

Epilepsie dans le syndrome de Rett

Nadia Bahi-Buisson (1), Marie Hully (2), Elisabeth Célestin (3)

(1) Imagine Institute, INSERM UMR 1163, Paris Descartes University, Necker Enfants Malades Hospital, Paris, France.

(2) Paediatric Neurology APHP- Necker Enfants Malades Hospital, Paris, France.

(3) National Rare disease Center- Centre de Référence "déficiences intellectuelles de causes rares", AP-HP, Necker Enfants Malades, 75015 Paris, France.

L'épilepsie est fréquente dans le syndrome de Rett. Certains individus, mais pas tous, font des crises d'épilepsie. La prévalence de l'épilepsie dans le syndrome de Rett est estimée entre 48% (examen transversal dans l'étude Natural History, Glaze et coll. 2010) et 94% des patientes dans d'autres études (Steffenburg et coll. 2001, Jian et coll. 2007, Vignoli et coll. 2012, Halbach et coll. 2013, Anderson et coll. 2014, Tarquinio et coll. 2017).

Evolution naturelle d'épilepsie

L'âge du début des crises varie de 1 à 16 ans, avec un âge moyen du début évalué de $4,68 \pm 3,5$ ans (Steffenburg et al. 2001, Jian et al. 2007, Vignoli et al. 2012, Halbach et al. 2013, Anderson et al. 2014, Nissenkorn et al. 2015, Tarquinio et al. 2017). La fréquence et la rémission des crises sont variables chez les patients Rett. L'épilepsie est le plus souvent contrôlée par le traitement mais dans 30% des cas, elle peut être pharmacorésistante.

Le plus fréquemment cependant on observe une fluctuation au cours de la vie une alternance de périodes de rémission et a contrario de reprise et exacerbation des crises. Cependant l'épilepsie est habituellement plus active à la fin de l'adolescence (Tarquinio et coll. 2017).

On ne connaît pas de facteur prédictif d'un début précoce de l'épilepsie ou d'une épilepsie pharmaco-résistante.

Difficultés du diagnostic de crises épileptiques et non épileptiques dans le syndrome de Rett

Établir un diagnostic positif d'épilepsie est souvent difficile chez les patientes atteintes du syndrome de Rett.

En effet, la maladie est caractérisée par de nouveaux épisodes paroxystiques non épileptiques sont fréquents dans le syndrome de Rett. De ce fait, même les spécialistes épileptologues sont en désaccord sur la classification des épisodes en tant que crises versus non crises. Ainsi, le diagnostic clinique posé par un neurologue pédiatrique expérimenté supporté en cas de doute par un enregistrement EEG vidéo, reste la référence pour le diagnostic positif de l'épilepsie (Aaberg et coll. 2017). En effet, il a été montré qu'en l'absence d'une évaluation experte, les parents et aidants peuvent considérer à tort ces épisodes paroxystiques non épileptiques comme des crises épileptiques dans 82% des cas (Glaze et coll. 1998).

Tous les types de crises peuvent être observés dans le syndrome de Rett, y compris dès la première crise. Comparé à la population générale, les convulsions fébriles précoces sont plus fréquentes (12% vs 2% à 5%) (Nissenkorn et coll. 2010). Les crises les plus courantes sont les crises focales secondairement généralisées, les crises tonico-cloniques généralisées, les crises toniques et les crises myocloniques ; les absences et les crises cloniques sont moins fréquentes. L'épilepsie focale (58%) semble être plus fréquente que l'épilepsie généralisée (38%) (Cardoza et coll. 2011). La fréquence des crises et la réponse au traitement ne sont pas corrélées de façon significative à un type particulier de crise (Steffenburg et coll. 2001).

Les épisodes paroxystiques non épileptiques comprennent des épisodes moteurs (tels que spasmes, sursauts, rotation axiale de la tête, chutes en avant et tremblements), des mouvements oculaires inhabituels (mouvements oculo-gyres, épisodes de clignement), des dyskinésies faciales orales, des rires ou cris immotivés et des mouvements anormaux (tremblements, dystonie, sursauts, spasticité et atonie épisodique), ainsi que des épisodes de fixité du regard, de dilatation pupillaire, d'apnée et d'hyperventilation.

Les conclusions de l'EEG

L'EEG standard (de veille et de sieste, intercritique) est souvent anormal dans le syndrome de Rett. Il a été décrit une évolution des anomalies en fonction de l'âge des enfants.

- Avant 18 mois, l'EEG comporte parfois un ralentissement du rythme de fond postérieur ; entre 18 mois et 3 ans, on observe la perte des figures physiologiques.
- Entre 2 et 10 ans, on observe l'apparition d'anomalies épileptiformes initialement rolandiques pouvant évoluer vers une activité delta pseudopériodique et des décharges de pointes rythmiques généralisées préférentiellement dans le sommeil;
- Après 10 ans, l'EEG présente des anomalies épileptiformes multifocales et généralisées, et une activité rythmique lente (thêta) principalement dans les régions fronto-centrales (Hagne et coll. 1989) (Glaze 2002).

Toutefois, une anomalie de l'EEG n'est pas prédictive du diagnostic de l'épilepsie ou de la nécessité de débiter un traitement. Seul l'enregistrement des crises -EEG vidéo- permet de faire la distinction entre les crises épileptiques et les phénomènes paroxystiques non épileptiques.

Le traitement

Il n'existe qu'un nombre limité d'études sur le traitement anticonvulsivant dans le syndrome de Rett, et parmi celles-ci, la plupart sont des petites séries portant sur un nombre limité de patients, qui recevaient plusieurs anticonvulsivants différents. De ce fait, les prescriptions d'anticonvulsivants se fondent majoritairement sur les pratiques de prescription locales plutôt que sur les données d'efficacité ou sur les effets indésirables rapportés (Bao et coll. 2013, Pintaudi et coll. 2015).

Dans le syndrome de Rett, étant donné que les crises peuvent à la fois être focales et généralisées, on utilise préférentiellement des molécules à large spectre. La monothérapie est privilégiée chez la plupart des patients (Dolce et coll. 2013). Le valproate (Depakine) et la lamotrigine (Lamictal) sont les deux molécules les plus couramment utilisées en monothérapie de première ou de deuxième intention pour le syndrome de Rett.

Le valproate est l'anticonvulsivant le plus fréquemment utilisé à l'heure actuelle dans le syndrome de Rett. Certains auteurs ont rapporté un taux de réduction des crises de 75% avec le valproate en monothérapie avec une efficacité clinique (réduction de la fréquence des crises > 50%) chez 59% des patients, principalement chez les patients ayant commencé des crises entre 4-5 ans (Nissenkorn et coll. 2010, Dolce et coll. 2013).

En ce qui concerne l'effet de la lamotrigine, 50% des patientes sont libres de crises sous ce traitement, surtout quand les crises commencent après 10 ans. Une amélioration de l'humeur, de la concentration et de l'attention sont décrites sous Lamotrigine chez les filles Rett. Des effets indésirables tels que des éruptions cutanées et des tremblements sont observés. Au total, la lamotrigine semble être utile même s'il faut garder à l'esprit les effets indésirables possibles et le fait que le médicament peut être sans effet (Uldall et coll. 1993, Stenbom et coll. 1998).

Aucun médicament spécifique n'est contre-indiqué dans le syndrome de Rett. Cependant, il faudra prendre en compte attentivement l'état de la minéralisation osseuse lors de la prescription de médicaments antiépileptiques. Une étude a révélé un risque accru de fractures associées à la prise du valproate dans le syndrome de Rett, tandis qu'une autre étude a montré que les faibles

taux de vitamine D, fréquents dans le syndrome de Rett, ne sont pas associés à l'utilisation des anticonvulsivants (Leonard et coll. 2010) (Motil et coll. 2011).

Quand le diagnostic de crises épileptiques est posé et que des anticonvulsivants sont indiqués, il est essentiel de prendre en compte attentivement les effets secondaires potentiels des médicaments dans la stratégie thérapeutique. En effet certains médicaments peuvent entraîner des troubles du comportement (ex. lévétiracétam - Keppra), une anorexie et des lithiases rénales (topiramate - Eptomax), un allongement de l'intervalle QT (par exemple le felbamate - Taloxa), ou une sédation marquée (par ex. benzodiazépines) et doivent donc être utilisés avec précaution.

Le choix des médicaments antiépileptiques dans le syndrome de Rett s'appuie donc à la fois sur la sémiologie des crises, les caractéristiques de l'EEG et le rapport bénéfice/risque en ce qui concerne les effets indésirables.

Stimulation du nerf vague (SNV)

Une seule étude rétrospective a évalué l'effet de la stimulation du nerf vague (SNV) pendant au moins 12 mois chez des patientes atteintes du syndrome de Rett avec épilepsie pharmacorésistante. Les 7 patientes avaient entre 1 et 14 ans au début de la stimulation; leur épilepsie évoluait depuis 6 ans (médiane) et elles avaient reçu sans succès au moins 2 médicaments antiépileptiques avant d'entamer une SNV. Après 12 mois de thérapie, 6 patientes ont eu une réduction de la fréquence des crises d'au moins 50%. La SNV s'est avérée bien tolérée dans cette étude, sans complication et l'utilisation de l'appareil est apparue simple. Quant à la qualité de vie, après 12 mois de thérapie, il était noté une amélioration de la vigilance chez l'ensemble des 7 patientes. Aucun changement d'humeur ou dans la capacité à communiquer n'était noté dans cette étude (Wilfong et Schultz 2006).

Régime cétogène

Il existe 3 études dans la littérature (1 série de 7 cas et 2 cas cliniques) décrivant les effets positifs du régime cétogène classique sur la fréquence des crises et le comportement dans le syndrome de Rett (Haas et coll. 1986, Liebhaber et coll. 2003, Giampietro et coll. 2006). À la suite de ces recherches, et en se basant sur au moins deux publications décrivant les avantages de ce régime alimentaire (Kossoff et coll. 2009), le Groupe d'étude international sur le régime cétogène a classé le syndrome de Rett comme une situation dans laquelle le régime cétogène a été observé comme «probablement» bénéfique. De nombreux enfants atteints du syndrome de Rett sont nourris par gastrostomie, ce qui en fait également de bons candidats potentiels pour un traitement diététique, car ils peuvent être facilement initiés au régime cétogène sans avoir de comportements de refus alimentaire. À l'hôpital Johns Hopkins, les patients avec syndrome de Rett soumis au régime cétogène sont parmi ceux dont la croissance est la plus rapide, en particulier s'ils ont une sonde de gastrostomie.

Références

- Glaze, D. G., A. K. Percy, S. Skinner, K. J. Motil, J. L. Neul, J. O. Barrish, J. B. Lane, S. P. Geerts, F. Annese, J. Graham, L. McNair and H. S. Lee (2010). "Epilepsy and the natural history of Rett syndrome." *Neurology*74(11): 909-912.
- Steffenburg, U., G. Hagberg and B. Hagberg (2001). "Epilepsy in a representative series of Rett syndrome." *Acta Paediatr*90(1): 34-39.
- Jian, L., L. Nagarajan, N. de Klerk, D. Ravine, J. Christodoulou and H. Leonard (2007). "Seizures in Rett syndrome: an overview from a one-year calendar study." *Eur J Paediatr Neurol*11(5): 310-317.
- Vignoli, A., F. La Briola, A. Peron, K. Turner, M. Savini, F. Cogliati, S. Russo and M. P. Canevini (2012). "Medical care of adolescents and women with Rett syndrome: an Italian study." *Am J Med Genet A*158A(1): 13-18.
- Halbach, N. S., E. E. Smeets, C. Steinbusch, M. A. Maaskant, D. van Waardenburg and L. M. Curfs (2013). "Aging in Rett syndrome: a longitudinal study." *Clin Genet*84(3): 223-229.
- Anderson, A., K. Wong, P. Jacoby, J. Downs and H. Leonard (2014). "Twenty years of surveillance in Rett syndrome: what does this tell us?" *Orphanet J Rare Dis*9: 87.

Tarquinio, D. C., W. Hou, A. Berg, W. E. Kaufmann, J. B. Lane, S. A. Skinner, K. J. Motil, J. L. Neul, A. K. Percy and D. G. Glaze (2017). "Longitudinal course of epilepsy in Rett syndrome and related disorders." *Brain*140(2): 306-318.

Nissenkorn, A., R. S. Levy-Drummer, O. Bondi, A. Renieri, L. Villard, F. Mari, M. A. Mencarelli, C. Lo Rizzo, I. Meloni, M. Pineda, J. Armstrong, A. Clarke, N. Bahi-Buisson, B. V. Mejaski, M. Djuric, D. Craiu, A. Djukic, G. Pini, A. M. Bisgaard, B. Melegh, A. Vignoli, S. Russo, C. Anghelescu, E. Veneselli, J. Hayek and B. Ben-Zeev (2015). "Epilepsy in Rett syndrome--lessons from the Rett networked database." *Epilepsia*56(4): 569-576.

Aaberg, K. M., P. Suren, C. L. Soraas, I. J. Bakken, M. I. Lossius, C. Stoltenberg and R. Chin (2017). "Seizures, syndromes, and etiologies in childhood epilepsy: The International League Against Epilepsy 1981, 1989, and 2017 classifications used in a population-based cohort." *Epilepsia*58(11): 1880-1891.

Glaze, D. G., R. J. Schultz and J. D. Frost (1998). "Rett syndrome: characterization of seizures versus non-seizures." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*106(1): 79-83.

Nissenkorn, A., E. Gak, M. Vecsler, H. Reznik, S. Menascu and B. Ben Zeev (2010). "Epilepsy in Rett syndrome--the experience of a National Rett Center." *Epilepsia*51(7): 1252-1258.

Cardoza, B., A. Clarke, J. Wilcox, F. Gibbon, P. E. Smith, H. Archer, A. Hryniewiecka-Jaworska and M. Kerr (2011). "Epilepsy in Rett syndrome: association between phenotype and genotype, and implications for practice." *Seizure*20(8): 646-649.

Hagne, I., I. Witt-Engerstrom and B. Hagberg (1989). "EEG development in Rett syndrome. A study of 30 cases." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*72(1): 1-6.

Glaze, D. G. (2002). "Neurophysiology of Rett syndrome." *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*8(2): 66-71.

Bao, X., J. Downs, K. Wong, S. Williams and H. Leonard (2013). "Using a large international sample to investigate epilepsy in Rett syndrome." *Dev Med Child Neurol*55(6): 553-558.

Pintaudi, M., M. G. Calevo, A. Vignoli, M. G. Baglietto, Y. Hayek, M. Traverso, T. Giacomini, L. Giordano, A. Renieri, S. Russo, M. Canevini and E. Veneselli (2015). "Antiepileptic drugs in Rett Syndrome." *Eur J Paediatr Neurol*19(4): 446-452.

Dolce, A., B. Ben-Zeev, S. Naidu and E. H. Kossoff (2013). "Rett syndrome and epilepsy: an update for child neurologists." *Pediatr Neurol*48(5): 337-345.

Uldall, P., F. J. Hansen and B. Tonnby (1993). "Lamotrigine in Rett syndrome." *Neuropediatrics*24(6): 339-340.

Stenbom, Y., B. Tonnby and B. Hagberg (1998). "Lamotrigine in Rett syndrome: treatment experience from a pilot study." *Eur Child Adolesc Psychiatry*7(1): 49-52.

Leonard, H., J. Downs, L. Jian, A. Bebbington, P. Jacoby, L. Nagarajan, D. Ravine and H. Woodhead (2010). "Valproate and risk of fracture in Rett syndrome." *Arch Dis Child*95(6): 444-448.

Motil, K. J., J. O. Barrish, J. Lane, S. P. Geerts, F. Annesse, L. McNair, A. K. Percy, S. A. Skinner, J. L. Neul and D. G. Glaze (2011). "Vitamin D deficiency is prevalent in girls and women with Rett syndrome." *J Pediatr Gastroenterol Nutr*53(5): 569-574.

Wilfong, A. A. and R. J. Schultz (2006). "Vagus nerve stimulation for treatment of epilepsy in Rett syndrome." *Dev Med Child Neurol*48(8): 683-686.

Haas, R. H., M. A. Rice, D. A. Trauner and T. A. Merritt (1986). "Therapeutic effects of a ketogenic diet in Rett syndrome." *Am J Med Genet Suppl*1: 225-246.

Liebhaber, G. M., E. Riemann and F. A. Baumeister (2003). "Ketogenic diet in Rett syndrome." *J Child Neurol*18(1): 74-75.

Giampietro, P. F., D. B. Schowalter, S. Merchant, L. R. Campbell, T. Swink and B. B. Roa (2006). "Widened clinical spectrum of the Q128P MECP2 mutation in Rett syndrome." *Childs Nerv Syst*22(3): 320-324.

Kossoff, E. H., B. A. Zupec-Kania, P. E. Amark, K. R. Ballaban-Gil, A. G. Christina Bergqvist, R. Blackford, J. R. Buchhalter, R. H. Caraballo, J. Helen Cross, M. G. Dahlin, E. J. Donner, J. Klepper, R. S. Jehle, H. D. Kim, Y. M. Christiana Liu, J. Nation, D. R. Nordli, Jr., H. H. Pfeifer, J. M. Rho, C. E. Stafstrom, E. A. Thiele, Z. Turner, E. C. Wirrell, J. W. Wheless, P. Veggiotti, E. P. Vining, P. C. o. t. C. N. S. Charlie Foundation, S. Practice Committee of the Child Neurology and G. International Ketogenic Diet Study (2009). "Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group." *Epilepsia*50(2): 304-317.