

Une cause rare d'épilepsie pharmacorésistante : L'hémimégalencéphalie

A rare cause of intractable seizures : Hemimegalencephaly

Bel Hadj. I ^(1,2), **Ben Romdhane. M** ^(1,2), **Trabelsi. I** ^(1,2), **Hamouda. S** ^(1,2), **Khalsi. F** ^(1,2)
Boussetta. Kh ^(1,2)

⁽¹⁾ Service de Médecine Infantile B – Hôpital d'Enfants Béchir Hamza – Tunis

⁽²⁾ Faculté de Médecine de Tunis – Université Tunis El Manar

RÉSUMÉ

L'hémimégalencéphalie est une malformation congénitale rare du développement cortical. Elle se manifeste par un retard du développement psychomoteur, un déficit moteur et une épilepsie pharmacorésistante. De rares observations pédiatriques ont été rapportées dans littérature dont l'expression clinique et évolutive est variable. Nous rapportons l'observation d'une enfant suivie pour une épilepsie pharmacorésistante en rapport avec une hémimégalencéphalie isolée.

Mots clés : enfant, épilepsie, hémisphérectomie.

ABSTRACT

Hemimegalencephaly is a rare congenital malformation of cortical development. It associates developmental delay, contralateral hemiparesis and intractable seizures. Few pediatric case reports have been published, showing a variety of clinical and evolutive features. We report the clinical course of a child with isolated hemimegalencephaly and severe epilepsy.

Key words : infant, epilepsy, hemispherectomy.

INTRODUCTION

L'hémimégalencéphalie (HME) est une malformation congénitale rare du développement du cortex cérébral. Elle est caractérisée par une croissance excessive d'une partie ou de la totalité d'un hémisphère cérébral. Le tableau clinique associe le plus souvent un retard du développement psychomoteur, une hémiparésie controlatérale et une épilepsie pharmacorésistante. Le diagnostic d'HME est confirmé par l'imagerie cérébrale, son traitement est médical et chirurgical. Les observations pédiatriques rapportées dans la littérature sont rares, elles témoignent d'une grande variété d'expression clinique, radiologique et évolutive. Nous rapportons l'observation d'une enfant suivie pour une épilepsie pharmacorésistante en rapport avec une HME isolée.

OBSERVATION

Il s'agit de l'enfant NY, de sexe féminin, issue d'un mariage non consanguin. Elle est née par voie basse à terme avec un poids de naissance à 3500g et une bonne adaptation à la vie extra-utérine. A l'âge de 19 mois, elle a présenté sa première crise convulsive dans un contexte fébrile. Il s'agissait d'une convulsion généralisée hypotonique ayant récidivé au bout de 15 jours. L'examen clinique a montré un examen neurologique sans anomalies, en particulier pas de déficit moteur et un périmètre crânien normal pour l'âge, l'absence de dysmorphie faciale ou d'anomalies cutanées. NY présentait un bon développement moteur avec acquisition de la position assise à l'âge de 8 mois et de la marche à l'âge de 14 mois, mais un retard du langage et une agitation. La patiente a été traitée initialement par valproate de sodium à la dose de 30 mg/Kg/j. L'électroencéphalogramme (EEG) réalisé à l'âge de 20 mois a montré des anomalies à type de pointes et poly-pointes amples débutant initialement dans la région hémisphérique droite pour devenir par la suite diffuses et généralisées (Figure 1).

Auteur correspondant :

Dr. BELHADJ imen

Service de Médecine Infantile B – Hôpital d'Enfants Béchir Hamza – Tunis

Faculté de Médecine de Tunis – Université Tunis El Manar

E-mail : dr.belhadj.imen@gmail.com

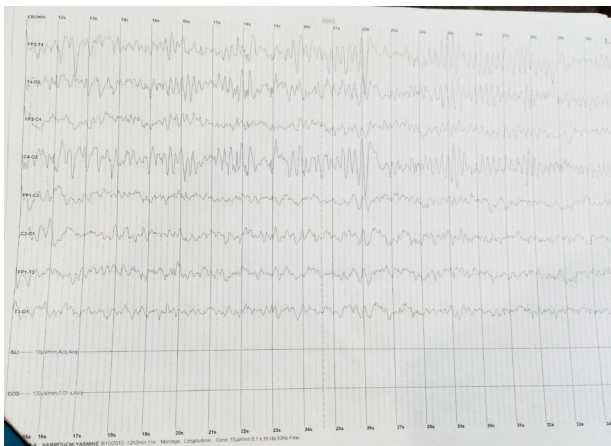


Figure 1 : Tracé d'électroencéphalogramme montrant des pointes et polypointes ondes amples localisée au niveau de la région hémisphérique droite.

L'IRM cérébrale réalisée à l'âge de 2 ans et 4 mois a révélé une hypertrophie de l'hémisphère cérébral droit avec dilatation du ventricule latéral droit ; des lobes pariétal, temporal et occipital volumineux avec un cortex discrètement épaissi, des sillons corticaux peu profonds et des circonvolutions peu nombreuses témoignant d'une pachygyrie ; une augmentation du volume de la substance blanche ; ainsi qu'un corps calleux dysgénésique globalement diminué de volume (Figure 2 et 3).

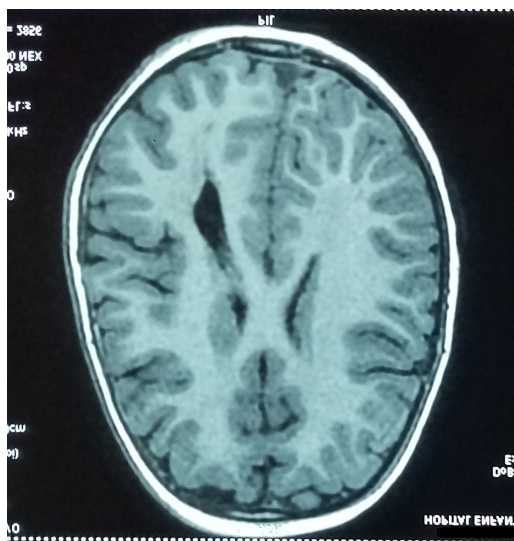


Figure 2 et 3 : IRM cérébrale montrant une hypertrophie de l'hémisphère cérébral droit au niveau des lobes pariétal, temporal et occipital, associée à une dilatation du ventricule droit. Le cortex présente des sillons peu profonds et des circonvolutions peu nombreuses témoignant d'une pachygyrie.

Ces anomalies de l'IRM ont conclu à une HME droite épargnant le lobe frontal. Ainsi le diagnostic d'HME droite isolée a été retenu chez NY. L'évolution a été marquée par un contrôle partiel des convulsions entre l'âge de deux et six ans sous valproate de sodium en monothérapie, avec une fréquence des convulsions à une à deux par an et un examen neurologique nor-

mal en intercritique. A l'âge de 6 ans et 2 mois, NY a présenté une recrudescence importante du nombre de crises convulsives, à la fréquence d'une crise hebdomadaire pendant deux mois. Une association de plusieurs anticonvulsivants a été testée : valproate de sodium, carbamazépine, lamotrigine, clonazépam. Une trithérapie associant valproate de sodium, carbamazépine et clonazépam a permis une nette réduction du nombre de crises convulsives. Une hémisphérectomie a été discutée avec l'équipe de neurochirurgie, mais le traitement chirurgical n'a pas été indiqué pour NY. Actuellement âgée de huit ans, NY présente deux à trois crises convulsives annuelles sous trithérapie d'anticonvulsivants. Elle a gardé un important retard du langage avec un vocabulaire très pauvre, malgré les séances d'orthophonie. Elle présente également une agitation et une agressivité importantes ainsi qu'une mauvaise adaptation sociale et scolaire, pour lesquelles elle est suivie en pédopsychiatrie.

DISCUSSION

Notre observation est originale de part la rareté de la pathologie mais également, à notre connaissance, il s'agit de la deuxième observation tunisienne publiée [1]. Les mécanismes expliquant l'hypertrophie d'une partie ou totalité d'un hémisphère cérébral dans l'HME sont encore insuffisamment connus, un excès de production neuronale et astrocytaire associé à un trouble de migration et de différenciation neuronale a été évoqué [2]. Il existe trois types d'HME : les HME isolées, les HME syndromiques et les HME globales. Les HME isolées surviennent de manière sporadique sans hypertrophie hémicorporelle ni atteinte systémique ou cutanée, comme le cas de notre patiente. Les HME syndromiques associent une hypertrophie hémicorporelle à d'autres anomalies entrant dans le cadre d'autres syndromes cliniques (Syndrome de Protée, neurofibromatoses, Sclérose tubéreuse de Bourneville, Syndrome de Klippel-Weber-Trenaunay...).

Les HME globales présentent une définition radiologique avec une augmentation de la taille de la moitié du tronc cérébral et du cervelet en association à l'hypertrophie d'une partie ou la totalité d'un hémisphère cérébral [2,3]. Les cas d'HME isolées étant sporadiques, l'étude génétique n'est pas aisée. Cependant, des progrès en génétiques ont été réalisés, une association entre l'HME isolée et des mutations des gènes AKT3, PIK3CA et mTOR a été démontrée [3,4]. Une mosaïque de mutations des trois gènes PI3K-AKT-mTOR a été retrouvée chez plusieurs patients atteints d'HME isolée. Cependant la corrélation génotype-phénotype est encore à déterminer au vu des différentes expressions cliniques observées chez ces patients [5]. L'étude génétique n'a pas pu être réalisée chez notre patiente. Sur le plan clinique, l'HME isolée se manifeste par un retard du développement psychomoteur et une épilepsie pharmacorésistante. Le retard du déve-

loppement psychomoteur, de degré variable selon les patients, est d'autant plus important que les convulsions apparaissent tôt dans l'enfance. Un retard mental global est observé dans la plupart des cas, il est souvent sévère. Les troubles du langage sont constants. Le vocabulaire reste pauvre, une faible ou absence d'amélioration du langage a été observée chez les rares patients suivis à l'âge adulte [2]. Notre patiente a développé très tôt un retard du langage, avec une absence d'amélioration au cours de l'évolution malgré les séances d'orthophonie. L'épilepsie est la manifestation la plus sévère et la plus fréquente, atteignant 93% des patients [2]. Elle peut apparaître en période néonatale, dès les premières heures de vies. Tous les types de convulsions ont été rapportés : des convulsions partielles ou généralisées, des crises myocloniques ou des spasmes. Ces convulsions ont pour point commun d'être pharmacorésistantes, avec parfois passage à l'état de mal épileptique de mauvais pronostic [2]. L'association de plusieurs anti-épileptiques est souvent nécessaire pour contrôler, ne serait-ce que partiellement, les crises convulsives et diminuer leur fréquence. Il a été noté que le contrôle de l'épilepsie est meilleur lorsque les convulsions débutent tardivement après l'âge de 7 ans [6]. Notre patient NY, a été partiellement contrôlée pendant 4 ans par une monothérapie, puis une augmentation importante de la fréquence des crises convulsives a imposé la prescription d'une trithérapie afin de mieux contrôler son épilepsie, sans pour autant obtenir un arrêt total des récurrences convulsives. L'EEG montre des anomalies paroxystiques asymétriques, sans corrélation clinico-électrique évidente. Le tracé de l'EEG peut évoluer au cours du temps, avec une extension des pointes et polypointes limitée à une région pendant l'enfance à tout l'hémisphère atteint, voir même à l'hémisphère controlatéral, comme l'a montré l'observation clinique de l'équipe de Ikeda K. et Mirsattari S. [6]. Ceci peut expliquer l'aggravation de l'épilepsie au cours de l'évolution ainsi que le changement du type de convulsion chez un même patient. L'imagerie cérébrale permet de poser le diagnostic positif de l'HME. L'échographie transfontanelle (ETF), examen simple, non invasif et peu coûteux, peut permettre de poser le diagnostic à un âge précoce. En effet, l'ETF peut mettre en évidence une augmentation de taille d'un seul hémisphère cérébral associée à une dilatation du ventricule homolatéral caractéristique de l'HME. L'ETF permet également de retrouver les anomalies associées à l'HME, telles que les anomalies de gyration, l'hétérotopie de la substance grise et les calcifications [7]. Cependant, l'examen de référence pour le diagnostic positif de l'HME demeure l'IRM cérébrale. Elle apporte une analyse fine et précise des anomalies observées. L'IRM montre un élargissement d'au moins un lobe, d'importance et de sévérité variable, avec une atteinte de l'hémisphère entier observée dans 50% des cas. Les lobes les plus fréquemment atteints sont les régions frontales ou

temporo-pariétales [1]. Des anomalies de la substance blanche de l'hémisphère atteint sont souvent observées, avec un volume typiquement augmenté et présence de degrés variables de gliose. Le cortex est épaissi, dysplasique, prenant l'aspect de lissencéphalie, d'une pachygyrie, d'une polymicrogyrie ou d'une schizencéphalie, avec une mauvaise différenciation substance grise - substance blanche. Le système ventriculaire est élargi. Les hétérotopies de la substance grise sont fréquentes. Les anomalies du corps calleux sont également fréquentes : souvent asymétrique, plus large et plus myélinisé du côté atteint, parfois hypoplasique voire absent [1, 2, 5]. L'équipe de Shiroishi et al, a également montré une perte de volume de l'hémisphère controlatéral associée à des anomalies de la substance blanche, mais la nature congénitale ou acquise de ces lésions n'a pas pu être déterminée [8]. Le traitement de l'HME isolée a pour objectif principal de contrôler l'épilepsie. Le traitement médical est indiqué de première intention, mais rapidement une pharmacorésistance s'installe. L'hémisphérectomie représente le traitement de choix. Le principe de l'hémisphérectomie est d'isoler et éradiquer la zone épileptogène [6]. L'hémisphérectomie permet un meilleur contrôle de l'épilepsie dans tous les cas, et un traitement définitif de l'épilepsie avec sédation complète des convulsions dans 38 à 67% des cas. Ce traitement permet également une amélioration des capacités intellectuelles et du déficit moteur. Cependant, un début précoce des convulsions et une longue durée d'évolution de l'épilepsie avant l'hémisphérectomie sont prédictifs de mauvais résultats postchirurgicaux [6, 9]. Il est à noter que l'hémisphérectomie n'est pas dénuée de risques, sa complication la plus fréquente étant l'hydrocéphalie, elle peut également se compliquer d'infections, d'anémie ou d'une aggravation transitoire des déficits moteurs acquis [6,9]. L'observation pakistanaise rapportée par Chand P. et al., a illustré le cas d'un nourrisson de 18 mois, atteinte d'HME isolée, présentant une épilepsie pharmacorésistante avec des convulsions débutée dès J10 de vie. Transférée au CHRU de Lille (France), elle a eu une hémisphérectomie droite à l'âge de 14 mois avec des suites simples. Les convulsions ont complètement cédés pendant plusieurs mois, puis son épilepsie a pu être contrôlée avec de faibles doses de levetiracetam [10]. Notre patiente n'a pas été opérée, en raison du contrôle partiel de l'épilepsie par un nombre tolérable d'anticonvulsivants. D'autres alternatives thérapeutiques sont en cours d'exploration, basées sur les découvertes des études génétiques. Un inhibiteur de mTOR (mTOR inhibitor Rapamycin) a été administré à un jeune nourrisson âgé de trois mois, présentant une HME sévère avec une épilepsie résistante à l'association de neuf anticonvulsivants (60 à 70 crises convulsives par jour) et en attente d'une hémisphérectomie. Ce traitement a permis une baisse de plus de 50% du nombre de convulsions au bout d'une semaine et une amélioration du

développement neurologique au bout de deux semaines [11]. Ces résultats prometteurs nécessitent d'être confirmés par de plus larges études.

CONCLUSION

L'HME est une pathologie rare mais sévère de par l'épilepsie pharmacorésistante et le retentissement sur le développement psychomoteur qu'elle induit. L'IRM cérébrale est la clé du diagnostic.

Le traitement anticonvulsivant peut contrôler partiellement l'épilepsie, mais en cas de pharmacorésistance, il est important d'indiquer à temps l'hémisphérectomie, seul traitement, actuellement disponible, permettant un contrôle de l'épilepsie et une amélioration du développement psychomoteur de l'enfant.

RÉFÉRENCES

- [1] Jerbi Omezzine S., Zantour B., Chouchène N., Sfar MT., Hamza HA. Hémimégalencéphalie : apport de l'imagerie par résonnance magnétique. *Arch Pediatr.* 2013; 20:418-20.
- [2] Bulteau C, Olivier MV, Fohlen M. Hémimégalencéphalie : aspects génétiques, cliniques et histologiques. *Epilepsies.* 2008; 20:274-80.
- [3] Baek ST, Gibbs EM, Gleeson JG, Matheron G W. Hemimegalencephaly, a paradigm for somatic postzygotic neurodevelopmental disorders. *Curr Opin Neurol.* 2013; 26:122-7.
- [4] Garcia C., Carvalho S., Yang X., Ball L., George R., James K. mTOR pathway somatic variants and the molecular pathogenesis of hemimegalencephaly. *Epilepsia Open.* 2020; 5:97-106.
- [5] Mirzaa GM., Poduri A. Megalencephaly and Hemimegalencephaly: Breakthroughs in Molecular Etiology. *Am J Med Genet.* 2014; 166C:156-72.
- [6] Ikeda K., Mirsattari S. Evolution of epilepsy in hemimegalencephaly from infancy to adulthood. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2017; 7:45-8.
- [7] Reis J., Gill G., Voci S., Almast J. Hemimegalencephaly. *Ultrasound Q.* 2011; 27(2):135-7.
- [8] Shiroishi MS., Jackson HA., Nelson MD., Jr. Bluml S., Panigrahy A. Contralateral hemimicrencephaly in neonatal hemimegalencephaly. *Pediatr Radiol.* 2010; 40:1826-30.
- [9] Honda R., Kaido T., Sugai K., Takahashi A., Kaneko Y., Nakagawa E. et al. Long-term developmental outcome after early hemispherotomy for hemimegalencephaly in infants with epileptic encephalopathy. *Epilepsy Behav.* 2013; 29:30-5.
- [10] Chand P., Manglani P., Abbas Q. Hemimegalencephaly: Seizure Outcome in an Infant after Hemispherectomy. *J Pediatr Neurosci.* 2018; 13(1):106-8.
- [11] Xu Q., Uliel-Sibony S., Dunham C., Sarnat H., Flores-Sarnat L., Brunga L. et al. mTOR Inhibitors as a New Therapeutic Strategy in Treatment Resistant Epilepsy in Hemimegalencephaly: A Case Report. *J Child Neurol* 2019; 34(3):132-8.