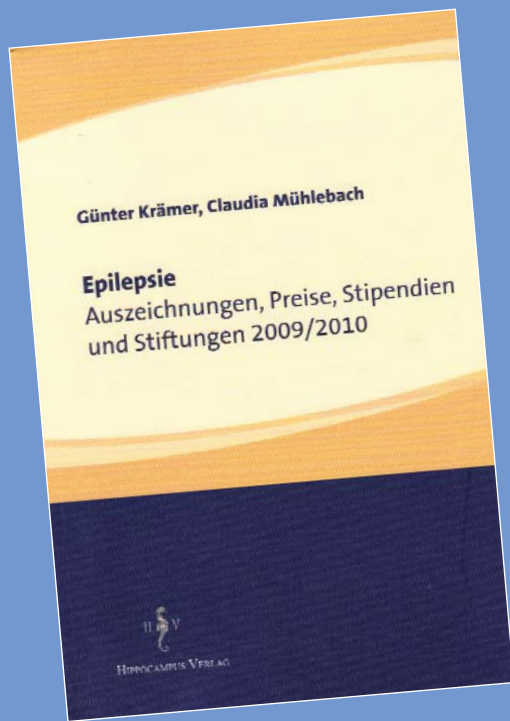
Le premier DVD de la série destinée à un public non spécialisé peut être commandé dès à présent à la Ligue contre l'Epilepsie. Il présente les portraits en allemand, français et italien de personnes atteintes d'épilepsie, ainsi que des informations sur les différentes expressions de la maladie, les méthodes d'investigation médicale et l'arsenal thérapeutique. La double pochette contient en outre le film de Floriane Closuit intitulé « Par Surprise ». Ce film proposé dans sa version originale française avec synchronisation en allemand a obtenu un prix au Canada.

Il primo DVD della serie destinato a un pubblico di non specialisti può essere ordinato da subito presso la Lega contro l'Epilessia. Contiene profili di persone colpite dall'epilessia in tedesco, francese e italiano, nonché interessanti informazioni sul quadro clinico, i metodi di analisi e terapia. Nella confezione del doppio DVD è allegato anche il film di Floriane Closuit, in lingua originale francese, doppiato in tedesco “Par Surprise”, premiato in Canada.



Bestellgutschein

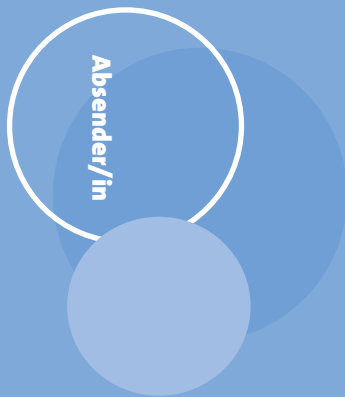
D	F	I	Senden Sie mir bitte:	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Flyer „Epilepsie im Alter“	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Flyer „Mann und Epilepsie“	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Flyer „Was ist Epilepsie“	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Flyer „Ursachen von Epilepsien“	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Flyer „Merkmale von Anfällen“	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Flyer „Häufige Anfallsformen bei Kindern“	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Flyer „Medikamentöse Behandlung“	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Flyer „Erste Hilfe bei Epilepsie“	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Flyer „Frau und Epilepsie“	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Flyer „Kinderwunsch und Epilepsie“	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Flyer „Reisen und Epilepsie“	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Programmheft Veranstaltungen der Epilepsie-Liga	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Flyer „Autofahren und Epilepsie“	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Flyer „Sport und Epilepsie“	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Flyer „Arbeit und Epilepsie“	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Fachzeitschrift „Epileptologie“	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	„Epilepsie News“	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Einzahlungsschein(e) zur Unterstützung der Epilepsie-Liga	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ratgeber für Legate	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ratgeber „Epilepsie und Versicherungen“	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DVD „Signs of Epileptic Seizures“	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DVD „Dissoziative Anfälle“	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DVD "Epilepsie Epilessia"	
Ich (wir) möchte(n):				
<input type="checkbox"/>	Einzelmittglied der Epilepsie-Liga werden und bezahle mindestens 50 Franken jährlich.			
<input type="checkbox"/>	Kollektivmitglied der Epilepsie-Liga werden und bezahlen mindestens 100 Franken jährlich.			



Epilepsie-Preise

Gerne machen wir Sie auf die Broschüre „Epilepsie. Auszeichnungen, Preise, Stipendien und Stiftungen 2009/2010“ von Günter Krämer und Claudia Mühlebach aufmerksam. Darin finden Sie alle Informationen (Termine, Bedingungen), die Sie für eine Bewerbung benötigen. Bitte weisen Sie mögliche Anwärter in Ihrem Umfeld auf die Broschüre hin. Diese können Sie auf www.epi.ch unter Publikationen herunterladen oder bei info@epi.ch bzw. der Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich, bestellen.

Name Vorname	
Strasse Nr.	
PLZ Ort	
Telefon	
eMail	



Bitte frankieren

Schweizerische Liga gegen Epilepsie

Seefeldstrasse 84
Postfach 1084
CH 8034 Zürich

Ausschreibung – Forschungsförderung

Förderung der wissenschaftlichen Forschung im Bereich der Epilepsie (vorwiegend Starthilfen) durch die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (Epilepsie-Liga)

Die Epilepsie-Liga unterstützt wissenschaftliche Projekte im Bereich der Epileptologie im Gesamtbetrag von

CHF 20'000.–

pro Jahr. Insbesondere soll die Erforschung von Ursachen und Behandlungen der Epilepsie gefördert werden.

Stipendien für Aus- oder Weiterbildung oder Auslandsaufenthalte werden nicht ausgerichtet. Hingegen können Reise- und Aufenthaltskosten (ohne Salär) für Kurzaufenthalte (maximal einige Wochen) finanziert werden, sofern sie dem Erlernen von Methoden dienen, welche im Rahmen eines unterstützten Projektes in der Schweiz eingesetzt werden.

Falls der Antragsteller/die Antragstellerin bereits anderswo Anträge für Unterstützung gestellt hat, ist offen zu legen, bei wem und mit welchem Ergebnis.

Termin für die Einreichung von Gesuchen: 31. März 2010

Formulare und Wegleitung für Gesuchstellende können angefordert werden bei:

**Schweizerische Liga gegen Epilepsie
Seefeldstrasse 84 | Postfach 1084
8034 Zürich
Tel. 043 488 67 77 | Fax 043 488 67 78
info@epi.ch**

Vorschau Epileptologie 1 | 2010

Idiopathische fokale Epilepsien

Idiopathische fokale Epilepsien – nicht nur Rolando-Epilepsie

Dr. med. Jens Teichler | Zürich

Aktueller Stand der genetischen Diagnostik bei BFE

Dr. med. Felicitas Becker, Dr. med. Yvonne Weber und Dr. med. Holger Lerche* | Ulm, *Tübingen*

ESES/CSWS: Definition und EEG-Diagnostik

Dr. med. Bigna Bölsterli | Zürich

Therapeutische Strategien bei idiopathisch fokalen Epilepsien

Dr. med. Oliver Maier | St. Gallen

Das Spektrum der Sprachprobleme: von der benignen fokalen Epilepsie mit zentrottemporalen Spikes bis zum Landau-Kleffner-Syndrom

Dr. med. Joel Fluss | Genf

Ausschreibung – Promotionspreis

Die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (Epilepsie-Liga) vergibt jährlich einen Preis in Höhe von

CHF 2'500.–

für die beste Dissertation auf dem Gebiet der Epileptologie.

Bewerbungen sind aus allen Fachbereichen und Berufsgruppen möglich und erwünscht, sowohl aus Grundlagen- als auch klinischen Fächern. Eine Altersbeschränkung erfolgt nicht.

Das Preisrichterkollegium setzt sich aus drei Vorstandsmitgliedern der Epilepsie-Liga zusammen, das bei Bedarf zusätzlich externe Gutachter hinzuziehen kann. Es trifft seine Entscheidung in geheimer Wahl.

Falls der Antragsteller/die Antragstellerin bereits anderswo Anträge für Unterstützung gestellt hat, ist offen zu legen, bei wem und mit welchem Ergebnis.

Die Preisverleihung erfolgt jeweils im darauf folgenden Jahr anlässlich der Jahrestagung oder Mitgliederversammlung der Epilepsie-Liga.

Bewerbungen sind **bis zum 31.12.09** an die **Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga** (Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich) einzureichen und müssen beinhalten: drei Exemplare der abgeschlossenen und beim Dekanat eingereichten Dissertation, drei Exemplare einer Stellungnahme des Doktorvaters (dabei kann es sich auch um das entsprechende Gutachten für die Dissertation handeln).



Fotos: Priska Ketterer

Aufmerksames Publikum

Vorübergehende Bewusstseinsstörungen oder Schwindel sind im Berufsalltag ein relativ häufiges Phänomen. Eine fachgerechte Einschätzung des Risikos am Arbeitsplatz unter Berücksichtigung der individuellen Problematik des Arbeitnehmers hilft Unfälle verhüten und Menschen mit eingeschränktem Leistungsvermögen integrieren. Das spart Kosten und verhindert Leiden.



Dr. Hans Peter Rast, Suva

An der Veranstaltung zum Tag der Epilepsie in Luzern vom 24. September über Aussetzer im Beruf, organisiert von der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie zusammen mit der Suva, zeigten Spezialisten für Arbeitsmedizin und Arbeitssicherheit, wie sich mit einfachen Massnahmen Unfälle vermeiden lassen. Dazu gehört laut Hanspeter Rösli, Maschineningenieur Suva, zum Beispiel die elektrisch überwachte Sicherheitsvorrichtung an industriellen Maschinen oder das so genannte Dreipunktesystem beim Ingangsetzen einer solchen Maschine. Ist ein Arbeitnehmer ab und zu schwindlig oder ist zu befürchten, dass er einen epileptischen Anfall erleiden könnte, darf er Arbeiten in über 2 m Höhe nicht ausführen. Auch Nachtschichten sollte er nicht übernehmen. Vom



Glückliche Preisträger

Umgang mit potenziell gefährlichen Maschinen sollte er dispensiert werden. So kann er weder sich selber, noch anderen Schaden zufügen. Grosse Risiken finden sich vor allem auf Baustellen.

Zwei Firmen ausgezeichnet

Hanspeter Rast, Arbeitsmediziner Suva, sowie die beiden Fachärzte, Günter Krämer, Medizinischer Direktor, Schweizerisches Epilepsie-Zentrum Zürich, und Martin Müller, Leitender Arzt Neurologie, Kantonsspital Luzern, waren sich darin einig, dass in der Regel epilepsiebetreffene Menschen, denen Fahrtauglichkeit attestiert wird, ohne Einschränkungen berufstätig sein können.

Für Betriebsanitäter ist es manchmal schwierig zu entscheiden, ob bei einem grossen epileptischen Anfall die Ambulanz gerufen werden muss oder nicht. Dauert der Anfall mit Bewusstseinsverlust mehr als fünf Minuten, handelt es sich klar um einen Notfall. Kommt der Betroffene vorher wieder zu sich, genügt es, bei ihm zu bleiben, bis er wieder voll ansprechbar ist. Nach dem Anfall braucht er Ruhe. Bei kleineren, nur kurz dauernden Aussetzern, Absenzen genannt, kann die Arbeit sofort wieder aufgenommen werden.

Anlässlich der Veranstaltung wurden die beiden Firmen Landmaschinenstation Eglisau und SR Technics Switzerland AG dafür ausgezeichnet, dass sie seit Jahren einen Menschen mit Epilepsie beschäftigen. Der Preis wurde von Eisai Pharma AG gestiftet.

Im Spital kann es sehr langweilig werden.
Unterschätzen Sie nie die Gefahren am Arbeitsplatz.



Unfälle sind keine Zufälle. Oft werden die Gefahren am Arbeitsplatz unterschätzt. Oder die eigenen Fähigkeiten überschätzt. Seien Sie vorsichtig. Detaillierte Informationen erhalten Sie auf www.suvapro.ch.

suvapro
Sicher arbeiten

Kahn-Preis Epileptologie

Zur Unterstützung wissenschaftlicher Arbeiten von jüngeren Forschenden aus dem gesamten Gebiet der Epileptologie stellt die Jubiläumsstiftung der Bank Hugo Kahn für Epilepsieforschung einen Betrag von

bis zu 10'000 Franken

zur Verfügung. Der 1998 initiierte Preis kann sowohl zur Anerkennung bereits abgeschlossener Arbeiten als auch zur Unterstützung laufender Erfolg versprechender Projekte aus klinischen oder theoretischen Fachgebieten eingesetzt werden. Das Höchstalter für Gesuchstellende beträgt 45 Jahre.

Einzureichen bis: Ende Mai 2010.

Bewerbungen und Vorschläge sind **bis Ende Mai 2010** unter Beifügung der entsprechenden Unterlagen in dreifacher Ausfertigung einzureichen an:

Schweizerische Liga gegen Epilepsie

Dr. med. Günter Krämer, Präsident

Postfach 1084

Seefeldstrasse 84

CH 8034 Zürich

Tel. 0041 43 488 67 77

Fax 0041 43 488 67 78

info@epi.ch

Preisrichterkollegium: Dr. med. Günter Krämer, Zürich (Vorsitz), Prof. Dr. med. Paul-André Despland, Lausanne, und Prof. Dr. med. Theodor Landis, Genève.

Prix Kahn de l'Épileptologie

Pour soutenir les jeunes chercheurs dans leurs travaux sur tous les domaines de l'épileptologie, la Fondation érigée par la Banque Hugo Kahn met à la disposition de la recherche sur l'épileptologie un montant

jusqu'à 10'000 francs.

Le prix créé en 1998 peut récompenser des travaux déjà achevés ou venir en aide aux projets prometteurs en cours dans des domaines spécialisés cliniques ou théoriques. La limite d'âge des candidats pouvant postuler a été fixée à 45 ans.

A soumettre jusqu'à: fin mai 2010.

Les candidatures et les propositions de candidats accompagnées d'un dossier en trois exemplaires sont à soumettre **jusqu'à fin mai 2010** à :

Ligue Suisse contre l'Épilepsie

Dr. Günter Krämer, Président

Case postale 1084

Seefeldstrasse 84

CH 8034 Zurich

Tél. 0041 43 488 67 77

Fax 0041 43 488 67 78

info@epi.ch

Collège des juges: Dr. Günter Krämer, Zurich (présidence), Prof. Dr. Paul-André Despland, Lausanne, et Prof. Dr. Theodor Landis, Genève.

Kahn Prize for Epileptology

To support the work of young researchers in their work in all areas of epileptology, the Foundation set up by the Banque Hugo Kahn has made the sum of

up to 10,000 Swiss francs

available to epileptology research. The prize, created in 1998, can pay for work already done or can help promising projects currently under way in specialist clinical or theoretical areas. The age limit for candidates wishing to apply is 45.

To be submitted by: the end of May 2010.

Candidates and applications from candidates accompanied by three copies of their file should be submitted **by the end of May 2010** to:

Swiss League Against Epilepsy

Dr. Günter Krämer, Chairman

P.O. Box 1084

Seefeldstrasse 84

CH 8034 Zurich

Tel. 0041 43 488 67 77

Fax 0041 43 488 67 78

info@epi.ch

Panel of Judges: Dr. Günter Krämer, Zurich (chairman), Prof. Dr. Paul-André Despland, Lausanne, and Prof. Dr. Theodor Landis, Geneva.

Alfred-Hauptmann-Preis

Dieser Preis ist nach dem deutschen Neurologen und Psychiater Alfred Hauptmann (1881 – 1948) benannt. Er hatte u.a. schon 1912 – noch als Assistenzarzt – erstmals auf die antiepileptische Wirkung von Phenobarbital aufmerksam gemacht. 1935 wurde er aufgrund seiner jüdischen Abstammung von den Nationalsozialisten aus dem Dienst als Direktor der Psychiatrischen und Nervenkl. der Universität Halle/Saale entfernt und musste in die USA emigrieren.

Der Preis wurde von 1980 bis 2008 in der Regel alle zwei Jahre durch das Epilepsie-Kuratorium e.V. vergeben, ab 2009 ist es ein gemeinsamer Preis der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie, der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie und der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie mit Vergabe auf den alle zwei Jahre stattfindenden gemeinsamen Tagungen.

Ausgezeichnet wird die beste wissenschaftliche Arbeit aus dem deutschsprachigen Raum auf dem Gebiet der experimentellen und klinischen Epileptologie aus den beiden letzten, der Verleihung vorangegangenen Jahren.

Arbeiten werden besonders aus den Fachgebieten Neurologie, Pädiatrie, Psychiatrie, klinische Pharmakologie, Neurophysiologie und Neurobiologie erwartet.

Die ausgezeichneten Personen erhalten eine Urkunde. Darüber hinaus ist der Preis mit

10'000 Euro

dotiert. Das Preisgeld wird ab 2009 von der Firma UCB GmbH (Deutschland), Monheim, zur Verfügung gestellt. Es können mehrere Einzelpersonen oder Arbeitsgruppen ausgezeichnet werden.

Die Arbeiten sind in vierfacher Ausführung bis zum

31.12.2010

an den Vorsitzenden des Kollegiums zu senden:

**Herrn Dr. med. Günter Krämer
Medizinischer Direktor
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum
Bleulerstrasse 60
CH 8008 Zürich**

Es können sowohl unveröffentlichte als auch publizierte Arbeiten eingereicht werden. Bei der Einreichung ist mitzuteilen, ob und wo die Arbeit zum ersten Mal veröffentlicht wurde. Die Arbeiten sollen in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein. Dem Kollegium können auch Arbeiten zur Preisvergabe vorgeschlagen werden.

Preisrichterkollegium: Dr. med. Günter Krämer (Vorsitzender), Schweizerisches Epilepsie-Zentrum Zürich, Prof. Dr. med. Rudolf Korinthenberg, Universitätskinderklinik Freiburg, Prof. Dr. med. Wolfgang Löscher, Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie, Hannover, Univ.-Doz. Dr. med. Eugen Trinka, Neurologische Universitätsklinik, Innsbruck.

Vergünstigung für Epilepsie-Liga-Mitglieder

Neue Abonnemente oder die Erneuerung eines bereits bestehenden Abonnements der Zeitschriften

- Epilepsia
- Epilepsy & Behavior
- Epilepsy Research
- Epileptic Disorders
- Epilepsies

sind für Mitglieder der Epilepsie-Liga günstiger. Erkundigen Sie sich direkt bei subscriptions@ilae.org. Das Formular für die Erneuerung eines Abonnements finden Sie auf der ILAE-Website www.ilae-epilepsy.org unter renewal page.

von Ritva A. Sälke-Kellermann
erschienen in „Schriften über Epilepsie, Band IV“,
1. Auflage 2009,
herausgegeben von der Stiftung Michael

Wichtige Informationen zur Epilepsie an Lehrer zu transferieren, ist im Alltag ein durchaus schwieriges Unterfangen. Ritva A. Sälke-Kellermann hat diesen Versuch in Schriftform unternommen – herausgekommen ist ein Buch von knapp 150 Seiten. Darin werden sehr akribisch die unterschiedlichen Aspekte und Fragestellungen einer Epilepsie im Schulkindalter aufgeführt. Es gibt EEG-Beispiele und auch einzelne MRT-Bilder. Sicher ist dieses Buch im Alltag eine grosse Hilfe für die Personen, die sich erstmals mit dem Thema Epilepsie bei Schulkindern beschäftigen wollen/müssen, also auch für Erzieher, Eltern und Ärzte.

Die Einleitung zeigt sehr beispielhaft, wie epileptische Anfälle im Alltag aussehen können. In einer Art Geschichte, die man sicher auch anderen Kindern aus der Klasse vorlesen kann, werden verschiedene Anfallstypen von betroffenen Kindern beschrieben. Auch dies ist sehr anschaulich.

Im Folgenden werden die beiden Hauptgruppen fokaler und generalisierter Anfälle erläutert. Im Weiteren werden sehr ausführlich verschiedene Epilepsiesyndrome aufgeführt. Dies ist sicher auch für Eltern oder junge Kollegen nützlich, die sich im Bereich der Epileptologie noch nicht so gut auskennen.

Wenn Ritva A. Sälke-Kellermann schreibt, dass „der Arzt wie ein Detektiv arbeiten muss“, ist dies ein sehr schöner Vergleich und trifft voll und ganz die Alltagsproblematik. Auch die Beschreibung des richtigen Verhaltens bei einem epileptischen Anfall ist sehr pragmatisch und für Betroffene bzw. Bezugspersonen eminent wichtig.

Bei der Aufführung verschiedener medikamentöser Therapien bzw. der zur Verfügung stehenden Medikamente, habe ich mich gefragt, ob dies vielleicht etwas zu detailliert ist und beim unerfahrenen Leser auch zur Verwirrung führen kann. Andererseits entspricht dieses Buch damit einer Art Nachschlagewerk.

An einzelnen Stellen stimme ich bzgl. der medikamentösen Therapie mit der Autorin nicht voll überein. Aber über medikamentöse Strategien gibt es häufig divergierende Meinungen, gerade unter Ärzten.

Im letzten Drittel des Buches werden viele Begleit-aspekte der Epilepsie im Alltag angesprochen. Neben nichtmedikamentösen Behandlungsmöglichkeiten, wie Ketogene Diät und Vagusnerv-Stimulation, finden auch nichtmedizinisch begründete Methoden ihren Platz. Dies ist in der Praxis ein wichtiger Aspekt, da viele Eltern, gerade bei therapieschwierigen Epilepsien ihrer Kinder, verzweifelt nach Hilfe suchen und damit manchmal auch Scharlatanen „auf den Leim gehen“.

Ritva A. Sälke-Kellermann hat in ihrem Buch alltagsrelevante Fragen „um die Epilepsie herum“, die von Eltern immer wieder gestellt werden, Frage für Frage aufgeführt und auch beantwortet. Dies ist ein Teil des Buches, der mir besonders gut gefällt. Viele Lehrer oder auch Eltern werden sich in diesen Fragen wieder finden. Dieser Teil des Buches hilft sicher auch noch relativ unerfahrenen Kollegen, Eltern die richtigen Antworten zu geben.

Angesichts des sehr umfangreichen Themas der Epilepsie bei Schulkindern ist das Buch von Ritva A. Sälke-Kellermann eine gelungene Zusammenfassung wichtiger alltagspraktischer und medizinischer Aspekte. Wer es gelesen hat, weiss deutlich mehr und hat schon Antworten auf viele Fragen gefunden. Ich würde mir wünschen, dass es viele Lehrer von epilepsiekranken Kindern lesen und ihr Wissen dann auch im Alltag umsetzen. Dies wäre für unsere Patienten eine grosse Erleichterung. Aber sicher ist dieses Buch auch manchem Kollegen und vielen Eltern eine gute Hilfestellung im Alltag.

Bethel, den 14.10.2009

Dr. med. Elisabeth Korn-Merker



Photos: Priska Kätterer

Un public intéressé

La sécurité au travail

Les absences furtives et les vertiges passagers surviennent assez fréquemment au travail. C'est aux spécialistes qu'il appartient d'évaluer les risques pour une personne donnée et son problème particulier afin de prévenir les accidents et de faciliter l'intégration des personnes à la capacité de performance déficitaire. On évitera ainsi les coûts et les souffrances inutiles.

Dans le cadre d'un récent séminaire sur les brèves perturbations de la conscience au travail organisé par la Ligue contre l'Epilepsie en collaboration avec le bpa, des spécialistes de la médecine du travail et de la sécurité au travail ont évoqué quelques mesures simples permettant d'éviter les accidents. Parmi ces mesures, Hanspeter Röösl, ingénieur machines bpa, a cité à titre d'exemples le dispositif de sécurité à surveillance électronique sur les machines industrielles ou le dénommé système à trois points pour la mise en marche de telles machines. Un travailleur sujet aux vertiges ou susceptible d'être victime d'une crise d'épilepsie ne devra pas effectuer des travaux à plus de 2 m du sol. Le travail de nuit est également à proscrire. Et puis, on le dispensera du maniement de machines potentiellement dangereuses pour qu'il ne constitue pas un risque pour lui-même ou pour les autres. C'est sur les chantiers que les risques guettent tout particulièrement.

Deux entreprises distinguées

Hanspeter Rast, médecin du travail à la Suva et les deux médecins spécialisés Günter Krämer, directeur



Les représentants des entreprises honorées

médical du Centre suisse d'épilepsie à Zurich et Martin Müller, médecin chef du Service de neurologie à

l'hôpital cantonal de Lucerne sont formels : lorsqu'une personne atteinte d'épilepsie est jugée apte à conduire, rien ne s'oppose généralement à une activité professionnelle tout à fait normale.



Dr. Hans Peter Rast, bpa

tous ses esprits. La personne qui sort d'une crise a besoin de repos. Si l'incident a été très bref, on parle d'absence et non de crise et la personne concernée peut immédiatement reprendre son travail.

Deux entreprises ont été honorées dans le cadre de la manifestation : il s'agit des sociétés Landmaschinenstation Eglisau et SR Technics Switzerland SA qui emploient toutes deux depuis des années une personne atteinte d'épilepsie. Le prix qui leur a été remis a été fondé par la société Eisai Pharma SA.

Mise au concours – Soutien de la recherche

Promotion de la recherche scientifique dans le domaine de l'épilepsie (surtout sous forme d'aide initiale) par la Ligue Suisse contre l'Epilepsie (Ligue contre l'Epilepsie)

La Ligue contre l'Epilepsie soutient les projets scientifiques dans le domaine de l'épileptologie par un montant total de

CHF 20'000.—

par an, la priorité étant accordée aux projets cherchant à élucider les causes et à mettre au point des traitements de l'épilepsie.

Aucune bourse ne sera octroyée pour la formation de base ou continue ou pour des séjours à l'étranger. En revanche, la prise en charge de frais de voyage et de séjour (sans salaire) est possible pour les séjours de courte durée (quelques semaines au maximum) lorsque ces séjours servent à apprendre des méthodes appliquées dans le cadre d'un projet bénéficiant de soutien en Suisse.

Si le requérant a déjà fait une demande de soutien ailleurs, il faut nous en informer en spécifiant où et avec quel résultat.

Délai de remise des demandes : 31 mars 2010

Les formulaires, ainsi que le guide pour les candidats peuvent être demandés à l'adresse suivante :

Ligue Suisse contre l'Epilepsie
Seefeldstrasse 84
Case postale 1084
8034 Zurich
Tél. 043 488 67 77
Fax 043 488 67 78
info@epi.ch

Mise au concours – Prix de promotion

La Ligue Suisse contre l'Epilepsie (Ligue contre l'Epilepsie) décerne chaque année un prix d'un montant de

CHF 2'500.—

pour la meilleure dissertation dans le domaine de l'épileptologie.

Tous les domaines spécialisés et tous les groupes professionnels couvrant les disciplines fondamentales ou cliniques sont invités à soumettre leur candidature. Aucune limite d'âge n'a été fixée.

Le jury décernant le prix se compose de trois membres du comité directeur de la Ligue contre l'Epilepsie. Il peut être complété au besoin par des experts externes. La décision est prise par vote secret.

Si le requérant a déjà fait une demande de soutien ailleurs, il faut nous en informer en spécifiant où et avec quel résultat.

Le prix est toujours décerné l'année suivante dans le cadre de l'assemblée annuelle ou générale de la Ligue contre l'Epilepsie.

Les dossiers de candidature doivent parvenir au **Secrétariat de la Ligue contre l'Epilepsie** (Seefeldstrasse 84, case postale 1084, 8034 Zurich) **jusqu'au 31.12.2009** et comporter les pièces suivantes :

- trois exemplaires de la dissertation achevée et remise au décanat,
- trois exemplaires d'une prise de position du directeur de thèse (il peut par exemple s'agir de l'expertise concernant la dissertation).

2010

13.-15.1.2010 | Luxor, Ägypten
The Luxor International Symposium on Epilepsy and Movement Disorders

Information: Mr. Mohammad Elkhoully,
Archetype Event Management Co.,
Tel. 002 / 010 / 1623081,
e-mail: melkhoully@archetype-eg.com,
www.neuroluxor2010.com

28.1.2010 | Lavigny
2ème colloque d'épileptologie romand : absences
Information : gfoletti@ilavigny.ch

4.-6.3.2010 | Dubai, Saudiarabien
2nd East Mediterranean Epilepsy Congress
Information: IBE/ILAE Congress Secretariat,
7 Priory Hall, Stillorgan, Dublin 18, Ireland,
Phone 0353 / 1 / 2056720,
Fax 0353 / 1 / 2056156,
www.epilepsydubai2010.org

17.-20.3.2010 | Prag, Tschechien
1st International Congress on Epilepsy, Brain and Mind
Information: Marcela Rajtorova, Project Manager,
GUARANT International spol. s r.o, Opletalova 22,
Praha 1, Czech Republic,
Tel. 00420 / 284 / 001444,
Fax 00420 / 284 / 001448,
e-mail: rajtorova@guarant.cz,
epilepsy2010@guarant.cz

18.-20.3.2010 | Halle (Saale), Deutschland
54. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung (DGKN)
Information: Justus Appelt, Conventus
Congressmanagement & Marketing GmbH,
Markt 8, 07743 Jena, Deutschland,
Tel. 0049 / 3641 / 3533225,
Fax 0049 / 3641 / 353321,
e-mail: dgsm@conventus.de, www.conventus.de

26.-28.3.2010 | Taipei, Taiwan
International Symposium on Epilepsy in Neurometabolic Diseases (ISENMD) anlässlich des 13th Annual Meeting of the Infantile Seizure Society (ISS)
Information: isenmd2010@knaintl.com.tw,
www.isenmd2010taipei.org

10.4.2010 | Zürich
Epilepsie-Symposium
Information: www.swissepi.ch

10.-17.4.2010 | Toronto, ON, Canada
62th Annual Meeting of the American Academy of Neurology
Information: American Academy of Neurology, 1080
Montreal Avenue, St. Paul, MN 55116, USA,
Tel. 001 / 651 / 6952717,
Fax 001 / 651 / 6952791,
e-mail: memberservice@aan.com, www.aan.com

25.-29.4.2010 | Eilat, Israel
10th Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs (Eilat X)
Information: 10th Eilat Conference on New
Antiepileptic Drugs, PO Box 29041,
Tel Aviv 61290, Israel, Tel. 00972 / 3 / 5175150,
Fax 00972 / 3 / 5175155,
e-mail: eilatx@targetconf.com,
www.eilat-aeds.com

28.4.-1.5.2010 | Wiesbaden
49. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie e.V.
Information: Congrex Deutschland GmbH,
Hauptstrasse 18, 79576 Weil am Rhein, Deutschland,
Tel. 0049 641 / 9943481,
Fax 0049 641 / 9943489,
e-mail: weil@congrex.com,
www.congrex.de

2.-7.5.2010 | Kairo, Ägypten
International Child Neurology congress (ICNC)
Information: <http://www.icnc2010.com/contact.htm>

20.5.2010 | Bern, 17.00 Uhr
131. EEG-Kolloquium
Information: marilena.mazzamuto@insel.ch

21.5.2010 | Bern, 20.00 Uhr
Laienveranstaltung über Epilepsie
Information: marilena.mazzamuto@insel.ch

2.-5.6.2010 | Basel
First Congress Swiss Federation of Clinical Neuro-Societies (SFCNS)
Information: www.imk.ch/sfcns2010

6.-11.6.2010 | Granavollen, Norwegen
4th Baltic Sea Summer School on Epilepsy
Information: Petra Novotny, EUREPA,
petra@epilepsy-academy.org,
www.epilepsy-academy.org

19.-23.6.2010 | Berlin
20th Meeting of the European Neurological Society (ENS)
Information: ENS 2010, c/o Congrex Switzerland Ltd.,
Association House, PO Box, 4002 Basel,
Tel. 0041 / 61 / 6867711,
Fax 0041 / 61 / 6867788,
e-mail: basel@congrex.com,
www.akm.ch/ens2010

27.6.-1.7.2010 | Rhodos, Griechenland
9th European Congress on Epileptology
Information: ILAE Congress Secretariat,
7 Priory Hall, Stillorgan, Dublin 18, Ireland,
Tel. 00353 / 1 / 2056720,
Fax 00353 / 1 / 2056156,
e-mail: Rhodes@epilepsycongress.org
www.epilepsyrhodos2010.org

June 2010 | Cleveland, USA
3rd International Epilepsy Colloquium Higher Cortical Function in the Epilepsies
Information: Fax 076 / 2178714,
www.international-epilepsy-colloquium.com,
www.neurologie.med.uni-marburg.de,
www.munich-epi.de

1.-4.8.2010 | Cartagena, Kolumbien
6th Latin American Congress on Epilepsy
Information: www.epilepsiacartagena2010.org

15.-22.8.2010 | Serock, Polen
4th Migrating Course on Epilepsy
Information: Petra Novotny, EUREPA,
petra@epilepsy-academy.org,
www.epilepsy-academy.org

19.8.2010 | Basel, 14.15 Uhr
Fachveranstaltung der Epilepsie-Liga
Information: Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84,
Postfach 1084, 8034 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

19.8.2010 | Basel, 18.30 Uhr
Publikumsveranstaltung der Epilepsie-Liga
Information: Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84,
Postfach 1084, 8034 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

25.-27.8.2010 | Porto, Portugal
12th European Conference on Epilepsy and Society
Information: IBE/ILAE Congress Secretariat,
7 Priory Hall, Stillorgan, Dublin 18, Ireland,
Phone 0353 / 1 / 2056720,
Fax 0353 / 1 / 2056156,
www.epilepsyandsociety.org

21.-25.9.2010 | Mannheim, Deutschland
83. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) mit Fortbildungsakademie
Information: Congrex Deutschland GmbH,
Hauptstrasse 18, 79576 Weil am Rhein, Deutschland,
Tel. 0049 / 7621 / 9833-0,
Fax 0049 / 7621 / 78714,
e-mail: akmweil@akmcongress.com,
www.cme-akm.de

25.-28.9.2010 | Genf
14th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS)
Information: Kenes International,
1-3 rue de Chantepoulet, PO Box 1726,
CH-1211 Genf 1,
Tel. 0041 / 22 / 9080488,
Fax 0041 / 22 / 7322850,
e-mail: efns2010@kenes.com,
headoffice@efns.org,
www.efns.org/efns2010

30.9.2010 | Aarau
Tag der Epilepsie: Emotionen
Information: Epilepsie-Liga,
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail : info@epi.ch,
www.epi.ch

7.10.2010 | Lausanne, 16.00 h

Manifestation de formation de la Ligue contre l'Epilepsie

Information : Ligue Suisse contre l'Epilepsie,
Seefeldstrasse 84, Case postale 1084,
8034 Zurich,
Tél. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail : info@epi.ch
www.epi.ch

7.10.2010 | Lausanne, 18.30 h

Manifestation publique de la Ligue contre l'Epilepsie

Information : Ligue Suisse contre l'Epilepsie,
Seefeldstrasse 84, Case postale 1084,
8034 Zurich,
Tél. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail : info@epi.ch, www.epi.ch

7.-9.10.2010 | Schweiz

16. Tagung des Deutsch-Österreichisch-Schweizer Arbeitskreises für Epilepsie

Information: Prof. Dr. med. Margitta Seeck,
HUG, Dép. des Neurosciences, Clinique de Neurologie,
Rue Micheli-du-Crest 24, 1211 Genève 14,
Tél. 0041 / 22 / 3728347,
Fax 0041 / 22 / 3728332,
margitta.seeck@hcuge.ch

12.-15.10.2010 | San Francisco, USA

Annual Meeting of the American Neurology Association (ANA)

Information: American Neurological Association,
5841 Cedar Lake Road,
Suite 204, Minneapolis,
MN 55416, USA,
Tel. 001 / 952 / 5456284,
Fax 001 / 952 / 5456073,
e-mail: ana@llmsi.com

21.-24.10.2010 | Melbourne, Australien

8th Asian & Oceanian Epilepsy Congress

Information: IBE/ILAE Congress Secretariat,
7 Priory Hall, Stillorgan, Dublin 18, Ireland,
Phone 0353 / 1 / 2056720,
Fax 0353 / 1 / 2056156,
e-mail: melbourne@epilepsycongress.org

12.11.2010 | Bern, 20.00 Uhr

Laienveranstaltung über Epilepsie

Information: marilena.mazzamuto@insel.ch

13.11.2010 | Zürich, 10.00 Uhr

Patiententag: Untersuchungsmethoden

Information: Epilepsie-Liga,
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084,
8034 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch
www.epi.ch



VERDIENST VERTRAUEN
MÉRITE CONFIANCE
MERITA FIDUCIA

Impressum

Herausgeber | Administration | Schlussredaktion

Schweizerische Liga gegen Epilepsie
Margret Becker, lic. phil. I
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084,
CH-8034 Zürich
Tel. 0041 43 488 67 79
Fax 0041 43 488 67 78
becker@epi.ch

Konzeption | Gestaltung | Reinzeichnung

screenblue mediendesign | Birgit Depping
Schäferkampsallee 39, D-20357 Hamburg
bd@screenblue.de, www.screenblue.de

Belichtung | Druck

J.C.C. Bruns Betriebs GmbH
D-32423 Minden, www.jccbruns.de

Auflage

1.750 Exemplare

Versand

Eingliederungs- und Dauerwerkstätte
des Schweiz. Epilepsie-Zentrums
Bleulerstrasse 72, 8008 Zürich

Achermann P
EEG Analysis Applied to Sleep
28 – 33

Baltariu G, Sforza E et Foletti GB
L'évolution à long terme des encéphalopathies
épileptiques
190 – 199

Beaumanoir A voir Foletti GB
158 – 162

Dierks T und Müller T
EEG- und EP-Befunde bei psychiatrischen Störungen
21 – 27

Donati F
EEG im Kindesalter: Besonderheiten, Fakten und
unnötige Indikationen
3 – 10

Finetti C
Sprachstörung und Epilepsie im Kindesalter
200 – 208

Foletti GB
IGE : Pronostic après l'adolescence : Thérapie à vie ou
un arrêt est-il possible ?
137 – 141

Foletti GB et Beaumanoir A
Notes à propos de l'histoire du concept d'encéphalopa-
thie épileptique
158 – 162

Foletti GB voir Baltariu G
190 – 199

Gomez N et Thomas P
Pseudo-états de mal épileptiques psychogènes
78 – 83

Grouiller F, Spinelli L, Seeck M et Michel C
Electroencéphalographie et IRM fonctionnelle simul-
tanées pour l'épilepsie
11 – 20

Helbig I see Huber KM
112 – 120

Holtkamp M
Pathophysiology of Status Epilepticus
59 – 64

Huber KM, von Spiczak S, Helbig I and Stephani U
Genetics of the Idiopathic Generalized Epilepsies
112 – 120

Huber R
Functional Aspects of the Sleep EEG
34 – 41

Jokeit H siehe Obrist C
142 – 148

Kaminska A
Encéphalopathies épileptiques : quelques hypothèses
physiopathologiques
174 – 180

Kaplan P
Prognosis of Status Epilepticus
90 – 93

Kluger G siehe Lotte J
131 – 136

Korey SR see Moshé SL
209 – 215

Korff CM
Passé, présent et futur des épilepsies généralisées idio-
pathiques dans la classification internationale
106 – 111

- Korff CM
Encéphalopathies épileptiques : les tableaux électrocliniques de l'enfance
163 – 173
- Lebon S et Roulet-Perez E
Epilepsie généralisée idiopathique ou épilepsie symptomatique ?
Similitudes et pièges
121 – 130
- Lebon S et Roulet-Perez E
Traitements des encéphalopathies épileptiques : revue et actualités
181 – 189
- Logroscino G
Epidemiology of Status Epilepticus
54 – 58
- Lotte J und Kluger G
Antiepileptika bei Dravet-Syndrom: Erfahrungen bei 32 Patienten mit SCN1A-Mutation
131 – 136
- Michel C voir Grouiller F
11 – 20
- Moshé SL, Korey SR and Purpura DP
The International League Against Epilepsy at the Threshold of its Second Century: Challenges and Opportunities
209 – 215
- Obrist C und Jokeit H
Neuropsychologische Aspekte der juvenilen myoklonischen Epilepsie
142 – 148
- Purpura DP see Moshé SL
209 - 215
- Rossetti AO
Treatment of Status Epilepticus
84 – 89
- Roulet-Perez E voir Lebon S
121 – 130
- Roulet-Perez E voir Lebon S
181 – 189
- Rüegg S
Classification of Nonconvulsive Status Epilepticus (NCSE)
65 – 77
- Seeck M voir Grouiller F
11 – 20
- Sforza E voir Baltariu G
190 – 199
- Spinelli L voir Grouiller F
11 – 20
- Stephani U voir Huber KM
112 – 120
- Thomas P voir Gomez N
78 – 83
- Von Spiczak S voir Huber KM
112 – 120

Nummer 1 – März 2009

Editorial	1 – 2
EEG im Kindesalter : Besonderheiten, Fakten und unnötige Indikationen <i>Filippo Donati</i>	3 – 10
Electroencéphalographie et IRM fonctionnelle simultanées pour l'épilepsie <i>Frédéric Grouiller, Laurent Spinelli, Margitta Seeck et Christoph Michel</i>	11 – 20
EEG- und EP-Befunde bei psychiatrischen Störungen <i>Thomas Dierks und Thomas Müller</i>	21 – 27
EEG Analysis Applied to Sleep <i>Peter Achermann</i>	28 – 33
Functional Aspects of the Sleep EEG <i>Reto Huber</i>	34 – 41
Epilepsie-Liga-Mitteilungen / Informations de la Ligue contre l'Epilepsie	42 – 48
Kongresskalender	49 – 52

Nummer 2 – Juni 2009

Editorial	53
Epidemiology of Status Epilepticus <i>Giancarlo Logroscino</i>	54 – 58
Pathophysiology of Status Epilepticus <i>Martin Holtkamp</i>	59 – 64
Classification of Nonconvulsive Status Epilepticus (NCSE) <i>Stephan Rüegg</i>	65 – 77
Pseudo-états de mal épileptiques psychogènes <i>Nicolas Gomez et Pierre Thomas</i>	78 – 83
Treatment of Status Epilepticus <i>Andrea O. Rossetti</i>	84 – 89
Prognosis of Status Epilepticus <i>Peter Kaplan</i>	90 – 93
Epilepsie-Liga-Mitteilungen / Informations de la Ligue contre l'Epilepsie	94 – 101
Kongresskalender	102 – 104

Nummer 3 – September 2009

Editorial	105
Passé, présent et futur des épilepsies généralisées idiopathiques dans la classification internationale <i>Christian M. Korff</i>	106 – 111
Genetics of the Idiopathic Generalized Epilepsies <i>Kristina M. Huber, Sarah von Spiczak, Ingo Helbig and Ulrich Stephani</i>	112 – 120
Epilepsie généralisée idiopathique ou épilepsie symptomatique ? Similitudes et pièges <i>Sébastien Lebon et Eliane Roulet-Perez</i>	121 – 130
Antiepileptika bei Dravet-Syndrom: Erfahrungen bei 32 Patienten mit SCN1A-Mutation <i>Jan Lotte und Gerhard Kluger</i>	131 – 136
IGE : Pronostic après l'adolescence : Thérapie à vie ou un arrêt est-il possible ? <i>Giovanni B. Foletti</i>	137 – 141
Neuropsychologische Aspekte der juvenilen myoklonischen Epilepsie <i>Chantal Obrist und Henric Jokeit</i>	142 – 148
Epilepsie-Liga-Mitteilungen Informations de la Ligue Suisse contre l'Épilepsie	149 – 154
Kongresskalender	155 – 156

Nummer 4 – Dezember 2009

Editorial	157
Notes à propos de l'histoire du concept d'encéphalopathie épileptique <i>Giovanni B. Foletti et Anne Beaumanoir</i>	158 – 162
Encéphalopathies épileptiques : les tableaux électrocliniques de l'enfance <i>Christian M. Korff</i>	163 – 173
Encéphalopathies épileptiques : quelques hypothèses physiopathologiques <i>Anna Kaminska</i>	174 – 180
Traitements des encéphalopathies épileptiques : revue et actualités <i>Sébastien Lebon et Eliane Roulet-Perez</i>	181 – 189
L'évolution à long terme des encéphalopathies épileptiques <i>Gabriel Baltariu, Emilia Sforza et Giovanni B. Foletti</i>	190 – 199
Sprachstörung und Epilepsie im Kindesalter <i>Claudio Finetti</i>	200 – 208
The International League Against Epilepsy at the Threshold of its Second Century: Challenges and Opportunities <i>Solomon L. Moshé</i>	209 – 215
Epilepsie-Liga-Mitteilungen Informations de la Ligue Suisse contre l'Épilepsie	216 – 220
Kongresskalender	221 – 223

Absence status	65	Deficits	190
Absence-Status	66	Déficits neuropsychologiques	190
Absenzen	137	Defizite	190
Adult(e)(s)	137, 190	Démence	21
AED	137	Dementia	21, 158
Affective disorders	21	Demenz	21, 158
Affektive Störungen	21	Densité spectrale de puissance	28
Agents anesthésiques	84	Diagnostic différentiel	121
Aggravation	131, 132	Differential diagnosis	121
Analyse spectrale	28	Differenzialdiagnose	121
Anästhetische Wirkstoffe	84	Disorders	200
Anesthetic agents	84	Dissemination	xxx
Anti-épileptique(s)	181	Dravet syndrome	132
Antiepileptic drugs	132, 181	Dravet-Syndrom	131
Antiepileptika	137, 181	Dyscognitive status epilepticus	65
Association study	106	Dyskognitiver Status epilepticus	66
Assoziationsstudie	106		
Auftreten	54		
Aura continua	65, 66	Education	209
		EEG	3, 121
Behandlung	181	EEG-fMRI	11
Behaviour	142	Efficacité	132
Benigne	200	Efficacy	132
Bénigne	200	Electro-clinique	163
Benzodiazepin	84	Electroclinical	163
Benzodiazepines	84	Electroencephalogram	28, 34
Benzodiazépines	84	Electroencéphalogramme	28, 34
BOLD response	11	Electroencephalography	65
BOLD-Antwort	12	Elektroenzephalogramm	28, 34
Brain MRI	121	Elektroenzephalographie	66
		Electroencéphalographie	66
		Elektroklinischer Zusammenhang	163
		EMJ	142
Campaign	209	Encéphalopathie(s)	163, 174, 181, 190
Centrotemporal	200	Encephalopathy	158, 163, 174, 181, 190
Centro-temporale	200	Enfance	163
Childhood	163, 200	Enfants	3
Children	3	Enzephalopathie(n)	158, 163, 174, 181, 190
Classification	65, 106, 158	Epidemiologie	54
Cognition	142	Epidémiologie	54
Comportement	142	Epidemiology	54
Constitution	209	Epilepsie(n)	3, 11, 12, 106, 158, 190, 200
Continuous	200	Epilepsiegenetik	106
Convulsive status epilepticus	90	Epilepsies idiopathiques	121
Corticothérapie	181	Epilepsies symptomatiques	121
Couplage neurovasculaire	11	Epilepsy genetics	106
Crises pseudo-épileptiques	78	Epilepsy	3, 106, 200
CSWS	200	Epileptic	158, 163, 174, 181, 190
		Epileptique(s)	163, 174, 181, 190
		Epileptisch(e)	158, 163, 174, 181, 190
		Epileptogenese	54
		Epileptogenesis	54

Erwachsene	190	Kognition	142
Erwachsenenalter	137	Konvulsiver Status epilepticus	91
Etat d'absence	66	Kopplungsuntersuchung	106
Etat de mal épileptique factice	78		
Etat de mal épileptique	78		
Etude d'association	107	Landau-Kleffner-Syndrom	200
Etude de couplage	107	Landau-Kleffner syndrome	200
Etude de jumeaux	107	Language disorder	200
		Langsame Wellen	34
		Leistungsdichtespektrum	28
fMRI-EEG	12	Leitung	28
focale	200	Levetiracetam	84
Fokal(e)	200	Lévétiracétam	84
		Linkage study	106
		Localisation de sources	11
GABA receptor	54	Logopathie	200
GABA-Rezeptoren	54	Loss of inhibition	54
Généralisée	106, 158		
Generalized	106		
Génétique de l'épilepsie	107	MAE	137
Geschichte der Medizin	158	Manifestation	54
Global campaign	209	Mitochondrial energy failure	54
		Mitochondrialer Energieverlust	54
		Morbidität	91
History of medicine	158	Morbidité	90
Homéostasie du sommeil	34	Morbidity	90
		Mortalität	54, 91
		Mortalité statut réfractaire	90
Idiopathic epilepsies	121	Mortalité	54
Idiopathic	106	Mortality	54, 90
Idiopathique	106, 158	MRI	121
Idiopathisch generalisierte Epilepsien	106, 121	Mutation de SCN1A	132
IGE	137	Mutation	106
Incidence	54		
Indications	3	Neuronal loss	54
Indikationen	3	Neuronenverlust	54
Infantile(s)	200	Neuropsychological	190
Information dissemination	209	Neuropsychologiques	190
Infrastructure	209	Neuropsychologische	190
Inhibitionsverlust	54	Neurovascular coupling	11
IRM cérébrale	121	Neurovaskuläre Koppelung	12
IRMf-EEG	11	Nicht-konvulsiver Status epilepticus	66, 91
		NMDA receptor	54
Janz-Syndrom(e)	142	NMDA-Rezeptoren	54
JME	142	Non-convulsive status epilepticus	65, 90
		Nonepileptic seizure status	79
		Nonepileptic seizures	79
Kinder	3		
Kindesalter200		Ondes lentes	34
Kindheit	163		
Klassifikation	66, 106		

Paroxysme(s)	200	Statut épileptique convulsif	90
Pharmacothérapie	132	Statut épileptique dyscognitif	66
Pharmakotherapie	131	Statut épileptique myoclonique post-anoxique	66
Phenytoin	84	Statut épileptique non convulsif	66, 90
Phénytoïne	84	Steroïde	181
Physiopathologie	174	Steroids	181
Physiopathology	174	Strategic plan	209
Plasticité synaptique	34	Subtle status epilepticus	65, 66
Postanoxic myoclonic status epilepticus	65	Symptomatic epilepsies	121
Postanoxischer myoklonischer Status epilepticus	66	Symptomatische Epilepsie	121
Posttraumatic stress disorder	21	Synaptic plasticity	34
Posttraumatische Belastungsstörungen	21	Synaptische Plastizität	34
Power density spectrum	28	Syndrom(e)	190
Power	28	Syndrome de Dravet	132
Presentation	163	Syndrome de Janz	142
Présentation	163	Syndrome de Landau-Kleffer	200
Prognose	54, 91	Syndrome de West	181
Prognosis	54, 90	Syndromes	190
Pronostic	54, 90	Syndromes épileptiques	190
Pseudo-epileptische Anfälle	78		
Pseudo-état de mal épileptique psychogène	78		
Pseudostatus epilepticus	78		
Psychogener Pseudostatus epilepticus	78		
Psychogenic nonepileptic seizure status	79		
Quellenlokalisierung	12		
Refractory status	90		
Refraktärer Status	91		
Réponse BOLD	11		
Research	209		
Schizophrenia	21		
Schizophrenie	21		
Schizophrénie	21		
Schlafhomöostase	34		
SCN1A-Mutation	131, 132		
Seizure aggravation	132		
Sevrage	137		
Sleep homeostasis	34		
Slow wave sleep	200		
Slow waves	34		
Sources localisation	11		
Spectral analysis	28		
Spektralanalyse	28		
Spikes	200		
Sprachstörung	200		
Status epilepticus	54, 78, 79		
Statut épileptique subtil	66		