

# Hémiplégie alternante de l'enfant (AHC)

Également connue sous le nom de : AHC ou Hémiplégie alternante

## Présentation générale

L'hémiplégie alternante de l'enfant (AHC) est une maladie neurodéveloppementale ultra rare qui dure toute la vie. Chez la majorité des patients, elle est due à une mutation de novo du gène ATP1A3, qui code pour une pompe ATPase sodium/potassium essentielle.

Si la crise d'(hémi)-plégie est la caractéristique de la maladie, l'AHC englobe une vaste et complexe constellation de symptômes neurologiques, tant paroxystiques, que non paroxystiques. Les manifestations non paroxystiques comprennent des troubles moteurs, cognitifs et du langage, légers à sévères et parfois une régression.

Les symptômes paroxystiques comprennent : des accès dystoniques, des accès plégiques (hémiplégie/quadruplégie/un seul membre/deux membres d'un côté différent), des mouvements oculaires anormaux, des crises d'épilepsie, des épisodes de dysfonctionnement du système autonome, des épisodes de conscience réduite et, rarement, des maux de tête.

Les déclencheurs courants, en particulier pour les épisodes plégiques et dystoniques, sont les émotions, l'excitation, la fatigue, les changements de température, l'immersion dans l'eau, la douleur, la constipation, la fièvre ou la maladie, l'exercice physique ou l'exposition au soleil ou à des lumières vives. Cependant, de nombreux épisodes n'ont pas de déclencheurs clairs et sont totalement imprévisibles.

Le sommeil est essentiel dans l'AHC et les épisodes plégiques disparaissent généralement au moment du sommeil.

Les patients atteints de AHC peuvent également manifester des troubles du mouvement paroxystiques ou permanents comme la dystonie, la chorée, l'ataxie, le tremblement ou d'autres troubles complexes du mouvement.

## Incidence and prévalence

On pensait initialement que la prévalence était de 1 sur 1 million, mais de nouvelles observations montrent qu'elle est probablement au moins 10 fois plus élevée (1/100 000).

## Diagnostic

L'association de la présence d'une mutation dans le gène ATP1A3 (qui fait souvent partie des panels de gènes d'épilepsie rare) avec les symptômes cliniques d'AHC confirme le diagnostic (critères 2021 révisés, par Mikati, Panagiotakaki et Arzimanoglou<sup>1</sup>). Il est à noter que tous les patients ne présentent pas une mutation dans ce gène et que d'autres gènes peuvent provoquer la maladie chez une minorité de patients. Certaines mutations de l'ATP1A3 sont plus fréquentes (D801N et E815K) et ont été associées à des présentations cliniques différentes. Dans une certaine mesure, il existe une corrélation entre le génotype et le phénotype, mais le type de mutation n'est pas le seul facteur qui détermine le tableau clinique. Le tableau clinique peut varier considérablement, même chez les patients présentant la même mutation. En outre, on reconnaît d'autres maladies

liées à l'ATP1A3 dont les phénotypes se chevauchent avec ceux de l'AHC.

Pour les patients sans mutation ATP1A3 identifiable, le diagnostic est posé cliniquement selon les critères classiques d'Aicardi ou leur version révisée. Un bilan médical minutieux est nécessaire pour s'assurer que d'autres maladies présentant des symptômes similaires sont exclues.

## Âge d'apparition des symptômes

Les symptômes apparaissent pour la première fois avant l'âge de 18 mois. L'âge d'apparition des symptômes varie considérablement. Certaines personnes seront gravement touchées dès la naissance, tandis que d'autres présenteront des symptômes subtils, facilement ignorés au départ.

## Types de crises d'épilepsie à la présentation

Les crises épileptiques ne sont pas toujours présentes au début des symptômes de la maladie d'Hémiplégie Alternante. Mais de nombreux épisodes de la maladie d'Hémiplégie Alternante peuvent être interprétés comme des crises d'épilepsie au début. Un enregistrement vidéo - EEG prolongé aide à clarifier leur nature épileptique ou non épileptique, mais sa réalisation et son interprétation sont difficiles. Environ 60 % des personnes concernées développeront une épilepsie à un moment ou à un autre. Un EEG normal n'est pas toujours rassurant dans l'AHC. Il peut y avoir un décalage de 3 à 4 ans entre l'apparition des symptômes et une activité EEG anormale.

Les crises d'AHC peuvent être focales (frontales, temporales et postérieures) ou généralisées (toniques, tonicocloniques, myocloniques ou absences). Certains patients présentent des crises d'épilepsie prolongées (« status epilepticus »), après lesquelles une régression neurologique peut être remarquée.

L'évaluation clinique, le journal des événements du patient et les enregistrements vidéo à domicile des épisodes (même sans EEG) jouent un rôle important dans la gestion de ce trouble complexe. Plusieurs EEG peuvent être nécessaires pour différencier une crise épileptique, d'un épisode "typique" de la maladie d'Hémiplégie Alternante, surtout si ce dernier a été suivi d'une régression non résolutive.

Dans d'autres cas extrêmes, des épisodes prolongés d'AHC peuvent provoquer une dépolarisation généralisée conduisant à des crises. Il peut être difficile d'établir le type d'accès sous-jacent dans une situation d'urgence lorsque l'accès à l'EEG est limité.

## Comment les types de crises évoluent-ils avec le temps ?

Les types de crises épileptiques et leur sémiologie varient considérablement d'un individu à l'autre et avec le temps. Chez certains,

l'épilepsie sera confirmée très tôt dans le parcours du patient, tandis que d'autres pourront présenter des crises plusieurs années après les premiers symptômes d'AHC.

## Caractéristiques EEG et IRM/autres tests diagnostiques

Les EEG peuvent être normaux pendant un épisode de AHC et/ou présenter une activité épileptiforme par la suite.

De nombreuses anomalies EEG ont été signalées, mais on ne connaît pas de pattern spécifique.

Les IRM sont généralement normales. Cependant, certains rapports récents ont suggéré une possible atrophie cérébelleuse dans quelques cas, qui passe souvent inaperçue lors des examens de neuro-imagerie de routine.

Le LCR obtenu après une ponction lombaire est typiquement normal.

L'examen neurologique peut être presque normal au début de l'évolution de la maladie s'il n'y a pas d'épisode d'AHC concomitant. L'hypotonie est une caractéristique presque constante chez la plupart des patients et elle est présente très tôt.

Les troubles du mouvement et autres symptômes neurologiques sont extrêmement fréquents.

## Traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique pour l'AHC.

La prise en charge consiste à minimiser les facteurs déclenchants, à réduire les épisodes et à surveiller attentivement les comorbidités. Une approche holistique par une équipe multidisciplinaire est essentielle pour l'AHC.

• **Épisodes:** La Flunarizine (traitement de fond initialement utilisé pour la prophylaxie de la migraine) a un certain effet sur l'AHC (réduction de la fréquence et de la gravité des épisodes plégyiques) chez certains patients. Les autres médicaments utilisés sont les benzodiazépines, l'acétazolamide et le topiramate ou les autres médicaments anti-crisés.

• **Épisodes dystoniques :** trihexyphénydyl, gabapentine, clonidine, benzodiazépines, baclofène.

• **Crisés d'épilepsie :** Le choix du traitement anticonvulsivant se fait en fonction des types de crises d'épilepsie et de l'activité anormale ictale/interictale si elle est présente. Un traitement peut être proposé aux patients atteints d'AHC après évaluation du risque et discussion avec le patient/la famille.

• **Autres :** Il existe peu de preuves à ce jour concernant l'efficacité du régime céto-gène et seulement des rapports anecdotiques concernant l'utilisation de cannabinoïdes dans l'AHC. Certaines études de cas ont porté sur l'ATP par voie orale, la mémantine et les immunoglobulines par voie intraveineuse, sans données concluantes.

Un plan de secours d'urgence doit être disponible pour tous les patients et peut impliquer des méthodes de relaxation et des traitements de secours, généralement des benzodiazépines, de l'hydrate de chloral et d'autres médicaments pour induire le sommeil (mélatonine). Occasionnellement, l'oxygène et rarement, dans les cas graves, la ventilation non invasive/invasive est nécessaire.

Il est également important de tenir compte des interactions médicamenteuses afin d'éviter les facteurs déclenchants (par exemple, la constipation, la douleur, l'irritabilité) qui peuvent exacerber les épisodes.

## Co-morbidités

• Un examen cardiologique annuel est recommandé (le gène ATP1A3 est exprimé dans les cellules cardiaques) étant donné le risque d'arythmies et de mort subite possible.

• Une étude du sommeil est recommandée compte tenu du risque d'apnée du sommeil. Certains patients atteints de AHC présentent également des troubles respiratoires complexes nécessitant une surveillance étroite. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour comprendre ce phénomène.

• Les difficultés de déglutition, la nécessité d'une alimentation complémentaire, les sondes d'alimentation et les symptômes gastro-intestinaux sont courants.

• Des troubles du spectre autistique et d'autres troubles du comportement peuvent être rencontrés chez les patients atteints d'AHC.

Évaluer l'impact des crises, des médicaments et des comorbidités, sur :

• Les activités quotidiennes ; la nutrition et l'apport en liquides ; le bien-être général et la qualité de vie ; la santé mentale et physique ; la cognition et le développement ; le comportement ; le sommeil ; l'autonomie/indépendance.

## Protocoles d'urgence individualisés

Les cliniciens doivent être conscients que l'AHC peut mettre la vie en danger. Tous les protocoles doivent donc être individualisés et centrés sur la personne.

Les protocoles d'urgence doivent couvrir les épisodes graves d'AHC, les crises, les difficultés respiratoires et les autres manifestations possibles nécessitant une intervention aiguë.

Fournir au patient et/ou au soignant des informations sur :

• L'évitement des déclencheurs connus ; la prise de liquides/aliments sans danger ; les effets secondaires des médicaments.

• Discuter de l'hygiène du sommeil et envisager une étude du sommeil en cas d'apnée du sommeil.

• Discuter de l'examen cardiologique annuel.

• Formation aux soins de base de réanimation

• Gestion du risque de Mort Subite inexpliquée dans l'épilepsie MSIE

• Contribution holistique, y compris la liaison avec la physiothérapie, l'ergothérapie et les orthophonistes.

• Conseil génétique

• Orientation vers des services comportementaux et neuropsychiatriques, le cas échéant.

• Soutien aux patients, aux soignants et aux employeurs (orientation vers les services sociaux, psychologiques et d'aide sociale appropriés).



Auteurs: Katherine Behl, AHC-UK ; Rosaria Vavassori, Consortium IAHCRC, AHC18+ e.V.. Texte original anglais et traduction française revus et validés par les Drs E. Panagiotakaki & M. Papadopoulou (HCL, France). Le soutien de la Commission européenne à la production de cette publication ne constitue pas une approbation de son contenu, qui n'engage que ses auteurs, et la Commission ne peut être tenue responsable de l'usage qui pourrait être fait des informations qu'elle contient.

1 Mikati MA, Panagiotakaki E, Arzimanoglou A. Revision of the diagnostic criteria of alternating hemiplegia of childhood. Eur J Paediatr Neurol. 2021;32:A4-A5. doi:10.1016/j.ejpn.2021.05.004

# Hémiplégie alternante de l'enfant (AHC)

**Également connue sous le nom de : Hémiplégie alternante**

## Présentation générale

L'hémiplégie alternante de l'enfant (AHC) est une maladie neurodéveloppementale ultra-rare qui dure toute la vie. Pour la majorité des patients, elle est due à une mutation de novo (c'est-à-dire non héritée des parents) du gène ATP1A3, qui code pour une pompe ATPase (énergie) sodium/potassium essentielle. Les patients qui ne présentent pas de mutation du gène ATP1A3 peuvent également recevoir le diagnostic clinique, sur la base du respect de tous ou de la plupart des critères de diagnostic clinique définis dans la littérature scientifique.

Si le nom de la maladie met en évidence un élément clé de l'affection, l'AHC englobe une vaste constellation complexe de symptômes neurologiques, à la fois paroxystiques (c'est-à-dire ayant un début soudain, une durée et une fin, soit spontanés, soit induits par des médicaments) et permanents.

Les symptômes paroxystiques comprennent :

1. Les crises d'épilepsie, dans environ 60 % des cas.
2. Les crises dystoniques (rigidité musculaire douloureuse), qui peuvent inclure une dystonie de tout le corps,
3. Des crises d'(hémi)plégie, c'est-à-dire une paralysie molle touchant un côté (moitié) du corps (crises hémiplégiques) ou des membres individuels et alternant dans la latéralité. Les accès de tétraplégie/de corps entier peuvent survenir de manière isolée ou comme une généralisation d'une attaque hémiplégique.
4. Etats de conscience réduite
5. Épisodes de nystagmus (secousses oculaires répétitives) et autres mouvements oculaires anormaux (un ou deux yeux).
6. Épisodes de tremblement, de chorée (mouvements saccadés incontrôlés), et rarement de maux de tête (migraineux ou non).
7. Changements dans le rythme de la respiration et troubles du système nerveux autonome (rougeur de la peau, pâleur, rythme cardiaque rapide, vomissements).

Les symptômes paroxystiques de l'AHC peuvent se manifester de manière isolée ou sous la forme d'une combinaison de plusieurs types de symptômes au cours d'un même épisode. Les déclencheurs courants sont l'excitation, la fatigue, les changements de température, l'eau, la douleur, la constipation, la fièvre/maladie, l'exercice physique ou la lumière du soleil. Cependant, de nombreux épisodes n'ont pas de déclencheurs clairs et sont imprévisibles.

Le sommeil est essentiel dans l'AHC et le fait de le provoquer peut résoudre les épisodes plégiques. Cependant, il est décrit qu'au réveil, les crises peuvent réapparaître dans l'heure qui suit.

## Quelle est la fréquence de l'AHC ?

La prévalence était initialement estimée à 1 sur 1 million, mais de nouvelles observations montrent qu'elle est probablement au moins 10 fois plus élevée (1/100 000).

## Quand les symptômes apparaissent-ils ?

Les premiers symptômes paroxystiques apparaissent généralement avant l'âge de 18 mois. Cependant, l'âge d'apparition des symptômes varie considérablement. Les crises d'épilepsie ne sont pas toujours présentes à l'apparition de l'AHC et peuvent apparaître à tout âge, même tardivement à l'âge adulte.

## Quels sont les types de crises d'épilepsie observés dans l'AHC ?

Environ 60% des cas sont épileptiques. Les crises d'épilepsie dans l'AHC peuvent être focales (débutant dans une partie du cerveau) ou généralisées (début généralisé). Certains patients présentent également des crises d'épilepsies sévères plus prolongées (état de mal épileptique), entraînant dans certains cas une régression de leurs capacités. Dans certains cas extrêmes, des épisodes dystoniques et plégiques prolongés peuvent provoquer des changements généralisés conduisant à des crises épileptiques. Chez de nombreux patients suspectés de crises épileptiques, les EEG sont normaux, en particulier au début. Il faut parfois 3 à 4 ans pour qu'un EEG anormal se développe, et un suivi et une surveillance réguliers peuvent donc être nécessaires pour confirmer l'épilepsie. La plupart des patients atteints d'AHC présentent également des épisodes qui peuvent être interprétés à tort comme des crises d'épilepsie. Ces épisodes se manifestent par un regard fixe et une diminution de la réactivité sans modification simultanée de l'EEG épileptique. Ces épisodes peuvent être des périodes de conscience réduite. Une évaluation minutieuse par un neurologue expérimenté en AHC est indiquée avant de prescrire un traitement.

## L'AHC est-elle liée à d'autres syndromes épileptiques ?

L'AHC est considérée comme une maladie rare, dont les patients peuvent fréquemment avoir des crises d'épilepsie. En tant que telle, l'AHC est considérée comme un type d'épilepsie à étiologie spécifique. Cependant, les personnes atteintes d'AHC n'ont pas toutes des crises épileptiques.

## Quelle est typiquement la fréquence des crises d'épilepsie chez l'AHC ?

Les crises épileptiques, ainsi que tout autre type de symptômes paroxystiques, varient considérablement dans leur fréquence, leur gravité et leur durée entre les individus ainsi qu'avec l'âge et les différentes saisons, sans qu'il y ait de schéma spécifique. Certains épisodes peuvent durer quelques minutes ou quelques heures, d'autres plusieurs jours, voire plusieurs semaines. Les crises de nature épileptique sont généralement de courte durée, à l'exception des épisodes de status epilepticus. Certaines

peuvent se produire jusqu'à plusieurs fois par jour. Chez un patient qui présente des symptômes nouveaux ou modifiés au cours de la maladie ou concernant des manifestations paroxystiques, un avis médical doit être demandé.

## Comment les crises peuvent-elles évoluer dans le temps ?

Les crises d'épilepsie, ainsi que tout autre type d'épisodes paroxystiques, peuvent évoluer de manière significative dans le temps, y compris en ce qui concerne la combinaison de différents types de symptômes au cours d'un même épisode. L'épilepsie peut se manifester à tout âge, même tardivement à l'âge adulte. Les facteurs déclenchant les épisodes paroxystiques peuvent également changer avec le temps.

## En dehors de l'épilepsie, quels autres problèmes affectent les personnes atteintes d'AHC ?

L'AHC est un trouble du développement neurologique. En tant que tel, en plus des symptômes paroxystiques, elle se caractérise par d'autres manifestations, allant de handicaps moteurs et cognitifs légers à graves. Un trouble du spectre autistique (TSA) et d'autres troubles du comportement peuvent également être diagnostiqués. En outre, le gène ATP1A3 est exprimé dans le cœur, ce qui est lié à un risque de troubles du rythme cardiaque et de mort subite éventuelle. Des troubles gastro-intestinaux, des complications respiratoires et de l'apnée du sommeil ont également été mis en évidence dans l'AHC.

## Quelles sont les options thérapeutiques pour l'AHC ?

L'épilepsie dans l'AHC est souvent résistante aux médicaments. Le choix du médicament anticonvulsivant approprié dépend des types de crises spécifiques que présente le patient et n'est pas spécifique à l'AHC.

Dans certains cas, la stimulation du nerf vague peut être efficace pour réduire les crises. Des rapports ont fait état de certains avantages limités du régime cétoïque. Des rapports anecdotiques suggèrent un bénéfice des cannabinoïdes, à la fois pour les crises d'épilepsie et/ou pour les épisodes dystoniques/plégiques, mais nous manquons encore d'études contrôlées.

Les épisodes de conscience réduite ne doivent pas être diagnostiqués à tort comme des crises d'épilepsie, car cela conduirait à une utilisation inutile d'antiépileptiques. La Flunarizine est le médicament de choix actuel pour le traitement de fond des épisodes non épileptiques (principalement les épisodes de plégie), mais avec un effet limité sur la réduction de leur fréquence, de leur durée et de leur gravité. D'autres médicaments utilisés pour la prophylaxie sont le topiramate et l'acétazolamide. Le traitement de la dystonie peut comprendre des médicaments tels que les benzodiazépines, le trihexyphénydyl, la gabapentine, la clonidine ou le baclofène. Les benzodiazépines et l'hydrate de chloral sont utilisés comme traitement de secours d'urgence, c'est-à-dire pour interrompre les épisodes plégiques, dystoniques et convulsifs en cours. Il est essentiel d'assurer un environnement sombre et calme pour induire le sommeil. Une mesure préventive pour tous les types d'épisodes peut également consister à limiter l'exposition aux facteurs individuels de déclenchement les plus connus. Les

anomalies cardiaques doivent être correctement traitées et surveillées. L'apnée du sommeil doit être recherchée et prise en charge correctement. Les habitudes de sommeil irrégulières doivent être évitées autant que possible.

## Quel est le protocole d'urgence pour les crises d'épilepsie et autres épisodes d'AHC ?

Les patients atteints d'AHC doivent se voir proposer dès le début un plan de traitement d'urgence individualisé, régulièrement mis à jour. La maladie peut mettre la vie en danger chez certains individus. Le protocole de la plupart des patients comprend des techniques de relaxation efficaces pour les crises dystoniques/plégiques, ainsi que la réduction des facteurs déclenchants et la promotion du sommeil. En cas d'épisodes dystoniques/plégiques prolongés et/ou de crises d'épilepsie, des médicaments de secours doivent être prescrits par un neurologue pour enfants ou adultes. Ceci est particulièrement important si ces manifestations s'accompagnent d'altérations du système autonome.

## Que pourrais-je demander à mon médecin ou à l'infirmier.e spécialisé.e en épilepsie ?

- Un plan personnalisé de médication de secours pour les crises prolongées et les épisodes dystoniques/plégiques.
- Les effets secondaires des médicaments, notamment en cas de changement de traitement
- Le conseil génétique
- La gestion des facteurs déclenchants
- La gestion et la surveillance des troubles associés (troubles cardiaques, intestinaux, respiratoires, du sommeil, comportementaux/psychiatriques)
- Formation aux gestes de réanimation de base
- Rééducation et ergothérapie (physiothérapeute, ergothérapeute, orthophoniste).
- Intervention d'une infirmière spécialisée en épilepsie
- Liaison avec l'école, le collège ou l'institut médico-éducatif pour le soutien
- Besoins de soutien du patient, et le cas échéant de son parcours professionnel, notamment en matière de soutien/prestations, d'évaluation neuropsychologique, d'orientation, de soutien psychiatrique ou psychologique éventuel, y compris le conseil.
- Gestion du risque de mort subite inattendue en épilepsie si l'épilepsie est confirmée.

## Groupe de patient et scientifiques

Association Française de l'Hémiplégie Alternante (AFHA)

[www.afha.org](http://www.afha.org) | [info@afha.org](mailto:info@afha.org)

International Consortium for the Research on Alternating Hemiplegia of Childhood - IAHCRC

[www.iahcrc.net](http://www.iahcrc.net) | [info@iahcrc.net](mailto:info@iahcrc.net)



Auteurs: Katherine Behl, AHC-UK ; Rosaria Vavassori, Consortium IAHCRC, AHC18+ e.V.. Texte original anglais et traduction française revus et validés par les Drs E. Panagiotakaki & M. Papadopoulou (HCL, France). Le soutien de la Commission européenne à la production de cette publication ne constitue pas une approbation de son contenu, qui n'engage que ses auteurs, et la Commission ne peut être tenue responsable de l'usage qui pourrait être fait des informations qu'elle contient.