

## **Dr Françoise GOUTIERES**

*Département de Pédiatrie Clinique de Génétique Médicale  
Hôpital NECKER - Enfants Malades*

Le syndrome d'hémiplégie alternante du nourrisson est une affection neurologique à manifestations paroxystiques très invalidantes, dont le diagnostic est souvent longtemps méconnu par les praticiens qui voient ces enfants et qui, ne connaissant pas ce syndrome, interprètent les troubles comme d'origine épileptique ou migraineux.

### **Une affection rare**

Les premiers cas ont été rapportés en 1971 par Verret et Steele, mais la description clinique détaillée de la maladie est due à I. Krageloh et J. Aicardi qui, en 1980, l'ont isolée comme une affection spécifique sévère, de pronostic neurologique et psycho-intellectuel réservé. C'est une affection rare : il y a seulement une centaine de cas publiés dans le monde; une trentaine de patients sont connus en France.

### **Attaques d'hémiplégie flasque**

La maladie commence dans la première année de vie (toujours avant 12 mois ; dans les trois quarts des cas, avant 6 mois) et se caractérise par des attaques d'hémiplégie d'installation brutale ou en quelques minutes, affectant alternativement chacun des deux côtés, parfois les deux. La fréquence et la durée des hémiplégies varient d'un cas à l'autre et d'un accès à l'autre: l'intervalle moyen entre les accès va de 24-48 heures à 1 mois; les accès les plus courts durent quelques minutes, les plus longs, plusieurs jours. Il s'agit d'hémiplégie flasque, sans syndrome pyramidal, dont l'intensité fluctue à l'extrême d'une minute à l'autre: à un moment, l'enfant peut attraper un objet; cinq minutes après, son bras pend, inerte; deux minutes plus tard, il peut à nouveau s'en servir.

### **D'un côté à l'autre**

Ces hémiplégies saisissent alternativement chacun des deux côtés et passent d'un côté à l'autre après un intervalle libre de quelques heures à quelques jours. Certains enfants ont des attaques très sévères avec une atteinte bilatérale d'emblée.

### **Troubles végétatifs**

Les hémiplégies s'accompagnent de troubles végétatifs (modifications vasomotrices d'un membre ou d'un hémicorps, hypothermie ou

fièvre), de manifestations de malaise ou de souffrance (pleurs, agitation), très sévères en cas d'hémiplégie double, d'une diminution de la vigilance, mais la conscience est préservée.

### **Disparition pendant le sommeil**

Un élément très caractéristique de ces hémiplégies est leur disparition totale pendant le sommeil et leur réapparition dans les quinze à vingt minutes qui suivent le réveil.

### **Crises toniques**

D'autres manifestations paroxystiques s'observent dans ce syndrome et sont essentielles pour le diagnostic : accès de nystagmus, de strabisme, crises toniques isolées, qui sont souvent le mode d'entrée dans la maladie et précèdent les hémiplégies de quelques mois avec hyper extension des membres d'un côté, déviation latérale de la tête et des yeux. Ces crises toniques durent 2 à 3 minutes et sont prises pour des crampes ou un torticolis. Des troubles de la déglutition, un stridor, une dyspnée paroxystique se voient surtout en cas d'hémiplégie double.

### **Fatigue, émotions, eau, chaud ou froid**

Les parents signalent chez certains enfants l'effet déclenchant de la fatigue, des émotions, du contact de l'eau, de la chaleur ou, au contraire, du froid, mais aucun facteur déclenchant constant n'est retrouvé. L'évolution est lente et variable d'un malade à l'autre : les attaques hémiplégiques peuvent s'espacer, mais persistent à l'âge adulte. Les manifestations paroxystiques associées s'estompent et après cinq à sept ans d'évolution, les hémiplégies surviennent sans phénomène d'accompagnement.

### **Des crises d'épilepsie**

D'authentiques crises épileptiques s'observent dans un tiers des cas environ, souvent au cours d'épisodes hémiplégiques, peut-être comme conséquence de perturbations hémodynamiques.

### **Retard mental et mouvements anormaux Deux éléments assombrissent lourdement le pronostic :**

1. le retard mental présent chez tous les patients, de degré variable, le plus souvent sévère ' empêchant une scolarité normale,

2. un syndrome de mouvements anormaux, choréathétose ou dystonie permanentes persistant entre les accès d'hémiplégie.

### Examens décevants

Les examens de laboratoire sont décevants: scanner et résonance magnétique nucléaire sont normaux; l'électroencéphalogramme, même en cas d'accès, ne montre pas d'activité paroxystique. Les études en SPECT scan ont montré des résultats contradictoires : hypoperfusion ou, au contraire, hyperperfusion de l'hémisphère controlatéral à l'hémiplégie en cours d'accès, probablement en fonction du temps écouté par rapport au début de l'accès; perfusion normale en période intercritique.

### Physiopathologie incomprise

La physiopathologie reste incomprise pour l'instant. Les rapports avec l'épilepsie et la migraine hémiplégique ont été discutés, mais leur rôle étiologique est écarté. En cas d'accès, aucune activité paroxystique de nature épileptique n'est enregistrée sur l'EEG ; le passage de l'hémiplégie d'un côté à l'autre et l'atteinte bilatérale dans certains accès, les phénomènes végétatifs et oculaires associés, et surtout l'installation d'un déficit intellectuel et neurologique permanent en cours d'évolution sont autant d'éléments qui distinguent les hémiplégies alternantes des migraines hémiplégiques. Une pathologie mitochondriale a été évoquée, mais paraît pouvoir être écartée.

### Les canaux ioniques et la flunarizine

Actuellement, les recherches s'orientent vers une pathologie des canaux ioniques. Cela pourrait rendre compte du caractère paroxystique à début et à fin brusques des accès, et de la totale disparition des symptômes entre les accès. L'action de la flunarizine, inhibiteur des canaux calciques, seul médicament à avoir une réelle, quoique incomplète, efficacité sur la durée et l'intensité des hémiplégies, vient conforter cette hypothèse. En 1987, une étude internationale en double aveugle réalisée chez douze enfants ayant au moins deux attaques par mois a montré que la flunarizine en traitement de fond à la dose de 5 à 10 mg par jour avait, chez onze d'entre eux, une action préventive sur la durée et la gravité des accès. Elle semble, en revanche, avoir peu d'action sur leur fréquence. En dehors de la flunarizine, le traitement préventif des accès est décevant. Les médicaments anti-épileptiques sont sans effet sur les hémiplégies et ne sont indiqués qu'en cas d'authentiques crises épileptiques associées.

### L'hydrate de chloral et le niaprazine

L'hydrate de chloral (de 300 à 600 mg) par voie rectale est préconisé dans les accès graves d'hémiplégie double avec phénomènes végétatifs sévères: son mécanisme d'action n'est pas très clair: il agirait soit comme modulateur de l'action du GABA, soit en induisant rapidement le sommeil qui coupe l'accès. Récemment, le niaprazine (Nopron) a été conseillé comme traitement d'attaque en cours de crise ; à la dose de 20 mg, son action serait indépendante de son action sur le sommeil.

### Prise en charge à domicile

La prise en charge de ces malades est réalisée au mieux à domicile par les parents qui sont bien habitués aux symptômes présentés par leurs enfants et connaissent souvent ce qui peut le soulager. Certains parents connaissant les facteurs déclenchant évitent le contact de l'eau, du froid, du chaud, les émotions fortes, mais cela doit être tempéré, car peut mener à un mode d'éducation surprotégé qui a d'autres inconvénients.

### Le médecin en cas d'accès

En cas d'accès, il faut que le praticien reconnaisse le syndrome pour éviter les investigations agressives et inutiles qui ne feront que fatiguer et angoisser l'enfant et augmenter la durée et la sévérité de l'accès. Il est important de laisser l'enfant au calme et d'essayer de l'endormir car l'hémiplégie disparaît dans le sommeil. Il faut profiter du quart d'heure qui suit le réveil pour alimenter l'enfant avant que l'hémiplégie et les troubles végétatifs ne réapparaissent. Dans les accès très sévères d'hémiplégie double avec dyspnée laryngée, une hospitalisation peut être nécessaire pour contrôler la ventilation.

### La recherche génétique

Les recherches actuelles sont toutes dirigées sur l'identification d'un gène candidat. L'étude des chromosomes 3 et 9 est particulièrement intéressante, car il a été rapporté aux Etats-Unis une famille avec plusieurs membres affectés et avec une translocation équilibrée 3-9. L'étude du chromosome 19 est une autre piste d'investigation, car on y a localisé le gène de la migraine hémiplégique familiale, de l'ataxie cérébelleuse familiale Diamoxsensible et de l'artériopathie cérébrale dominante avec infarctus sous-corticaux et leuco-encéphalopathie connue sous l'acronyme de CADASIL. De plus, le chromosome 19 code pour une protéine liée aux canaux calciques.

Cette voie de recherche semble donc prometteuse.

### **Maladie sporadique**

Le syndrome d'hémiplégie alternante du nourrisson n'est pas, *a priori*, une maladie génétique. En dehors de la famille américaine avec la translocation 3-9 mentionnée ci-dessus et dont les manifestations cliniques sont beaucoup moins sévères que dans les autres cas, tous les cas connus sont sporadiques.

