

# L'hémiplégie alternante du nourrisson à l'âge adulte

## Mise au point

■ L'hémiplégie alternante du nourrisson est une maladie neurologique rare qui débute dans les premiers 18 mois de vie. Elle est caractérisée par des épisodes d'hémiplégie transitoire affectant en alternance chacun des deux hémicorps, des accès dystoniques, des mouvements oculaires anormaux, des crises d'épilepsie et des manifestations paroxystiques du système nerveux autonome.

Eleni Panagiotakaki et Alexis Arzimanoglou\*

L'hémiplégie alternante du nourrisson est une maladie neurologique rare (≈1 sur 1 000 000) (1), caractérisée par des épisodes d'hémiplégie transitoire, qui affectent en alternance chacun des deux hémicorps (et souvent les deux en même temps). Il existe d'autres manifestations paroxystiques : crises dystoniques, mouvements oculaires anormaux (nystagmus paroxystique souvent monoculaire), accès de dysfonctionnement du système autonome et crises d'épilepsie. Ces manifestations paroxystiques surviennent de façon simultanée ou non avec les accès hémiplégiques (2, 3). La maladie débute les premiers 18 mois de vie. Les patients présentent entre les paroxysmes un examen neurologique anormal avec des signes d'ataxie, des mouvements anormaux comme une chorée ou une athétose et la majorité présente un retard mental (4, 5).

La maladie a été initialement décrite en 1971 par S. Verret et J.C. Steele (2) et d'autres auteurs ont complété entre temps sa description (6, 7). La disparition des symptômes paroxystiques avec le sommeil et immédiatement après a été rapportée pour la première fois en 1987 (3).

Plusieurs facteurs ont été rapportés comme déclenchant ou facilitant la survenue d'accès paroxystiques : stress, excitation, lumière du soleil, lumières fluorescentes, bains à la mer ou à la piscine, variations de température, différents aliments.

### DESCRIPTION CLINIQUE

#### LES MANIFESTATIONS PAROXYSTIQUES

La maladie débute habituellement avant l'âge de 6 mois (parfois à l'âge néonatal) par des accès toniques/dystoniques et un nystagmus paroxystique (souvent monoculaire), alors que les épisodes d'hémiplégie ou tétraplégie

apparaissent plus tard (8, 9).

- **Durant les accès d'hémiplégie**, une paralysie évoluant avec une intensité variable apparaît et peut parfois changer d'hémicorps durant le même épisode, étant par ailleurs souvent accompagnée d'une dystonie. La conscience est préservée pendant les épisodes, qui peuvent durer de quelques minutes à plusieurs jours. Les accès d'hémiplégie impliquent le plus souvent les membres supérieur et inférieur homolatéraux, mais peuvent affecter soit un seul membre uniquement, soit deux membres controlatéraux. Il s'agit d'une paralysie flasque sans signes pyramidaux. Pendant les accès d'hémiplégie la face est épargnée, mais il peut parfois se produire une paralysie faciale, une déviation de la bouche couplée avec une dysarthrie. Elles peuvent s'accompagner de troubles végétatifs ou de crises dystoniques.

- **Les accès dystoniques** apparaissent comme une raideur

\*IDEE (Institut des Epilepsies de l'Enfant et de l'Adolescent), Explorations fonctionnelles neurologiques pédiatriques, Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon

d'un ou plusieurs membres, et sont souvent accompagnés d'un tremblement vibratoire. Ils se manifestent parfois comme un torticolis ou un opisthotonos. Ils surviennent seuls ou en même temps que les épisodes hémiplésiques. Ils peuvent impliquer la langue provoquant des difficultés respiratoires et de déglutition. Parfois, les patients deviennent cyanotiques et présentent un sentiment de suffocation durant ces épisodes.

- **Les accès d'hémiplégie bilatérale** sont considérés caractéristiques de la maladie (3). Pendant ces épisodes les patients présentent des troubles de déglutition et une hypersalivation. Ils sont incapables de parler et la plupart d'entre eux sont aussi incapables de manger. Ils restent conscients, mais peuvent être somnolents et semblent léthargiques. La durée des accès varie de quelques minutes à plusieurs jours, voire plusieurs semaines (10). Il y a des périodes d'amélioration surtout par l'effet du sommeil, qui donnent aux parents la possibilité d'hydrater et de nourrir l'enfant durant la courte durée d'amélioration après le réveil. Les accès s'accompagnent de troubles végétatifs de manière plus prononcée que lors des attaques hémiplésiques unilatérales, par exemple des problèmes cardio-respiratoires tels une bradycardie, un stridor, un bronchospasme, des apnées.

- **Les manifestations du système autonome** sont parmi les signes précoces de la maladie. Il s'agit de changements vasomoteurs et cardio-respiratoires et sont présents chez 65 % des patients (5). On ne peut pas exclure leur rôle potentiel comme facteurs

de risque d'une mort subite lors des épisodes d'hémiplégie ou plus souvent tetraplégie sévère et prolongée, concomitante ou pas à des crises d'épilepsie et finissant par un arrêt cardiaque.

- **Le nystagmus monoculaire** et d'autres mouvements oculaires anormaux tels un strabisme paroxystique (11) sont un élément caractéristique du syndrome (91 % de patients) (5) et sont un des critères définis par le Pr Aicardi pour la maladie. Le signe oculaire le plus caractéristique est un nystagmus paroxystique isolé, d'apparition précoce en période néonatale ou plus tardive dans le cursus de la maladie. Il peut être monoculaire ou binoculaire et tantôt horizontal, tantôt vertical ou même rotatoire. Les patients peuvent aussi présenter une perte de convergence pendant les épisodes, avec par exemple un œil se dirigeant vers le haut tandis que l'autre se dirige vers le bas. Les mouvements oculaires apparaissent souvent du même côté que l'accès concomitant tonique ou hémiplésique, mais peuvent être la seule manifestation paroxystique. La fréquence d'apparition de mouvements oculaires anormaux diminue avec l'âge, mais ces mouvements ne disparaissent pas complètement (présents chez un tiers des patients adultes).

- **Des céphalées** sont rapportées par plus de la moitié des patients, mais seulement une faible minorité a des caractères de migraine. Des douleurs localisées aux membres affectés par un accès hémiplésique et plus souvent dystonique, sont parfois assez sévères et peuvent nécessiter l'administration de médicaments.

- Le pourcentage de **crises d'épilepsie** rapporté dans les différentes séries varie de 18 % (12) à 59 % (13). Les crises épileptiques peuvent parfois apparaître en même temps que les accès hémiplésiques ou dystoniques. Les crises sont le plus souvent partielles, allant jusqu'à un état de mal épileptique, qui nécessite une prise en charge en urgence (14). Il n'est pas inhabituel surtout au début de la maladie, que des accès paroxystiques soient interprétés à tort comme des crises d'épilepsie. Même après le diagnostic, les épisodes qui nécessitent l'admission urgente dans un service non spécialisé sont souvent interprétés comme des crises. D'après les résultats de notre série de 157 patients, 53 % d'entre eux présentent des crises d'épilepsie au moins une fois dans leur vie (5). En général les crises épileptiques authentiques ne sont pas très fréquentes et surviennent une à six fois par an.

- En 1987 J. Aicardi a pour la première fois décrit l'une des caractéristiques du syndrome, **l'effet réparateur du sommeil**. L'effet du sommeil est presque toujours présent. Une fois endormi l'enfant semble ne plus présenter d'hémiplégie et cet effet peut durer au moins 10 à 20 minutes après le réveil.

## LES MANIFESTATIONS NON PAROXYSTIQUES

Des troubles neurologiques en dehors des accès paroxystiques sont présents chez la totalité des patients, et un examen neurologique normal serait un argument contre le diagnostic d'une hémiplégie alternante.

- **Le retard du développement moteur** est de règle. La grande

majorité de patients présentent une hypotonie globale qui est plus prononcée les premières années de leur vie. Les patients présentent le plus souvent une démarche ataxique et n'ont que rarement (27 % de patients) une marche autonome avant l'âge de 2 ans (5). Les troubles de la motricité globale sont constants et sont encore présents chez au moins trois quarts des patients à l'âge adulte (5).

- **La réalisation de gestes fins** ou précis est pour le moins difficile, et presque tous les patients développent des **mouvements anormaux** tels une ataxie, des tremblements, une chorée ou athétose, des mouvements dystoniques et des myoclonies. Ces mouvements parasitent la motricité globale et fine, et rendent l'exécution de tâches extrêmement difficile. Les troubles de la motricité fine sont présents dans la grande majorité des patients jeunes (80 %) et augmentent ou deviennent plus évidents avec l'âge et sont présents dans la majorité de patients adultes (5, 15).

- La grande majorité (92 %) de patients présente **un retard psychomoteur ou un retard mental**, qui est modéré pour environ la moitié de cas (4, 5, 9, 12, 13). L'impression clinique, en ce qui concerne le retard mental, est qu'il se présente tôt et n'est pas évolutif. Un certain nombre d'enfants apparaissent profondément retardés sans pour autant avoir été les plus affectés par des accès longs et très sévères. Il n'est pas clairement établi si le degré du retard mental et en général du tableau neurologique, est le résultat du nombre et de la sévérité de crises. D'après notre étude

### Diagnostic différentiel de l'hémiplégie alternante du nourrisson

- Epilepsie, migraine hémiplégique et basilaire, certaines maladies vasculaires et cardiaques, troubles de la coagulation, maladies métaboliques et mitochondriales, ou démyélinisantes (10, 14).
- Choréoathétose paroxystique kinésigénique, torticolis paroxystique, paralysies périodiques hyperkaliémiques et la paramyotonie congénitale (10).

récente portant sur une cohorte de 157 patients (5) la gravité des épisodes paroxystiques n'a pas de corrélation avec la gravité du déficit neurologique.

- On retrouve souvent des **troubles du langage**, qui peut être tardif et parfois se réduire à la simple prononciation de quelques mots dissyllabiques. La plupart des enfants éprouvent de grosses difficultés d'attention et cela dans un contexte de troubles du comportement. On retrouve souvent des troubles relationnels, qui se manifestent par un comportement agressif.

### LA PHYSIOPATHOLOGIE

La pathophysiologie de la maladie reste indéterminée. Certains auteurs ont suggéré qu'il existe des analogies avec la migraine hémiplégique (16-18), mais le tableau neurologique global et la présence du retard mental permettent de différencier les deux entités. De plus, l'ensemble de la clinique et l'évolution de ces deux maladies sont très différents (2, 18).

D'autres auteurs (12) ont supposé une origine mitochondriale.

Des publications récentes ont avancé comme hypothèse l'existence de mutations de gènes de canaux ioniques cérébraux (19, 20). Une mutation du gène

*ATPIA2* a été identifiée chez une famille (21), mais aucune mutation du même gène n'a été retrouvée ensuite chez de nombreux malades (5, 22).

Auvin et al., en 2006 (23), ont retrouvé des anomalies vasculaires sur des biopsies de la peau et du muscle, mais sans qu'il soit déterminé à ce jour, s'il s'agit d'anomalies primaires ou secondaires liées à une autre étiologie.

### INVESTIGATIONS ET TRAITEMENT

Un bilan exhaustif est habituellement réalisé, comprenant des analyses métaboliques et génétiques, ainsi que des examens neuroradiologiques et neurophysiologiques, mais les résultats sont en général normaux ou non concluants. Il n'existe pas aujourd'hui de marqueur biologique spécifique de la maladie et le diagnostic reste clinique. Donc, devant une histoire clinique typique, un bilan exhaustif n'est pas nécessaire.

- La majorité des médicaments utilisés pour le traitement de l'hémiplégie alternante ne donnent pas de résultats satisfaisants, à l'exception de la **flunarizine** (24, 25) pour laquelle une réponse positive, mais souvent partielle a été rapportée pour environ 75 % de patients (5, 12).

Elle reste actuellement le traitement de premier choix, malgré l'absence d'étude contrôlée.

- **Les médicaments antiépileptiques** seuls ou en association ont été souvent utilisés, soit comme traitement en début d'accès paroxystique pour arrêter la progression (cas des benzodiazépines : clonazépam ou diazépam), soit comme traitement de fond en prévention des accès paroxystiques (hémiplégiques, dystoniques, etc.), ainsi que pour des épisodes épileptiques. Occasionnellement une réduction de la fréquence ou sévérité des événements paroxystiques a été rapportée. Aucun des médicaments utilisés n'a eu d'effet à l'état neurologique de base en dehors de paroxysmes.

- Il a été rapporté récemment que le topiramate pourrait être utilisé comme une alternative à la flunarizine (26, 27). Mais dans notre cohorte de 157 patients, le topiramate a été rapporté n'avoir qu'une efficacité partielle, chez 6 patients parmi les 20 qui l'ont utilisée (5).

- Afin de stopper les manifestations paroxystiques, des facteurs qui favorisent l'endormissement, tels que l'hydrate de chloral, la niaprazine ou la mélatonine, ont également été utilisés.

Une minorité de patients a été traitée avec des agents thérapeutiques comme les neuroleptiques, les bêtabloquants, la L-dopa, les antihistaminiques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, mais sans effet notable.

L'efficacité des différentes thérapeutiques est difficile à évaluer, sachant que la maladie présente une évolution avec des périodes d'aggravation et d'amélioration même sans modification du traitement. Par ailleurs, la plupart des patients reçoivent souvent plusieurs médicaments en même temps et il est difficile d'attribuer des résultats positifs à un agent thérapeutique plus qu'un autre. Il y a un besoin d'études prospectives en double aveugle, mais le petit nombre de patients peut constituer une limitation.

## ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

Il n'y a pas de modification majeure de la fréquence et de la sévérité des accès hémiplégiques et dystoniques d'après les données de la totalité de la cohorte, dans notre série. Mais on note une grande variabilité et de grandes différences d'évolution d'un patient à l'autre. En tous cas, les accès hémiplégiques ne disparaissent jamais totalement. Les

crises d'épilepsie ont tendance à diminuer après l'adolescence.

Certains auteurs ont rapporté que les patients avec hémiplegie alternante présentent un déficit neurologique progressif au fil des années (28, 29). Notre impression (5) et celle des autres auteurs (4, 8, 12) est que les signes neurologiques de la maladie deviennent apparents durant les premières années de vie et que, par la suite, le déficit reste plus ou moins figé dans la plupart des cas. Pendant l'évolution de la maladie, les manifestations non paroxystiques deviennent plus évidentes : le retard mental et les signes neurologiques à type de choréoathétose et de dystonie. Analysée sur l'ensemble des patients, la maladie ne semble pas avoir une évolution progressive, mais le pronostic reste très variable d'un patient à l'autre (5). ■

Pour en savoir plus sur l'Association Française de l'Hémiplegie Alternante : [www.afha.org](http://www.afha.org)

### Mots-clés :

Hémiplegie alternante du nourrisson, Enfant, Dystonie, Système autonome, Epilepsie, Paralyse, Ataxie, Tremblements, Chorée, Athétose, Myoclonies, Retard psychomoteur, Retard mental, Troubles du langage, Génétique, Flunarizine, Antiépileptiques

## BIBLIOGRAPHIE

1. Neville BG, Ninan M. The treatment and management of alternating hemiplegia of childhood. *Dev Med Child Neurol* 2007 ; 49 : 777-80.
2. Verret S, Steele JC. Alternating hemiplegia of childhood: a report of eight patients with complicated migraine beginning in infancy. *Pediatrics* 1971 ; 47 : 675-80.
3. Aicardi J. Alternating hemiplegia of childhood. *International Pediatrics* 1987 ; 2 : 115-9.
4. Bourgeois M, Aicardi J, Goutières F. Alternating hemiplegia of childhood. *J Pediatr* 1993 ; 122 : 673-9.
5. Panagiotakaki E, Gobbi G, Neville B et al., for The ENRAH Consortium. Evidence of a non-progressive course of alternating hemiplegia of childhood: study of a large cohort of children and adults. *Brain* 2010 Oct 24, Epub ahead of print.
6. Dittrich J, Havlová M, Nevšimalová S. Paroxysmal hemipareses in childhood. *Dev Med Child Neurol* 1979 ; 21 : 800-7.
7. Krägeloh I, Aicardi J. Alternating hemiplegia in infants: report of five cases. *Dev Med Child Neurol* 1980 ; 22 : 784-91.
8. Aicardi J, Bourgeois M, Fusco L et al. Alternating hemiplegia of childhood: an overview. In: Andermann F, Aicardi J, Vigeveno F, eds. *Alternating hemiplegia of childhood*. New York : Raven Press, 1995 : 207-12.
9. Sweney MT, Silver K, Gerard-Blanluet M et al. Alternating hemiplegia of childhood: early characteristics and evolution of a neurodevelopmental syndrome. *Pediatrics* 2009 ; 123 ( 3 ) : e534-41.
10. Bourgeois M. Contribution à l'étude de l'hémiplegie alternante du nourrisson. Thèse présentée à la Faculté de Médecine de Dijon et soutenue publiquement le 1<sup>er</sup> octobre 1992 pour obtenir le grade de Docteur

## BIBLIOGRAPHIE

en Médecine.

11. Bursztyjn J, Mikaeloff Y, Kaminska A et al. Alternating hemiplegia of childhood and oculomotor anomalies. *J Fr Ophtalmol* 2000 ; 23 : 161-4.
12. Mikati MA, Kramer U, Zupanc ML, Shanahan RJ. Alternating hemiplegia of childhood: clinical manifestations and long-term outcome. *Pediatr Neurol* 2000 ; 23 : 134-41.
13. Sakuragawa N. Clinical findings in 23 Japanese patients with alternating hemiplegia of childhood. In : Andermann F, Aicardi J, Vigeveno F, eds. *Alternating hemiplegia of childhood*. New York : Raven Press, 1995 : 43-7.
14. Aicardi J, Bourgeois M, Goutières F. Alternating hemiplegia of childhood: clinical findings and diagnostic criteria. In : Andermann F, Aicardi J, Vigeveno F, eds. *Alternating hemiplegia of childhood*. New York : Raven Press, 1995 : 3-18.
15. Bourgeois M, Nevšimalová S, Aicardi J, Andermann F. Alternating hemiplegia of childhood: Long-Term outcome. In : Andermann F, Aicardi J, Vigeveno F, eds. *Alternating hemiplegia of childhood*. New York : Raven Press, 1995 : 49-54.
16. Golden GS, French JH. Basilar artery migraine in young children. *Pediatrics* 1975 ; 56 : 722-6.
17. Hosking GP, Cavanagh NP, Wilson J. Alternating hemiplegia: complicated migraine of infancy. *Arch Dis Child* 1978 ; 53 : 656-9.
18. Hockaday JM. Basilar migraine in childhood. *Dev Med Child Neurol* 1979 ; 21 : 455-63.
19. Haan J, Kors EE, Terwindt GM et al. Alternating hemiplegia of childhood: no mutations in the familial hemiplegic migraine CACNA1A gene.

Cephalalgia 2000 ; 20 : 696-700.

20. De Vries B, Haan J, Stam AH et al. Alternating hemiplegia of childhood: no mutations in the glutamate transporter EAAT1. *Neuropediatrics* 2006 ; 37 : 302-4.
21. Swoboda KJ, Kanavakis E, Xaidara A et al. Alternating hemiplegia of childhood or familial hemiplegic migraine: a novel ATP1A2 Mutation. *Ann Neurol* 2004 ; 55 : 884-7.
22. Kors EE, Vanmolkot KR, Haan J et al. Alternating hemiplegia of childhood: no mutations in the second familial hemiplegic migraine gene ATP1A2. *Neuropediatrics* 2004 ; 35 : 293-6.
23. Auvin S, Joriot-Chekaf S, Cuvellier JC et al. Small vessel abnormalities in alternating hemiplegia of childhood: pathophysiologic implications. *Neurology* 2006 ; 66 : 499-504.
24. Casaer P, Azou M. Flunarizine in alternating hemiplegia in childhood. *Lancet* 1984 ; 2 : 579.
25. Casaer P. Flunarizine in alternating hemiplegia in childhood: An international study in 12 children. *Neuropediatrics* 1987 ; 18 : 191-5.
26. Di Rosa G, Spanò M, Pustorino G et al. Alternating hemiplegia of childhood successfully treated with topiramate: 18 months of follow-up. *Neurology* 2006 ; 66 : 146.
27. Jiang W, Chi Z, Ma L et al. Topiramate: a new agent for patients with alternating hemiplegia of childhood. *Neuropediatrics* 2006 ; 37 : 229-33.
28. Nishiki T, Takeuchi Y, Yamazoe I et al. Patient with unusual alternating hemiplegia. *Pediatr Neurol* 1994 ; 10 : 153-6.
29. Gordon N. Alternating hemiplegia of childhood. *Dev Med Child Neurol* 1995 ; 37 : 464-8.

## RENDEZ-VOUS DE L'INDUSTRIE

## EPILEPSIE

## Demande d'AMM pour le perampanel

Esai annonce son intension de déposer au cours du premier trimestre 2011 une demande d'autorisation de mise sur le marché aux USA et dans l'Union européenne pour son antiépileptique perampanel (E2007), antagoniste sélectif non compétitif des récepteurs AMPA au glutamate. Le perampanel est développé dans le traitement en add-on des crises partielles. Le dossier d'AMM comprend trois études de phase III vs placebo regroupant un total de 1 490 patients. ■

## SCLÉROSE EN PLAQUES

## « It's a marathon... not a sprint ! »

Mi-janvier, à Bruxelles, Merck Serono a présenté en avant-première le court-métrage « It's a marathon... not a sprint ! », lauréat du concours "Votre histoire", premier volet de la campagne internationale *Real MS* qui vise à sensibiliser l'opinion mondiale sur la SEP, notamment sur les moyens à mettre en place pour améliorer le quotidien des personnes atteintes de SEP et de leur entourage. Sélectionné parmi plus de 100 scénarios originaux par des experts du cinéma et de la SEP, ce biopic retrace le parcours d'une jeune Anglaise atteinte de sclérose en plaques, Sarah Mead. De l'annonce du diagnostic jusqu'à la ligne d'arrivée du Marathon de Londres, la réalisatrice Robin Sheppard décrit les différentes étapes de l'acceptation

## BOURSES

## Bourses Pasteur Mutualité

L'appel à candidature pour les Bourses de la Fondation d'entreprise Groupe Pasteur Mutualité d'aide à la recherche est clos le **31 mars** prochain. Ces bourses sont destinées aux internes, chefs de clinique et praticiens ou chercheurs de moins de 40 ans, pour des projets de recherche portant sur de nouvelles techniques thérapeutiques applicables aux patients. ■

Pour en savoir plus : [www.fondationgpm.fr](http://www.fondationgpm.fr)

de la maladie et raconte comment cette annonce douloureuse a motivé la jeune femme à s'inscrire au marathon. La vie avec la SEP peut être redéfinie de manière positive et enrichissante, c'est le message que souhaite aujourd'hui passer Sarah Mead. « Je suis fière d'avoir pu partager mon expérience personnelle et j'espère qu'elle en inspirera d'autres. » Sarah Mead n'a d'ailleurs pas abandonné ses baskets et compte bien renouveler l'exploit dès le mois de mars sur le goudron londonien... Merck Serono lance également *UniteMS.net*, réseau social et site d'information en ligne international destinée aux patients, qui pourront créer leur profil et communiquer entre eux dans le monde entier. ■

Pour en savoir plus : [www.realmsvoices.com](http://www.realmsvoices.com)