



**HAL**  
open science

# Hémiplégie alternante de l'enfance : corrélations entre génotype et IRM cérébrale anormale

Rebecca Moré

► **To cite this version:**

Rebecca Moré. Hémiplégie alternante de l'enfance : corrélations entre génotype et IRM cérébrale anormale. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02386672

**HAL Id: dumas-02386672**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02386672>**

Submitted on 29 Nov 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN**

**Année 2019**

**N°**

**THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE  
(Diplôme d'Etat)**

**Par**

**Rebecca Moré**

**Née le 11 mars 1991, à EQUEMAUVILLE, Calvados (14)**

**Présentée et soutenue publiquement le 25 octobre 2019**

**Hémiplégie alternante de l'enfance : corrélations entre génotype et IRM  
cérébrale anormale**

**Etude d'une cohorte de 22 patients français**

**PRESIDENT DE JURY : Monsieur le Professeur Stéphane MARRET**

**DIRECTRICE DE THESE : Madame le Docteur Eleni PANAGIOTAKAKI**

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019**

**U.F.R. SANTÉ DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Guillaume SAVOYE**

**I - MEDECINE**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie

Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologie
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie

Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François <b>MUIR</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie

Mme Marie-Laure **WELTER** HCN Physiologie

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG** HCN Bactériologie – Virologie  
Mme Carole **BRASSE LAGNEL** HCN Biochimie  
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS** HCN Chirurgie Vasculaire  
Mr Gérard **BUCHONNET** HCN Hématologie  
Mme Mireille **CASTANET** HCN Pédiatrie  
Mme Nathalie **CHASTAN** HCN Neurophysiologie  
Mme Sophie **CLAEYSSENS** HCN Biochimie et biologie moléculaire  
Mr Moïse **COEFFIER** HCN Nutrition  
Mr Serge **JACQUOT** UFR Immunologie  
Mr Joël **LADNER** HCN Epidémiologie, économie de la santé  
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE** UFR Biologie cellulaire  
Mr Thomas **MOUREZ** (*détachement*) HCN Virologie  
Mr Gaël **NICOLAS** HCN Génétique  
Mme Muriel **QUILLARD** HCN Biochimie et biologie moléculaire  
Mme Laëtitia **ROLLIN** HCN Médecine du Travail  
Mr Mathieu **SALAUN** HCN Pneumologie  
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER** HCN Génétique  
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN** HCN Anatomie  
Mr David **WALLON** HCN Neurologie  
Mr Julien **WILS** HCN Pharmacologie

**PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mr Thierry **WABLE** UFR Communication  
Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL** UFR Anglais

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie

Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
M. Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNQC</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mme Anaïs <b>SOARES</b>	Bactériologie
-------------------------	---------------

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mme Sophie <b>MOHAMED</b>	Chimie Organique
---------------------------	------------------

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var <b>TAN</b>	Immunologie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

### **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ – Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques, mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »

## ABREVIATIONS

ADP Adenosine Di-Phosphate

AESH Aidant d'un Enfant en Situation de Handicap

AFHA Association Française de l'Hémiplégie Alternante

CAMSP Centre d'Action Médico Social Précoce

CAOS Cerebellar ataxia, Areflexia, Optic atrophy, Sensorineural deafness

CAPOS Cerebellar ataxia, Areflexia, Pes cavus, Optic atrophy, Sensorineural deafness

EEG ElectroEncéphaloGramme

ENRAH European Network for Research on Alternating Hemiplegia

FDG Fluoro-Désoxy-Glucose

HAE Hémiplégie Alternante de l'Enfance

IEM Institut d'Education Motrice

IME Institut Médico Educatif

IMPro Institut Médico Professionnel

IRM Imagerie par Résonance Magnétique

LCR Liquide Céphalo Rachidien

MAS Maison d'Accueil Spécialisée

MELAS Myopathie mitochondriale / Encéphalopathie / Acidose Lactique / Stroke

NPDI Non Paroxysmal Disability Index

PDH Pyruvate Déshydrogénase

PDI Paroxysmal Disability Index

PET TDM Tomographie par émission de positons

QI Quotient Intellectuel

RDP Rapid onset Dystonia Parkinsonism

RECA Relapsing Encephalopathy with Cerebellar Ataxia

SESSAD Service d'Education Spéciale et de Soins à Domicile

SUDEP Sudden Unexpected Death in EPilepsy

TOC Trouble Obsessionnel Compulsif

ULIS Unité Localisée pour l'Inclusion Scolaire

# SOMMAIRE

## INTRODUCTION

I.	Généralités	22
1.1	Historique	22
1.2	Epidémiologie	22
II.	Description clinique	23
2.1	Critères d'Aicardi et signes typiques	23
2.2	Formes atypiques	25
2.3	Autres atteintes	26
2.4	Evolution de la maladie	28
2.5	Facteurs déclenchants	29
III.	Physiopathologie	29
3.1	Aspects génétiques	29
-	Fonction du gène ATP1A3	30
-	Corrélations phénotype-génotype	30
-	Autres pathologies liées à ATP1A3	31
3.2	Aspects métaboliques	32
3.3	Aspects vasculaires	33
3.4	Aspects neurophysiologiques	33
IV.	Imagerie Cérébrale	33
V.	Diagnostics différentiels	35
VI.	Traitements	36
VII.	Impact familial	39
VIII.	Problématique	41

## MATERIEL ET METHODES

I.	Type d'étude	42
II.	Population étudiée et critères d'inclusion	42
III.	Objectifs de l'étude	42

IV. Recueil des données cliniques	43
V. Recueil et analyse des mutations génétiques d' <i>ATP1A3</i>	45
VI. Recueil et analyse des IRM cérébrales	45
VII. Indices d'incapacité clinique	46
VIII. Analyses statistiques	48

## RESULTATS

I. Résultats descriptifs	49
1. Caractéristiques à l'inclusion	49
2. Caractéristiques épidémiologiques	49
3. Manifestations cliniques paroxystiques	50
4. Manifestations cliniques non paroxystiques	51
5. Prise en charge thérapeutique et rééducative	53
6. Facteurs déclenchants	55
7. Caractéristiques génétiques	56
8. Caractéristiques des IRM cérébrales	57
9. Indice d'incapacité paroxystique	58
10. Indice d'incapacité non paroxystique	59
II. Analyse univariée	61
1. Lien entre le type de mutation présentée et le caractère anormal de l'IRM cérébrale	61
2. Lien entre les catégories d'anomalies IRM et le type de mutation	61
3. Lien entre les index d'incapacité « moyen » à « sévère » et le caractère anormal de l'IRM cérébrale	62

## DISCUSSION

I. Comparaison des résultats aux données de la littérature	63
1. Epidémiologie	63
2. Manifestations paroxystiques	63
3. Manifestations non paroxystiques	64
4. Scolarité et rééducations	64
5. Thérapeutiques	65
6. Caractéristiques génétiques	65
7. Imageries cérébrales et corrélations statistiques	65

<b>II.</b>	<b>Intérêts de l'étude</b>	<b>68</b>
<b>III.</b>	<b>Limites de l'études</b>	<b>70</b>
<b>IV.</b>	<b>Perspectives</b>	<b>71</b>
<b>CONCLUSION</b>		<b>72</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>		<b>73</b>
<b>ANNEXES</b>		<b>77</b>
<b>RESUME</b>		<b>91</b>

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 : Flow chart des patients inclus	49
Figure 2 : Provenance des patients inclus	50
Figure 3 : Types d'accès paroxystiques	51
Figure 4 : Orientation scolaire et professionnelle des patients	53
Figure 5 : Types de rééducations employées	54
Figure 6 : Types de traitements utilisés	55
Figure 7 : Principaux facteurs déclenchants	55
Figure 8 : Profil génétique des patients	56
Figure 9 : Répartition des anomalies à l'IRM cérébrale	58

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Proportion des manifestations non paroxystiques	52
Tableau 2 : Proportion des scores de l'indice d'incapacité paroxystique	58
Tableau 3 : Proportion des scores de l'indice d'incapacité non paroxystique	60

## **LISTE DES GRAPHIQUES :**

Graphique 1 : Répartition des scores à l'indice d'incapacité paroxystique	59
Graphique 2 : Répartition des scores à l'indice d'incapacité non paroxystique	60

# Introduction

## I. Généralités

### 1.1 Historique

L'Hémiplégie Alternante de l'Enfant (HAE) ou en anglais « Alternating Hemiplegia of Childhood » est une affection décrite pour la première fois en 1971 par Verret et Steele <sup>1</sup>, alors qu'ils étudient une série de huit patients céphalalgiques présentant, avant l'âge de 18 mois, des accès transitoires hémiplégiques à bascule, associés à d'autres anomalies neurologiques comme une dystonie, une choréoathétose ou bien un retard de développement psycho moteur. Initialement, ces symptômes avaient été rattachés à des équivalents migraineux.

Une décennie plus tard, Krägeloh et Aicardi <sup>2</sup> affinent la description clinique et font une distinction claire entre migraine et HAE, en s'appuyant notamment sur le fait que les symptômes neurologiques y sont persistants et prolongés, contrairement à ceux de la migraine. Ils établissent une liste de 6 critères cliniques diagnostiques, étayée par la suite par Bourgeois et Aicardi <sup>3</sup> en 1993. Ces critères, appelés « critères d'Aicardi », constituent encore, à l'heure actuelle, des éléments nécessaires au diagnostic de la pathologie.

### 1.2 Epidémiologie

L'incidence de la maladie est estimée à 1 patient pour 1 million <sup>4</sup>. Toutefois, ce chiffre est probablement sous-estimé, du fait non seulement de la présentation très variable de la maladie d'un patient à un autre, mais également du fait d'un manque de connaissance de la part du monde médical. De plus, l'existence concomitante d'anomalies oculaires et de crises convulsives complique la pose du diagnostic et de nombreux patients sont à tort étiquetés porteurs de « syndrome épileptique indéterminé ». Une étude danoise suggère même une prévalence estimée à 1 pour 100000 <sup>8</sup>.

Il ne semble pas exister de prédominance de la maladie pour l'un ou l'autre des deux sexes <sup>5</sup> ; il en est de même pour la répartition géographique des cas. Différentes études à travers le monde retrouvent des patients atteints <sup>6,7,8,9,10</sup>.

La maladie se manifeste très généralement avant l'âge de 18 mois, par des phénomènes paroxystiques souvent visuels, avec une médiane de 3,5 mois, mais pouvant aussi s'échelonner du 1<sup>er</sup> jour de vie jusqu'à l'âge de 4 ans <sup>11,12</sup>. Des épisodes de dystonie apparaissent également précocement, parfois à la suite, parfois de manière concomitante aux anomalies visuelles <sup>3</sup>.

Le taux de mortalité est difficilement évaluable, du fait des trop peu nombreuses études de cohorte longitudinales ; toutefois, dans la cohorte de 157 patients de l'European Network for Research on Alternating Hemiplegia (ENRAH) <sup>11</sup>, on dénombre 7 décès, soit un taux de mortalité estimé à 4%.

## **II. Description clinique**

### **2.1 Critères d'Aicardi et signes typiques**

Depuis 1993, la pathologie peut être plus facilement mise en évidence grâce aux critères diagnostiques dits « d'Aicardi », publiés par Bourgeois <sup>3</sup>. Ils regroupent 6 items cliniques :

- Début des symptômes avant l'âge de 18 mois
- Accès hémiplégiques répétés intéressant l'un ou l'autre des hémicorps (dits « à bascule »)
- Accès paroxystiques de mouvements oculaires anormaux (nystagmus, crise oculogyre mono ou binoculaire, strabisme), d'accès toniques / dystoniques, de perturbations du système nerveux végétatif survenant soit de manière concomitante aux accès hémiplégiques, soit de manière isolée
- Accès paroxystiques de quadriplégie (« hémiplegie double »), parfois à début unilatéral avec généralisation secondaire
- Résolution des symptômes lors du sommeil, avec possible reprise au moment du réveil
- Anomalies neurologiques permanentes comme une déficience intellectuelle, un retard neuro-développemental, une ataxie, une dystonie, une choréoathétose

Certains articles <sup>4</sup> mentionnent parfois un 7<sup>ème</sup> critère, correspondant au fait que les symptômes ne peuvent être expliqués par une autre pathologie.

Typiquement, les premiers signes de la maladie surviennent avant l'âge d'un an, souvent dans un contexte de retard neuro-développemental déjà existant, sous la forme de manifestations paroxystiques. L'étude de Panagiotakaki et al <sup>11</sup> met en évidence une survenue des signes à l'âge médian de 3,5 mois, comme énoncé plus haut.

Les manifestations paroxystiques sont très représentées (jusqu'à 90%) par les mouvements oculaires anormaux, comme le nystagmus multi-rotatoire, le strabisme intermittent ou la crise oculogyre transitoire ; souvent unilatéraux, ils se situent du côté ipsilatéral à l'accès hémiplégique <sup>12</sup>. La conscience des patients est maintenue pendant les épisodes. Néanmoins, on note parfois, dans certains cas, un éveil léthargique <sup>11</sup>.

Les accès hémipléaniques sont visibles dans l'année qui suit la survenue des premiers signes, bien qu'il existe des cas plus précoces <sup>13</sup>. Leur durée est variable, de quelques minutes à plus d'une semaine, de même que leur périodicité (de plusieurs épisodes par jour à moins d'un par mois). Durant un épisode, l'hémiplégie peut basculer d'un hémicorps à l'autre, avec un accès transitoire de quadriplégie double, ce qui constitue un signe pathognomonique de la maladie. La paralysie est flasque, sans signe pyramidal et peut toucher les membres comme le chef. Les accès hémipléaniques peuvent être accompagnés d'accès toniques / dystoniques ipsilatéraux ou contralatéraux à l'atteinte paralytique.

L'analyse neurophysiologique de ces accès ne dénote pas d'anomalie critique en dehors d'une éventuelle activité de fond généralisée thêta lente <sup>14</sup>, laissant supposer qu'il s'agit vraiment de manifestations non épileptiques. Les accès hémipléaniques peuvent être précédés de prodromes, dans 40% des cas (de type changement de comportement, irritabilité, ou sensation de picotements se transformant peu à peu en paralysie).

Les accès quadriplégiques peuvent être marqués par des troubles de déglutition majeurs, une dysarthrie ; ou des troubles de l'oralité entravant l'alimentation <sup>11</sup>. Les manifestations cardio respiratoires sont également sévères (bronchospasme, stridor, bradypnée, bradycardie).

Des crises épileptiques peuvent survenir chez certains patients (53% des patients de la cohorte de Panagiotakaki <sup>11</sup> auraient eu au moins une crise dans leur existence), dans le même délai de temps que la survenue des accès hémipléaniques. Elles se présentent, ou bien sous la forme de crises convulsives tonico-cloniques / toniques / cloniques / myocloniques généralisées, de crises focales complexes, ou bien sous la forme d'une suspension de conscience <sup>3,15</sup>, visibles en EEG (décharges focales frontales ou pariéto occipitales). Elles semblent être plus prolongées, plus généralisées, plus accompagnées de perte de conscience, de bradypnée ou de cyanose que les accès hémipléaniques <sup>14</sup>. La présence d'états de mal épileptiques est significativement associée à un phénotype plus sévère avec une détérioration cognitive plus marquée, de nombreux patients perdant certaines acquisitions après des états de mal répétés.

Les manifestations dysautonomiques concernent plus de la moitié des patients et surviennent soit pendant les accès, soit de manière isolée, sous la forme d'une pâleur, d'une dysrégulation thermique, de mydriase, de

troubles du rythme cardiaque (bradycardie ou tachycardie) et respiratoires. Les apnées peuvent nécessiter jusqu'à une intubation avec ventilation assistée <sup>11</sup>.

L'effet inhibiteur du sommeil est rapporté dans la majorité des cas (83% des patients de la cohorte de Panagiotakaki), avec une perte des postures anormales à l'endormissement. Il est également reconnu que la mise dans un environnement calme avec des techniques de relaxation (ré-assurance, massages, musique) permet d'enrayer les accès paroxystiques. Il est par contre reconnu et fréquent que la symptomatologie puisse récidiver lors du réveil d'un patient qui s'est endormi « en crise ».

## 2.2 Formes atypiques

Masoud et al <sup>16</sup> distingue différents profils de formes dites « atypiques » :

- Forme « Hémiplégie alternante inhabituelle », remplissant les critères d'Aicardi, avec une présentation clinique inhabituelle (quatre cas sont décrits par Mikati et al <sup>17</sup>, avec pour le premier, des épisodes dystoniques débutés à 2 mois d'âge, puis des accès hémiplégiques survenant très tardivement à 8 ans ; pour le second, une évolution marquée dans sa deuxième décennie de vie par une atrophie optique et une surdité ; pour le troisième, des accès typiques mais très prolongés avec hypotonie et ataxie intercritiques complètement améliorés par les thérapeutiques ; pour le dernier, des symptômes hémiplégiques ayant complètement régressé à l'adolescence, une ataxie et une choréoathétose persistantes mais avec un développement intellectuel strictement normal).
- Forme « Hémiplégie alternante atypique », ne remplissant pas l'ensemble des critères d'Aicardi, ayant la majorité des symptômes, et n'appartenant pas aux « *ATP1A3* related disorders » ou ne remplissant pas l'ensemble des critères d'Aicardi mais ayant un membre de la famille qui y répond. Ainsi, il est décrit une forme d'HAE nocturne bénigne familiale, basée sur l'observation de deux frères présentant une symptomatologie typique pendant le sommeil cédant à l'éveil, sans dystonie ou mouvements oculaires et dont l'évolution neuro-cognitive serait nettement meilleure que pour l'hémiplégie alternante typique <sup>18</sup>. On peut également retrouver des cas d'hémiplégie alternante sans quadriplégie <sup>17</sup>.

## 2.3 Autres atteintes

### Atteinte cardiaque

Plusieurs études ont démontré l'existence conjointe d'une atteinte cardiaque chez les patients hémiplésiques alternants, sous la forme d'épisodes d'asystolie transitoire <sup>19</sup>, d'anomalies à l'ECG comme des troubles de la repolarisation, un intervalle QT court, des troubles de conduction ventriculaires <sup>20</sup> ou des variations de la fréquence cardiaque dans le sommeil <sup>21</sup>. En effet, le gène *ATP1A3* s'exprime dans les cardiomyocytes et dans les cellules du nœud atrio ventriculaire. Il avait été montré très précocement qu'une atteinte de la pompe ATPase  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  pouvait entraîner une arythmie <sup>22</sup>. Il est encore difficile de déterminer la part de responsabilité de la maladie elle-même et des symptômes associés comme l'épilepsie, également pourvoyeuse d'anomalies cardiaques paroxystiques, ou encore des traitements administrés. Ces troubles cardiaques semblent survenir de manière indépendante des crises hémiplésiques et des crises épileptiques <sup>20</sup>.

### Atteinte motrice

L'étude des fonctions motrices chez les patients <sup>23</sup> a permis de montrer qu'il n'existait pas de grandes différences d'atteinte, que le patient soit jeune ou plus âgé. En moyenne, si les patients présentent des difficultés motrices globales (déplacements) fines (préhension d'objets) et oropharyngées (mastication, déglutition) modérées, c'est l'atteinte bucco-phonatoire qui est la plus sévèrement touchée (dysarthrie, inintelligibilité).

### Troubles du sommeil

Au-delà du caractère bénéfique du sommeil sur les accès paroxystiques, il existe cependant une atteinte du sommeil des patients, liée aux comorbidités de l'Hémiplégie Alternante. L'étude des polysomnographies de 22 patients atteints a pu montrer la présence d'apnées centrales (50%), d'apnées obstructives (27%) et d'insomnies (45 à 73%) <sup>24</sup>. Les crises épileptiques entravent la physiologie du sommeil (perte des figures physiologiques, sommeil paradoxal excessif, majoration du risque d'apnées d'origine centrale) <sup>16</sup>. De plus, de nombreux traitements anti épileptiques perturbent les cycles de sommeil.

L'hypotonie globale et les troubles moteurs pouvant toucher la sphère oro-pharyngée créent un risque majeur d'apnées obstructives <sup>23</sup>. Il est même probable que le risque de SUDEP puisse être plus élevé du fait de cette dysfonction respiratoire, notamment lorsqu'elle est centrale.

Les insomnies d'origine comportementales semblent être dûes à des mauvaises habitudes relatives au sommeil et à l'endormissement, aux difficultés parentales à poser un cadre. Le fait d'induire le sommeil pour stopper les accès paroxystiques contribue également à perturber le cycle veille-sommeil / diurne-nocturne.

Enfin, certaines études sur la souris tendent à prouver que la pompe ATPase Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> joue un rôle dans la prévention de l'apnée centrale <sup>25</sup> et que *ATP1A3* est très exprimé dans les neurones GABAergiques qui modulent le rythme circadien <sup>26</sup>.

### Troubles cognitifs

Le profil cognitif de la maladie est encore assez peu évalué alors qu'il est déficitaire, notamment sur le plan mnésique, exécutif, attentionnel ou langagier <sup>27</sup>.

Le déficit intellectuel, reflété par le score du quotient intellectuel, est retrouvé dans plus de la moitié des cas (24% léger (55 < QI < 69), 40% modéré (39 < QI < 54), 8% sévère (QI < 40) chez 72% des patients de la cohorte de Jasien) <sup>28</sup>.

Les compétences communicationnelles sont touchées, avec malgré tout de meilleures performances pour le versant réceptif que pour le versant expressif ; il est très fréquent que les patients soient atteints de déficit attentionnel, et que ce dernier nécessite une thérapie médicamenteuse. Des troubles neuropsychiatriques y sont fréquemment associés : troubles anxieux, troubles oppositionnels, TOC, syndrome dépressif ou encore auto / hétéro-agressivité.

Il apparait également que plus le début de la maladie est précoce, plus les symptômes cognitifs sont sévères.

### Dysmorphie

Une étude italienne récente de 2016 <sup>29</sup> a montré qu'il semble exister, à partir d'une cohorte de 26 patients atteints d'HAE avec une mutation *ATP1A3* positive, un phénotype commun portant sur la morphologie. Ces patients présentaient une hypotonie généralisée, une morphologie globale longiligne, des sourcils fins et trop bien définis, un strabisme, un hypertélorisme avec des fentes palpébrales longues et enfin des commissures labiales dirigées vers le bas. Les mutations retrouvées pour chacun d'entre eux étaient très variables et il ne semblait pas y avoir d'association particulière entre un type de mutation et la dysmorphie. Toutefois, il s'agit du seul travail portant sur ce trait phénotypique, avec un faible nombre de patients inclus.

## 2.4 Evolution de la maladie

En 2000, l'équipe de Mikati et al <sup>17</sup> propose une description de la pathologie selon trois phases d'évolution, concernant la majorité des patients atteints :

- Phase n°1 (début dans les premiers mois de vie, d'une durée d'environ un an) : symptômes représentés par les mouvements oculaires anormaux, les accès dystoniques +/- quelques accès hémiplésiques.
- Phase n°2 (durée entre 1 et 5 ans) : prédominance des accès hémiplésiques / quadriplésiques, avec perte de certaines acquisitions psychomotrices à l'occasion d'accès, puis récupération lente sur plusieurs semaines ou mois ; apparition concomitante de crises épileptiques, souvent focales.
- Phase n°3 (après l'âge de 6 ans) : diminution de la fréquence des symptômes hémiplésiques et des crises épileptiques au profit d'un retard neuro-développemental fixé, avec des symptômes neurologiques installés de manière durable.

Par la suite, l'évolution de la pathologie semble être relativement stable, sans dégradation neurologique active malgré la variabilité individuelle des patients et de leurs symptômes principaux ; seuls l'hypotonie et les mouvements oculaires régressent mais sans disparaître totalement à l'âge adulte <sup>11</sup>. Il ne semble pas y avoir de lien entre le caractère sévère de l'hémiplégie / de la dystonie présentes dans l'enfance et une mauvaise évolution neuro-développementale.

On observe fréquemment un retard neuro développemental fixé, accompagné des anomalies neurologiques décrites plus haut. Ce retard peut porter sur les capacités motrices, globales ou fines, ou bien sur les capacités cognitives ; 85% des patients n'acquièrent pas la marche, 92% présentent un déficit intellectuel modéré à sévère ou un retard psycho-moteur. Enfin, 72% d'entre eux conservent des symptômes choréiques ou dystoniques, et 75% sont hypotoniques.

Si les décès sont difficilement évaluables, l'étude de cette cohorte a mis en évidence une mortalité prématurée et une corrélation entre décès et présence de symptômes neurologiques sévères, probablement en lien avec des manifestations dysautonomiques constituant un risque accru de mort subite (pouvant s'assimiler dans certains cas à la SUDEP). En effet, les décès étaient dûs à une complication d'un état de mal épileptique ou d'un accès de quadriplégie prolongé, au cours duquel survenait une défaillance cardiorespiratoire sur phénomènes arythmiques. On observe une mortalité prématurée.

## 2.5 Facteurs déclenchants

Des « triggers » ont été identifiés dans différentes études <sup>12,16,30,31</sup> et sont souvent relevés par les familles de patients comme à l'origine des accès hémiplésiques, notamment : l'asthénie, l'exposition à l'eau (chaude ou froide), les climats chauds ou hivernaux, les états infectieux fébriles, les fortes luminosités, le bruit, les émotions fortes (frustration / joie / tristesse), les menstruations.

Dans son étude sur 103 patients, Sweney <sup>12</sup> relève par exemple 75% de patients sensibles à un stress environnemental (températures extrêmes, odeurs, sommeil irrégulier, exposition à la foule) ; 61% de patients sensibles à l'eau (baignade, hygiène corporelle) ; 50% sensibles à l'activité physique (jeux, sports) ; 47% sensibles à la luminosité (soleil) ; dans une moindre mesure, 10% de sensibilité à l'alimentation (chocolat entre autre).

### III. Physiopathologie

#### 3.1 Aspects génétiques

Jusqu'en 1992, les mécanismes physiopathologiques de l'HAE étaient restés mystérieux. Mikati et al <sup>32</sup> ont alors rapporté le cas d'une famille où plusieurs membres présentaient la maladie, avec un mode de transmission autosomique dominant, prouvant qu'il existait bien un substratum génétique à cette pathologie.

Par la suite, plusieurs mutations lui ont été rattachées comme *CACNA1A* <sup>33</sup>, *SLC1A3* <sup>34</sup>, *SLC1A2* <sup>35,36</sup> et notamment *ATP1A2* <sup>37,38</sup>, dans des cas d'hémiplégie alternante considérés comme atypiques et dont les symptômes se rapprochaient des syndromes de migraines hémiplésiques, familiales ou non. Toutefois, ces associations ont été réfutées progressivement <sup>11,12,39,40,41,42</sup>.

Finalement, c'est en 2012, que plusieurs mutations sur le gène *ATP1A3* (**Annexe 1**), situé en 19q13.2, sont identifiées comme causales de l'Hémiplégie Alternante <sup>43</sup>, grâce à l'analyse de l'exome de 10 patients atteints ainsi que de leurs parents. L'analyse secondaire de presque une centaine de patients permet de mettre à jour 19 mutations différentes, certaines, plus fréquemment retrouvées que les autres : D801N > E815K > G947R > S811P. A noter, la famille décrite par Mikati en 1992 présentait bien une mutation sur *ATP1A3* (mutation I274N). Ces mutations, retrouvées chez quasiment 75% des patients atteints, peuvent se transmettre selon un mode autosomique dominant ; néanmoins, elles surviennent généralement de novo et sont hétérozygotes.

Ce sont des substitutions de type faux-sens, à l'origine d'un changement d'un nucléotide par un autre et qui ne conduisent pas à une modification de l'ARN messager, mais plutôt à une modification de l'activité de la protéine synthétisée. Les mutations les plus fréquemment rencontrées sont dûes à une substitution G>A, soit le remplacement d'une Guanine par une Adénine, dans des séquences Cytosine-Guanine méthylées. Elles sont

reconnues comme « hypermutables », à haut potentiel de mutation, sur des hot-spots, c'est-à-dire des sites préférentiels de mutations, qui concernent une zone restreinte de 9 exons (notamment les exons 17 et 18). Elles se situent essentiellement dans ou à proximité de régions codant pour des domaines transmembranaires.

De manière anecdotique, il existe également une possibilité de mutation de novo du site d'épissage, alors responsable d'une altération fonctionnelle de la protéine tronquée, ou de mutation par délétion de plusieurs nucléotides.

Aujourd'hui, plus de 34 mutations différentes d'*ATP1A3* ont été reliées à l'hémiplégie alternante <sup>5</sup>. Elles peuvent être notamment mises en évidence sur des panels de gènes, récemment développés pour des screenings génétiques dans des grands cadres nosologiques.

### Fonction du gène *ATP1A3*

Ce gène code pour la synthèse de la sous unité  $\alpha 3$  d'une pompe ATPase  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  <sup>43</sup>. La pompe ATPase permet de maintenir un gradient électro-chimique de part et d'autre de la membrane plasmique des cellules neuronales, qui permet de créer un mouvement de certains neurotransmetteurs et de calcium  $\text{Ca}^{2+}$ .

La sous unité  $\alpha$  permet le transport des ions  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$  (sortie de 3 ions Sodium pour l'entrée intracellulaire de 2 ions Potassium) contre leur gradient de concentration, en utilisant l'énergie de l'ATP. Il existe quatre types de sous unités  $\alpha$ , toutes codées par des gènes différents. La sous unité  $\alpha 3$  est spécifiquement exprimée dans le tissu cérébral (cortex frontal, hippocampe, thalamus, cervelet), mais également dans une moindre mesure dans le tissu cardiaque. Elle permet de rétablir rapidement un gradient transmembranaire normal après une décharge électrique neuronale.

Il a également été montré que cette sous unité  $\alpha 3$  était intégrée dans les cascades de transduction des signaux transmembranaires et dans la régulation de certains transporteurs / récepteurs <sup>44</sup>.

Il est donc imaginable qu'une modification de son activité puisse entraîner l'augmentation du seuil épileptogène, gêner le fonctionnement synaptique ou encore entraîner des anomalies électriques interictales.

### Corrélations génotypes-phénotypes

La mutation D801N (p.Asp801Asn) est celle la plus fréquemment retrouvée parmi la population de malades, rapidement suivie par E815K (p.Glu815Lys) puis G947R (p.Gly947Arg). L'étude de la cohorte de Panagiotakaki et al. en 2015 <sup>5</sup> a permis de cerner des différences d'expression phénotypique suivant les mutations présentées.

Ainsi :

- Les porteurs d'E815K ont un âge de début des symptômes plus précoce que pour les autres mutations, avec parfois un démarrage dès la période néonatale (médiane = 1 mois) ; ils présentent plus de crises plégiques mais de courte durée avec moins de composante tonique associée. L'atteinte cognitive est la plus sévère de l'ensemble des mutations, avec une atteinte langagière importante, de même qu'une atteinte motrice globale (plus de 50% vivent en chaise roulante ou avec aide humaine). La fréquence des syndromes épileptiques et des états de mal est beaucoup plus importante dans cette population. Ils sont constatés à des débuts précoces. Enfin, le taux de mortalité y est plus élevé, en rapport avec une plus grande survenue de manifestations dysautonomiques (SUDEP) <sup>11</sup>.
- Les porteurs de D801N sont concernés par des symptômes débutant plus tard dans le développement (médiane = 2-3 mois), faits de crises plégiques moins fréquentes mais beaucoup plus longues. Les crises toniques sont plus représentées dans ce groupe de patients. La déficience intellectuelle est souvent dite modérée mais les troubles du comportement sont particulièrement soulignés. La présence d'une épilepsie survient plus tardivement dans l'enfance. La majorité marche de manière autonome et les manifestations dysautonomiques sont moitié moins nombreuses que chez les patients E815K.
- Les porteurs de G947R présentent une entrée dans les symptômes beaucoup plus tardive (médiane = 6-7 mois) que dans les deux précédents groupes. Ils sont essentiellement représentés par des crises toniques ; une déficience intellectuelle et une atteinte langagière modérée à sévère et une épilepsie de survenue précoce. Sur le plan moteur, la plupart marche seule sans aide.

#### Autres pathologies liées à *ATP1A3* ou « *ATP1A3* related neurologic disorders » (Annexe 2)

Depuis la découverte de l'imputation d'*ATP1A3* dans l'HAE, il existe un nombre croissant de patients présentant des syndromes croisés <sup>44</sup>, notamment :

- Le syndrome RDP ou DYT12 (Dystonie-Parkinsonisme à début précoce), décrit avant l'HAE, est également dû à des mutations du gène *ATP1A3*, avec une transmission autosomique dominante à pénétrance variable. Il s'agit de mutations causant, au contraire de l'Hémiplégie Alternante, une diminution de l'expression protéique de la sous unité  $\alpha 3$  et qui sont réparties de manière plus homogène sur *ATP1A3*. Ce syndrome se manifeste par la survenue soudaine, souvent dans la deuxième décennie de vie, d'une dystonie, d'une dysarthrie et d'une dysphagie. Les capacités cognitives peuvent être

atteintes ou conservées. La dystonie débute souvent sous l'influence d'un élément déclencheur (alcool, forte chaleur, stress, traumatisme crânien, accouchement...). Les options thérapeutiques sont souvent limitées à l'utilisation des benzodiazépines (inefficacité de la L-Dopa) <sup>44,45,46</sup>.

- Les syndromes CAPOS et CAOS, beaucoup plus rares, de transmission autosomique dominante et liés à une seule mutation *ATP1A3*, E818K, avec gain de fonction <sup>47,48</sup>.
- Le syndrome RECA <sup>49</sup>, avec une seule mutation R756C, présentant des accès encéphalitiques et ataxiques récidivants, notamment durant des épisodes fébriles.
- L'encéphalopathie épileptique à mutations *ATP1A3* (G358V et I363N), marquée par une épilepsie sévère à début précoce, une microcéphalie post-natale et une déficience intellectuelle extrêmement profonde <sup>50</sup>.
- Les formes intermédiaires, à mi-chemin entre HAE et RDP <sup>51</sup> (G867D).

### 3.2 Aspects métaboliques

Fons et Campistol <sup>52</sup> ont cherché à mettre en évidence l'existence d'atteintes métaboliques en lien avec l'HAE, dans l'hypothèse d'un tel mécanisme, en reprenant la cohorte de l'ENRAH. En effet, certaines maladies métaboliques peuvent mimer de par leurs symptômes (mouvements anormaux, crises épileptiques, ataxie, déficit intellectuel) ou leurs évènements paroxystiques (accès toniques / dystoniques / hémiplésiques, mouvements oculaires anormaux) la pathologie, telles que le déficit en PDH, la maladie de De Vivo, le MELAS (Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidoses and Stroke like episodes). Les mouvements oculaires anormaux peuvent être également retrouvés dans le cas de pathologies curables qu'il est important d'éliminer en premier lieu, comme le déficit en transporteur du GLUT 1, le déficit en sepiapterine réductase ou le déficit en acides aminés aromatiques L décarboxylase <sup>52,53,54</sup>.

Aucune anomalie significative n'a pu être relevée, que ce soit dans le sang, l'urine ou le LCR, lors du screening des patients. D'autres études ont abouti à la même conclusion <sup>55,32</sup>.

Le rôle des neurotransmetteurs sérotonine / dopamine / norépinéphrine ne semble pas non plus avoir retenu l'attention <sup>56</sup>.

Enfin, la spectro IRM de muscles de patients atteints comparés à des patients sains a révélé des taux bas de phosphocréatine et des taux élevés d'ADP, faisant poser initialement l'hypothèse d'une atteinte de type

mitochondriale <sup>57</sup> ; toutefois ces résultats n'ont pas été revérifiés dans d'autres études et l'analyse de biopsies musculaires s'est finalement avérée normale <sup>17,57</sup>.

### **3.3 Aspects vasculaires**

La littérature est assez limitée. L'étude des PET TDM de patients durant une crise hémiplegique a montré des résultats variables, allant de l'hypoperfusion à l'hyperperfusion de l'hémisphère concerné. Il semblerait exister plus d'atteintes de type hypoperfusion, en période intercritique, notamment dans les ganglions de la base, le cervelet ou les lobes frontaux. Toutefois, ces examens sont difficiles à pratiquer en routine, longs et coûteux et ne montrent pas de signes spécifiques de l'hémiplégie alternante <sup>58</sup>.

### **3.4 Aspects neurophysiologiques**

Très fréquemment, les patients atteints vont subir plusieurs EEG durant leur vie. Dans la plupart des cas, ces enregistrements en période intercritique seront normaux ou montreront un ralentissement diffus, de même qu'en période de crise hémiplegique ou dystonique <sup>3,32,48</sup>. Pour les patients chez qui l'hémiplégie alternante va s'associer à des manifestations épileptiques, le tracé montrera la présence d'une activité paroxystique.

Rinalduzzi <sup>59</sup> a mis en évidence l'existence d'un réflexe cornéen anormal, dans l'hypothèse d'une atteinte du tronc cérébral, chez seulement 6 patients atteints d'HAE en 2006. Globalement, l'étude des potentiels évoqués somesthésiques est dite normale chez les patients, qu'ils soient en crise ou non. L'étude des potentiels évoqués moteurs de Stern et al <sup>60</sup> (en utilisant la stimulation magnétique transcrâniale sur des populations d'hémiplégiques alternants, comparativement à des populations de patients épileptiques et de patients sains) a montré une réponse motrice de plus en plus faible tout au long d'un accès hémiplegique, ainsi qu'une fluctuation des réponses chez les patients hémiplegiques en intercritique, n'ayant jamais été constatée chez les populations témoins. Il semble donc exister une faible excitabilité neuronale lors d'un accès hémiplegique et il a été proposé de faire de la stimulation transcrânienne un outil d'évaluation de l'activité neuronale de la maladie. Cette technique est peu utilisée.

## **IV. Imagerie cérébrale**

Les études portant sur des cohortes de patients ou sous forme de simples cases report peuvent rapporter, de manière épisodique, des anomalies à l'IRM cérébrale, sur des séquences anatomiques <sup>12</sup>. Jugées jusqu'ici aspécifiques, elles sont de plusieurs types :

- L'atrophie corticale progressive, notamment de la région frontale, a été mise en évidence à plusieurs reprises <sup>11,61,62</sup>.
- L'atrophie cérébelleuse, principalement vermiennne chez les cas rapportés <sup>15,63,64</sup>.
- La sclérose hippocampique, retrouvée chez des patients présentant de nombreux états de mal épileptiques.

Ces anomalies semblent être présentes chez des patients surtout atteints de formes sévères d'hémiplégie alternante, avec une corrélation possible en faveur de la mutation E815K (p.Glu815Lys) <sup>61</sup>. Les causes de ces atteintes pourraient être liées aux états de mal épileptiques que subissent les patients, mais également à des phénomènes hypoxiques qui toucheraient les neurones porteurs de pompes ATPase.

Par ailleurs, certaines études s'intéressent à des techniques d'imagerie plus élaborées et qui peuvent occasionnellement retrouver des singularités :

- Des anomalies de la substance blanche lors de l'analyse d'une IRM avec séquence tenseur de diffusion (un cas rapporté) <sup>65</sup>.
- Une spectroscopie anormale avec une élévation progressive du taux de choline et de lipides dans la région ponto cérébelleuse, les lobes fronto-temporaux et les ganglions de la base (plusieurs cas rapportés) <sup>64,66</sup> ; il s'agit d'une association retrouvée dans des maladies inflammatoires chroniques du système nerveux central ou des maladies hypomyélinisantes (Pelizeus Merzbacher).
- Un métabolisme glucosé plus faible dans les régions frontales et cérébelleuses au PET-18 FDG <sup>67</sup>.

Toutefois, si de telles anomalies sont constatées, la physiopathologie ne permet toujours pas d'en comprendre les mécanismes, si ce n'est qu'il existe un dommage neuronal important dans les zones où *ATP1A3* est exprimé.

## V. Diagnostics différentiels

### - Migraine Hémiplégique :

Certaines crises comportent une hémiplégie prolongée, une confusion, un coma. Il peut y avoir des symptômes cérébelleux mais les mouvements anormaux et l'atteinte cognitive ne sont en règle générale pas présents. Les gènes connus comme impliqués sont *CACNA1A*, *ATP1A2* et *SCNA1*.

### - Epilepsie :

Les épilepsies focales, où la conscience est conservée, miment bien la présentation des accès hémiplégiques (notamment la paralysie de Todd (déficit post épileptique) qui peut être prolongée plusieurs heures après une crise convulsive) ou dystoniques de l'hémiplégie alternante, qui eux, ne sont pas associés à une activité électrique épileptiforme à l'EEG.

### - Maladie de Moya Moya :

Il s'agit d'une cause rare d'angiopathie cérébrale responsable d'une sténose de la bifurcation des artères carotides internes terminales, entraînant des AIT ou des AVC et des troubles cognitifs, ce, dès l'enfance. Un retard intellectuel peut être présent. La confirmation diagnostique est radiologique, avec la mise en évidence des sténoses et de l'apparition d'un réseau néo-vasculaire de compensation.

### - Déficit en pyruvate déshydrogénase :

Il est responsable d'un tableau clinique précoce, marqué par des troubles métaboliques (acidose lactique, hyperammoniémie) survenant chez des enfants avec retard de croissance intra-utérin et petit poids de naissance. On retrouve également un retard ou une perte des acquisitions, une hypotonie, des convulsions, des accès ataxiques ou dystoniques, et une dysmorphie faciale caractéristique. Le diagnostic est biologique.

### - Maladies mitochondriales :

Elles peuvent s'exprimer par des symptômes neurologiques précoces, comme une épilepsie, une hémiplégie, des accès dystoniques et un retard neuro-développemental comme le syndrome MELAS ou le syndrome de Leigh. L'imagerie cérébrale montrera des anomalies sur les séquences spectrométriques et sur certaines

structures anatomiques comme les noyaux gris centraux, le tronc cérébral ou la substance blanche. Le bilan métabolique sera pathologique, avec une hyperlactatémie. Il n'existe pas de traitements curatifs.

- Déficit en transporteur GLUT-1 :

Lié à une mutation du gène *SLC2A1*, il associe une épilepsie réfractaire, un retard neuro-développemental, une microcéphalie post natale, des épisodes ataxiques débutant avant l'âge de 6 mois. Le diagnostic est positif lorsque le rapport glycorachie / glycémie est inférieur à 0,5. Cette pathologie est traitable en établissant un régime cétogène.

## **VI. Traitements :**

Il n'existe à ce jour pas de traitement spécifique de l'hémiplégie alternante de l'enfance, mais de nombreuses molécules sont utilisées, avec des effets variables selon les individus ; les mécanismes pharmacophysiopathologiques ne sont pas encore bien clairement décrits.

Il faut distinguer les traitements utilisés pendant une crise paroxystique des traitements prophylactiques de cette crise. Enfin, il existe bien évidemment des traitements destinés aux comorbidités associées, comme les anti-épileptiques.

- o Traitements de la crise paroxystique

Le but est de pouvoir induire rapidement le sommeil afin de faire cesser les symptômes.

- **Benzodiazépines**

Elles remplacent l'hydrate de chloral, dont l'effet hypnotique et sédatif permettait de faire céder les accès dystoniques / hémiplégiques<sup>68</sup> mais dont l'usage est désormais réservé à des prémédications ponctuelles avant examen, du fait de son effet cancérigène.

Le diazépam (Valium®), qui s'administre par voie intra rectale, permet de faire cesser rapidement l'accès aigu. Le midazolam par voie buccale (Buccolam®), très utilisé en épileptologie, est également très rapidement absorbé. Il se présente sous forme d'administration mono-dose, dont le dosage dépend de l'âge du patient. Toutefois, ces molécules peuvent induire une hypotonie et des difficultés respiratoires au décours de leur administration.

- **Mélatonine**

Plus souvent utilisée dans le cadre des troubles du sommeil associés à la pathologie, elle peut également s'administrer par voie orale pour induire le sommeil. Néanmoins, son délai d'action assez long (environ 30 minutes) ainsi que sa présentation orale, peuvent être un frein à son utilisation chez le patient en crise <sup>4</sup>.

- o Traitements prophylactiques

- **Eviction des situations favorisantes**

Bien que patient-spécifique, l'éviction des « triggers » permet de limiter, avec une efficacité raisonnable, la fréquence des accès. Il est nécessaire que ces situations soient connues de l'entourage, du milieu scolaire et médical pour mettre en place précocement des stratégies. Lors d'un accès, il sera utile de soustraire le patient à l'exposition déclenchante et d'induire un climat calme pour limiter l'intensité de la crise.

- **Flunarizine (SIBELIUM®)**

Il s'agit d'un bloqueur non sélectif de canaux calciques, et secondairement des courants sodiques s'opérant de part et d'autre de la membrane neuronale, décrit comme efficace dans l'HAE à partir de 1984 <sup>69</sup>. C'est le traitement qui présente le plus de bénéfices décrits à ce jour. Il permettrait de réduire la fréquence, la sévérité et la durée des accès paroxystiques <sup>3,17</sup>. La molécule n'a pas d'effet positif sur le versant épileptique de la maladie mais permettrait d'améliorer modérément les performances cognitives <sup>70,71</sup>. Une dose journalière entre 5 et 20 mg serait le standard ; son introduction serait d'autant plus bénéfique qu'elle est débutée précocement dans la maladie <sup>72</sup>. Toutefois, certains patients y sont réfractaires et ses effets sur le long terme ne sont pas connus <sup>73</sup>.

- **Topiramate (EPITOMAX®)**

Utilisé en tant qu'anti épileptique et traitement de fond de la migraine, il pourrait, conjointement avec la Flunarizine, diminuer la durée des symptômes aigus <sup>74</sup>. Il permet également de traiter efficacement les crises épileptiques et les céphalées pouvant s'associer à l'hémiplégie alternante. Il améliorerait le développement cognitif et les mouvements anormaux <sup>75</sup>.

### - **Corticothérapie**

Un certain nombre de patients expérimente les traitements par corticothérapie orale, après que plusieurs cas d'amélioration des symptômes ont été publiés <sup>39,76</sup>. Les corticoïdes constitueraient un modulateur bénéfique de la pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> <sup>77</sup>. Malheureusement, les patients sont exposés à des effets indésirables, ce d'autant que la corticothérapie est prolongée.

### - **Régime cétogène**

Utilisé dans les cas d'épilepsies pharmacorésistantes ou dans certaines maladies métaboliques, il a été essayé dans l'hémiplégie alternante pour notamment un cas dont la présentation initiale s'apparentait à un déficit en transporteur du GLUT-1. L'instauration du régime a permis d'obtenir une disparition des accès toniques et hémiplegiques pendant les 15 mois qu'a duré le suivi <sup>78</sup>. L'induction d'une cétose permettrait de diminuer l'excitabilité neuronale favorisée par la dysfonction de la pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>. Néanmoins, cette option peut présenter un certain nombre de difficultés de mise en œuvre (contraintes alimentaires, effets indésirables comme perte de poids, vomissements, troubles du métabolisme lipidique...) <sup>9</sup>.

### - **Neuroleptiques**

Leur utilisation est réservée aux troubles du comportement qui font partie des comorbidités de la maladie. Toutefois, l'emploi de l'Aripiprazole (ABILIFY®) a montré des effets comparables à la Flunarizine, en plus de l'effet comportemental <sup>79,80</sup>.

### - **ATP oral**

Une étude réalisée sur un cas a montré une réponse significative non seulement sur la fréquence, mais également la réduction de la durée des accès paroxystiques. La motricité fine, globale ainsi que les fonctions intellectuelles auraient été améliorées. L'ATP synthétique améliorerait les fonctions motrices par un effet vaso-dilatateur et pro-anabolisant. Il ne semble pas exister de mauvaise tolérance du traitement, bien qu'il n'y ait aucune recommandation sur le dosage pédiatrique <sup>81</sup>.

- Traitements de l'épilepsie

Il n'y a pas de recommandation particulière quant à l'usage des antiépileptiques « classiques » ; selon le tracé EEG ainsi que la présentation clinique de la crise, on s'orientera vers des anti-épileptiques à destination, soit des épilepsies focales, soit des épilepsies généralisées. Ils n'ont aucune efficacité dans le traitement des accès hémiplésiques ou toniques, mais plusieurs patients les reçoivent, souvent après un premier diagnostic erroné de maladie épileptique. Il n'y a pas d'étude contrôlée et prospective concernant leur vrai effet sur les accès paroxystiques de la maladie. De plus, ils ne permettent pas non plus de prévenir les états de mal épileptiques.

- Autres

De manière plus épisodique, certains patients peuvent se voir administrer des bêtabloquants, de la carnitine, du coenzyme Q, de la L-Dopa, des antihistaminiques, des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, mais sans effet clinique significatif. Certaines molécules semblent avoir un effet positif, mais il s'agit principalement de cases-report autour d'un seul ou de quelques cas <sup>82</sup>. L'amantadine (Memantine®) a été utilisée mais sans effet probant <sup>83,84</sup>. Il a été clairement démontré que l'administration de triheptanoïne, une huile dérivée de triglycérides dont l'efficacité semble confirmée dans des pathologies comme la maladie de Huntington ou le déficit en pyruvate carboxylase, n'a aucun effet dans l'hémiplégie alternante de l'enfance <sup>85</sup>.

## **VII. Impact familial et social**

Comme pour toute maladie chronique, et notamment susceptible d'entraîner un handicap lourd, le retentissement sur le plan familial, socio-économique et quotidien est à prendre en compte. L'étude de Save, Poncelin et Auvin <sup>86</sup> basée sur l'interrogatoire de familles françaises dont un membre est atteint par l'HAE, permet de bien mettre en évidence ces difficultés supplémentaires. Elles sont d'autant plus importantes qu'il existe souvent un délai non négligeable entre le début des symptômes et la pose du diagnostic de la maladie. Les familles comme le malade subissent souvent des errances puis la démarche diagnostique et les examens complémentaires avant d'être fixés. Dans cette étude, si l'âge moyen d'apparition des premiers symptômes est estimé à 3,7 mois (+/- 5), le diagnostic n'est posé qu'à l'âge moyen de 3,1 ans (+/- 4).

- Impact sur les parents :

Les principales interrogations et les angoisses liées au diagnostic portent principalement sur le devenir de leur enfant, notamment quant à la lourdeur des soins (50% des interrogations) et à la façon de combiner prise en charge et vie professionnelle. Les aspects financiers semblent être plus secondaires (2%).

La maladie peut occasionner des répercussions variables sur le couple parental. Trente-trois pourcent des familles interrogées trouvent que leur relation a été renforcée à l'annonce du diagnostic, mais 27% soulignent l'apparition de conflits. Neuf pourcent des parents se sont séparés au cours de l'évolution de la pathologie.

- Impact sur la fratrie :

Les frères et sœurs du patient sont impactés car selon les parents, ils reçoivent moins d'attention, doivent assumer plus de responsabilités et avoir plus d'autonomie au sein du foyer. Les parents estiment que la maladie entraîne dans la fratrie des troubles psychiques tels que l'anxiété, la dépression et l'isolement social.

- Impact social et professionnel :

De nombreuses familles sont amenées à modifier leur vie professionnelle et à restreindre le cercle social. Ainsi, 19% des parents diminueraient leur temps de travail, notamment les mères ; 13% prendraient une disponibilité pour s'occuper de leur enfant ; 9% changeraient même de profession. Dix-neuf pourcent des familles s'estiment isolées socialement et 38% réduisent volontairement les activités de loisir (34% leurs temps de congés), du fait du caractère imprévisible des manifestations paroxystiques.

## VIII. Problématique

Comme nous avons pu le voir, l'hémiplégie alternante de l'enfance est un diagnostic avant tout clinique, étayé par la recherche génétique des mutations du gène *ATP1A3*. Les examens complémentaires réalisés sont utiles afin d'éliminer un diagnostic différentiel et leurs résultats, notamment l'imagerie cérébrale, sont en général normaux. Sporadiquement, des anomalies IRM sont citées ; elles semblent corrélées à un tableau clinique sévère. Pour autant, le lien avec le type de mutation présenté par le patient n'est presque pas évoqué.

L'étude des dossiers médicaux de deux patients normands (l'un nourrisson, l'autre adolescent) atteints par cette pathologie a révélé l'existence d'anomalies cérébrales à l'IRM, notamment pour l'un, une anomalie sévère de la gyration fronto-pariétale bilatérale et pour l'autre, une atrophie corticale frontale précoce. Ces patients étaient porteurs de mutations *ATP1A3* et d'une présentation clinique différentes.

Au vu du peu de publications portant sur l'imagerie cérébrale dans ce contexte dans la littérature internationale, il a donc semblé intéressant de rassembler des IRM cérébrales de patients touchés par l'hémiplégie alternante, de comparer leurs caractéristiques épidémiologiques / cliniques et de voir si leur statut génétique vis-à-vis de la mutation ne serait pas corrélé à la présence d'anomalies cérébrales.

## Matériel et Méthodes

### I. Type d'étude

Une étude descriptive, qualitative, transversale, rétrospective et multicentrique a été menée entre octobre 2018 et juillet 2019, à une échelle nationale, dans plusieurs services de neurologie pédiatrique / génétique clinique et moléculaire / radiologie pédiatrique français et chez des familles de patients venant de l'ensemble de la France.

### II. Population étudiée et critères d'inclusion

Les critères d'inclusion concernaient :

- Des patients vivants, sans limite d'âge, suivis en France par un neurologue ou un neuropédiatre
- Avec un diagnostic clinique d'hémiplégie alternante, selon les critères d'Aicardi
- Ayant pu avoir une confirmation génétique de l'atteinte du gène *ATP1A3*
- Ayant pu avoir une imagerie cérébrale de type IRM, consultable sur film ou sur CD, comprenant des séquences anatomiques

Les critères d'exclusion concernaient donc :

- Des patients pour lesquels il n'avait pas été réalisé de recherche sur le plan génétique
- Des patients qui n'avaient pas bénéficié d'une IRM cérébrale, ou dont l'IRM cérébrale était trop ancienne pour la consulter sur les supports requis
- Des patients n'ayant pas eu un diagnostic formel de la maladie, ou suivis ailleurs qu'en France

### III. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude était de mettre en évidence l'existence d'une relation entre le type de mutation présenté par chaque patient et la présence d'anomalies cérébrales à l'IRM. Il a ensuite été cherché une corrélation entre cette même présence d'anomalies cérébrales à l'IRM et deux indices cliniques : l'indice d'incapacité paroxystique et l'indice d'incapacité non paroxystique.

#### IV. Recueil des données cliniques

Les patients ont été recrutés par le biais de l'AFHA (Association Française de l'Hémiplégie Alternante), qui est la seule association nationale de patients pour la pathologie.

Une rencontre avec un certain nombre de familles adhérentes a été réalisée en octobre 2018, lors d'une manifestation organisée par l'association qui permettait aux familles de se retrouver et d'échanger sur la pathologie de leurs enfants. Cette rencontre a permis de recruter une première partie de la cohorte.

Par la suite, de nouveaux patients sont venus s'ajouter à l'inclusion grâce au président de l'association, qui disposait d'un registre des adhérents régulièrement mis à jour et qui contactait l'investigatrice pour lui proposer d'inclure de nouveaux arrivants, jusqu'en juillet 2019.

Des entretiens individuels ont été organisés entre les parents ou le patient lui-même et l'investigatrice, au cours desquels ont été administrés des questionnaires cliniques standardisés ; il s'agissait soit d'entretiens physiques, réalisés à l'occasion de la rencontre annuelle de l'AFHA, soit d'entretiens téléphoniques ou par mail, quand les parents ou le patient n'avaient pas pu assister à la manifestation. Dans ce deuxième cas, une aide était fournie avec le questionnaire par l'investigatrice pour faciliter les réponses.

Un consentement écrit a été proposé à chaque famille, associé à une information sur la finalité de l'étude (**Annexe 3**). Une fois signé, une copie de ce consentement leur était adressée. Les parents / les patients étaient libres de se retirer à tout moment de l'étude.

Le questionnaire « clinique » reprenait les informations suivantes : (**Annexe 4**)

- Le sexe et la date de naissance
- L'âge au moment du diagnostic, l'âge lors du premier accès hémiplégique et du premier évènement paroxystique autre qu'hémiplégique (accès toniques, mouvements oculaires anormaux)
- La présence ou non d'accès hémiplégiques ou toniques ou quadriplégiques
- La présence ou non de mouvements oculaires anormaux (nystagmus, déviation oculaire uni / bilatérale, strabisme)
- La présence ou non de crise d'épilepsie et/ou d'état de mal épileptique

- La présence ou non d'accès de dysfonctionnement du système nerveux autonome (tachycardie, bradycardie, sueurs, nausées, vomissements, pâleur...)
- Le caractère régressif ou non des symptômes pendant le sommeil
- La présence ou non de mouvements anormaux (ataxie, dystonie, chorée-athétose)
- La présence ou non d'une hypotonie globale
- La présence ou non d'un retard psychomoteur ou d'une déficience intellectuelle objectivés par un test neuropsychologique / psychomoteur
- La présence ou non de troubles du comportement (crise de colère, auto ou hétéro-agressivité, tics, agitation psycho motrice)
- Le statut vis-à-vis de la marche (patient marchant seul en autonomie ou nécessitant une aide technique ou humaine ; non marchant ; non applicable, c'est-à-dire n'ayant pas acquis l'âge de la marche)
- Les facteurs déclenchant les crises hémiplegiques / toniques / quadriplégiques.

Le questionnaire « informations générales » faisait office de consentement et reprenait : (Annexe 5)

- L'identité du patient, de ses parents
- Les coordonnées téléphoniques / mail / postales
- Le médecin référent et le centre hospitalier où le patient était suivi
- Le type de structure dans lequel le patient était pris en charge (scolarisation normale, scolarisation avec AESH, IEM, SESSAD, IME..) et avec quelles rééducations (kinésithérapie, orthophonie, psychomotricité, ergothérapie...)
- La notion de participation à une étude antérieure sur l'hémiplégie alternante
- Le statut génétique du patient et de ses parents
- L'existence ou non d'une IRM cérébrale, récente de préférence
- Les traitements en cours et déjà essayés par le passé

Le document se terminait par une demande d'autorisation à consulter le dossier médical et à contacter les médecins référents, que les parents devaient signer.

## **V. Recueil et analyse des mutations génétiques d'ATP1A3**

La récupération des résultats de génétique moléculaire s'est effectuée via plusieurs réseaux : soit le médecin référent prescripteur de l'examen génétique ou le généticien en charge du dossier (après accord du patient / des parents) communiquait le type de mutation retrouvée ; soit les parents / le patient eux-mêmes adressaient à l'investigatrice une copie de leur propre compte rendu, par messagerie électronique ou courrier postal.

Les mutations ont été classées en cinq groupes, selon leur fréquence de survenue dans la littérature et leur récurrence dans la cohorte :

- p.Asp801Asn
- p.Gly947Arg
- p.Glu815Lys
- p. Ser137Tyr
- « Mutations isolées »

## **VI. Recueil et analyse des IRM cérébrales**

Les IRM cérébrales ont pu être récupérées, soit en contactant directement le service de radiologie pédiatrique compétent, qui faisait graver l'examen sur CD, lorsqu'il était suffisamment récent (à défaut il était consultable sur film) ; soit par le médecin référent qui disposait parfois d'une copie numérique des images dans le dossier médical ; soit enfin par les parents/le patient eux-mêmes quand ils disposaient également d'une copie.

Ces imageries ont toutes été relues à posteriori, par un radiologue-pédiatre, spécialisé en neuro radiologie, aveugle de la première conclusion fournie pour l'IRM, au sein du CHRU de Lille, afin de bien confirmer le caractère normal ou non de l'IRM.

Au terme de la relecture, les résultats ont été classés comme suit :

- Anomalie de la substance blanche
- Anomalie ventriculaire

- Anomalie des noyaux gris centraux
- Anomalie du ruban cortical
- Anomalie vasculaire
- Anomalie de la fosse postérieure
- Anomalie du corps calleux

## **VII. Indices d'incapacité clinique**

Deux indices ont été utilisés pour l'analyse secondaire des données obtenues : l'indice d'incapacité paroxystique (« paroxysmal disability index » ou PDI) et l'indice d'incapacité non paroxystique (« non paroxysmal disability index » ou NPDI). Ces indices ont été créés lors de l'étude de la cohorte de 157 patients de l'ENRAH <sup>11</sup> afin d'évaluer la sévérité des événements paroxystiques / non paroxystiques affectant les patients, en se basant sur les grands symptômes caractéristiques de la maladie.

L'indice d'incapacité paroxystique est basé sur les trois grandes variables qui caractérisent l'accès hémiplégique et l'accès tonique :

- La sévérité (accès touchant un seul membre ; deux membres d'un même côté ; trois ou quatre membres)
- La fréquence (moins d'un accès par an ; accès mensuels ; accès hebdomadaires ; accès quotidiens)
- La durée (moins d'une heure ; d'une à six heures ; de six à douze heures ; de douze à vingt-quatre heures ; plus de vingt-quatre heures)

Il est calculé en additionnant les scores alloués à chacune des variables puis en divisant le nombre obtenu par le nombre de variables disponibles (soit 6 maximum par patient). Il a ensuite été défini des seuils d'intensité d'atteinte :

- Atteinte légère, pour un score entre 0 et 1,3 (par exemple un patient présentant des accès concernant un seul membre, annuels ou moins, d'une durée inférieure à 12h)

- Atteinte modérée, pour un score entre 1,4 et 3 (par exemple un patient présentant des accès concernant plus d'un membre, au moins mensuels, d'une durée de 12h à 24h)
- Atteinte sévère, pour un score entre 3,1 et 4 (par exemple un patient présentant des accès concernant les deux hémicorps / les 4 membres, au moins quotidiens, d'une durée supérieure à 24h)

L'indice d'incapacité non paroxystique est représentatif de l'atteinte neurologique globale des patients et repose sur six grandes variables :

- La capacité de marche (en autonomie ; avec aide ; impossible)
- La présence de troubles du comportement (oui ou non)
- La présence de troubles de la communication (oui ou non)
- Les troubles de la motricité globale (aucun ; légers ; modérés ; sévères)
- Les mouvements anormaux comme la chorée, la dystonie, les myoclonies, les tremblements (aucun ; légers ; modérés ; sévères)
- Le déficit intellectuel (aucun ; léger ; modéré ; sévère)

Il est calculé en additionnant les scores alloués à chacune des variables puis en divisant le nombre obtenu par le nombre de variables disponibles (soit 6 maximum par patient). Là encore, des seuils d'intensité d'atteinte ont été définis :

- Atteinte légère, pour un score entre 0 et 0,5 (par exemple un patient présentant des anomalies légères de la motricité globale et des mouvements anormaux, un déficit intellectuel léger, tout en étant marchant, sans troubles du langage ou du comportement)
- Atteinte modérée, pour un score entre 0,6 et 1,2 (par exemple un patient nécessitant une aide à la marche, des anomalies modérées de la motricité globale, des mouvements anormaux, des capacités intellectuelles, mais sans troubles du langage ou du comportement)

- Atteinte sévère, pour un score entre 1,3 et 2,2 (par exemple un patient non marchant, avec trouble du langage et du comportement et des anomalies sévères au niveau de la motricité globale / des mouvements anormaux / des capacités intellectuelles)

### **VIII. Analyses statistiques**

Les données recueillies ont toutes été anonymisées et ont permis dans un premier temps de réaliser une étude statistique descriptive de la cohorte de patients.

Cette cohorte a ensuite été divisée en sous-groupes en fonction du type de mutation présentée (selon la fréquence dans la littérature et la récurrence dans la cohorte).

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel IBM SPSS 26.

Pour l'analyse par groupe, les variables étudiées étant qualitatives, un test de Fisher a été utilisé car les effectifs théoriques étaient inférieurs à 5 dans certaines cases du tableau de contingence lorsque l'on appliquait le test du Chi<sup>2</sup>.

Le risque de première espèce alpha était arbitrairement fixé à 5% ; une différence était considérée comme significative pour une valeur de p inférieure à 0,05.

L'étude et sa méthodologie ont été validées sur le plan éthique par la Commission de Qualification des Projets de Recherche locale du CHU de Rouen.

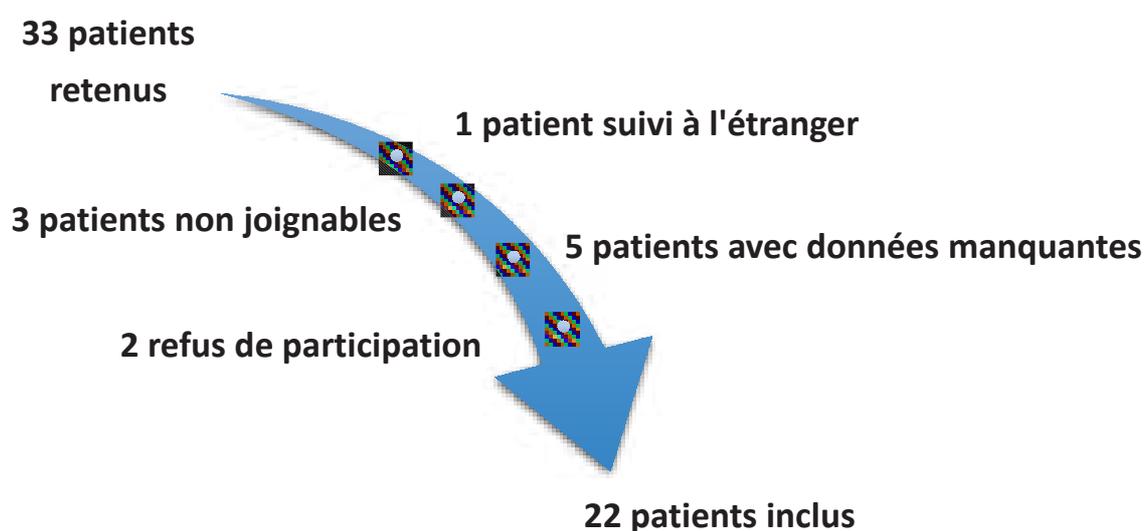
# Résultats

## I. RESULTATS DESCRIPTIFS

### 1. Caractéristiques à l'inclusion

Suite à la rencontre des familles et à l'adressage des patients par le président de l'AFHA vers l'investigatrice de la recherche, 33 patients étaient éligibles à une participation à l'étude. Le tri selon les critères d'inclusion et d'exclusion a permis d'obtenir une cohorte finale de 22 patients.

#### Flow-chart des patients inclus (figure 1)



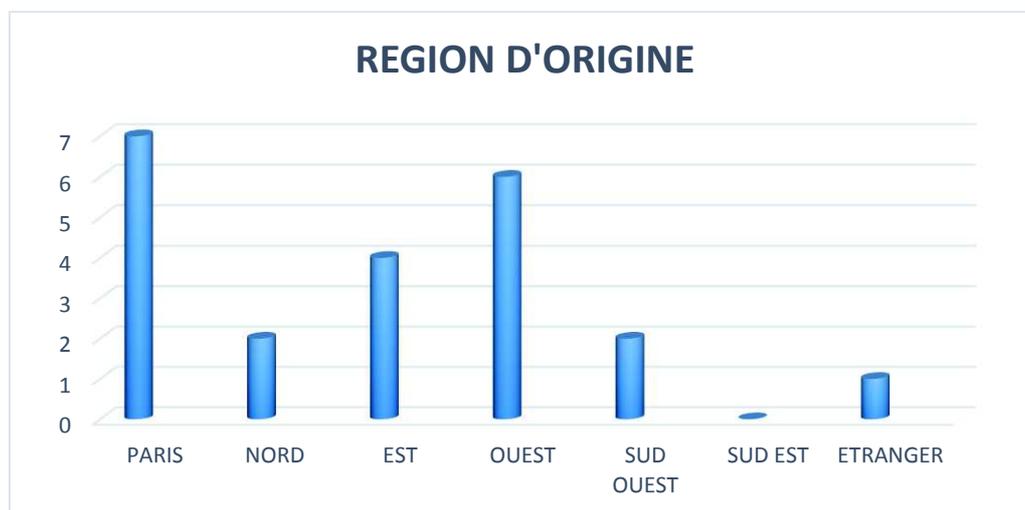
L'âge à l'inclusion était en moyenne de 146,4 mois (12,2 ans), avec une médiane de 116 mois (9,6 ans). Le plus jeune patient inclus avait 27 mois, le plus âgé en avait 375 (31,2 ans).

### 2. Caractéristiques épidémiologiques :

La cohorte comportait 64% de garçons (n = 14), soit un sex ratio H / F estimé à 1,75. Il existait un antécédent de prématurité (naissance avant 37 SA) pour un seul patient (5%), et d'accouchement compliqué avec mauvaise adaptation à la vie extra utérine pour trois autres (14%).

Les patients provenaient de régions différentes : 7 de région parisienne, 2 du nord de la France, 4 de l'est, 2 du sud-ouest, 6 de l'ouest ; enfin, un dernier venait de Belgique, mais était suivi en France.

### **Provenance des patients inclus (figure 2)**



L'âge au moment du diagnostic était en moyenne de 35,4 mois (3 ans), avec une médiane de 12 mois. Dans notre cohorte, une confirmation diagnostique de la maladie avait pu être posée précocement à l'âge de 4 mois pour l'un des patients. L'âge le plus tardif au diagnostic était de 222 mois (18,5 ans).

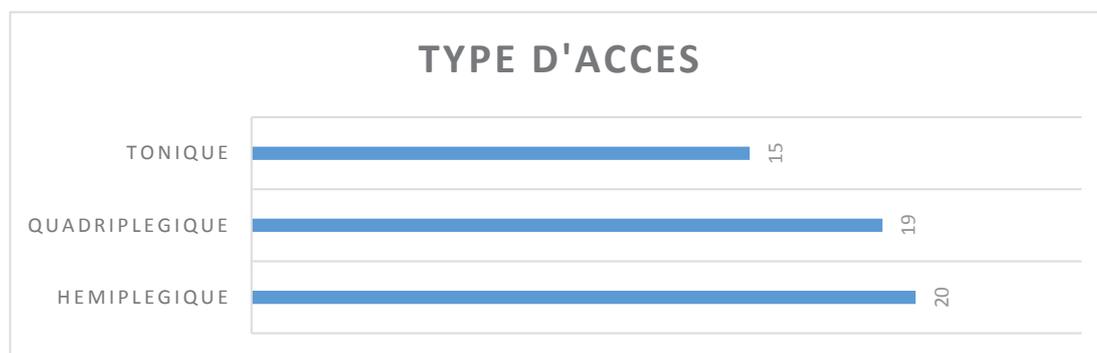
### **3. Manifestations cliniques paroxystiques**

Le premier accès hémiplégique survenait avant l'âge de 18 mois chez 73% des patients (N = 16), avec une médiane située à 5,5 mois. Treize virgule cinq pourcent présentaient un premier accès après l'âge de 18 mois et, pour la même proportion, les données sur le premier accès hémiplégique étaient manquantes.

La survenue d'autres événements était constatée avant 6 mois chez 82% de la cohorte (N = 18) avec une médiane située à 2 mois. Ils étaient caractérisés essentiellement par des mouvements oculaires anormaux comme un nystagmus ou une crise oculogyre. Ces épisodes oculaires étaient présents chez 19 de nos patients, soit une proportion de 86%. Les autres événements étaient représentés par la survenue d'accès toniques. Des manifestations tardives, au-delà de l'âge de 18 mois, étaient constatées chez 9% de la cohorte (N = 2).

Les manifestations paroxystiques étaient largement représentées par les accès hémiplésiques (91%, soit 20 patients) ; venaient ensuite les accès quadriplésiques (86%, soit 19 patients), puis les accès toniques (68%) Ils disparaissaient lors du sommeil pour 91% de la cohorte (N = 20).

### **Types d'accès paroxystiques (figure 3)**



Concernant les accès hémiplésiques, les patients rapportaient essentiellement une atteinte d'un ou deux membres d'un même hémicorps dans 65% des cas, ainsi qu'une atteinte des quatre membres ou de deux membres des deux hémicorps dans 22,7% des cas. Ces accès étaient généralement mensuels (45,4%), plus rarement hebdomadaires (18,1%) ou quotidiens (13,6%) ; leur durée était assez variable, puisqu'on retrouvait une proportion de 27,2% de patients touchés pendant une à six heures et de manière identique 22,7% d'atteintes durant moins d'une heure comme d'atteintes durant vingt-quatre heures ou plus.

Concernant les accès toniques / dystoniques, là encore, ce sont les atteintes de deux membres d'un même hémicorps, des deux hémicorps ou bien de quatre membres qui étaient prédominantes (respectivement 41% et 36%). La survenue d'accès de manière mensuelle concernait 45,4% des patients ; 18,1% d'entre eux étaient touchés quotidiennement ; presque 14% présentaient des accès annuels. En terme de durée, quasiment 55% des patients présentaient des accès durant moins de six heures, et 18%, des accès entre six et douze heures. Enfin, 13,6% des patients pouvaient être touchés pendant plus de vingt-quatre heures.

#### **4. Manifestations cliniques non paroxystiques**

L'épilepsie était présente chez la moitié de la cohorte, avec une proportion de 9% d'états de mal épileptiques (N = 2). Près de 70% de la population (N = 15) présentait des mouvements anormaux ; parmi elle, on comptait 80 % de dystonie, 33% de mouvements choréiques et enfin 20% de patients ataxiques. Les patients pouvaient présenter un seul type de mouvements, comme plusieurs.

Les signes végétatifs concernaient 54,6% des malades et se manifestaient sous la forme d'accès de pâleur ou de modifications du rythme cardiaque (bradycardies ou tachycardies).

L'hypotonie globale touchait presque 82% de la cohorte. La marche n'était pas du tout acquise dans 22,7% des cas, ou alors nécessitait une aide humaine ou technique pour 27,2% des patients. Un patient était classé « non applicable » car il n'avait pas encore acquis l'âge de la marche au moment du recueil.

Les troubles du comportement étaient très fréquents puisqu'ils concernaient 68,2% des patients. Ils étaient largement représentés par un comportement hétéro-agressif, une hyperactivité psycho-motrice ou encore une intolérance à la frustration.

L'impact cognitif de la maladie était visible chez 91% des patients, avec principalement un retard de développement psycho-moteur et/ou une déficience intellectuelle objectivés lors d'une évaluation neuropsychologique. Le retard de langage, moins fréquent, concernait tout de même 22,7% de la population.

### **Proportion des manifestations non paroxystiques (tableau 1)**

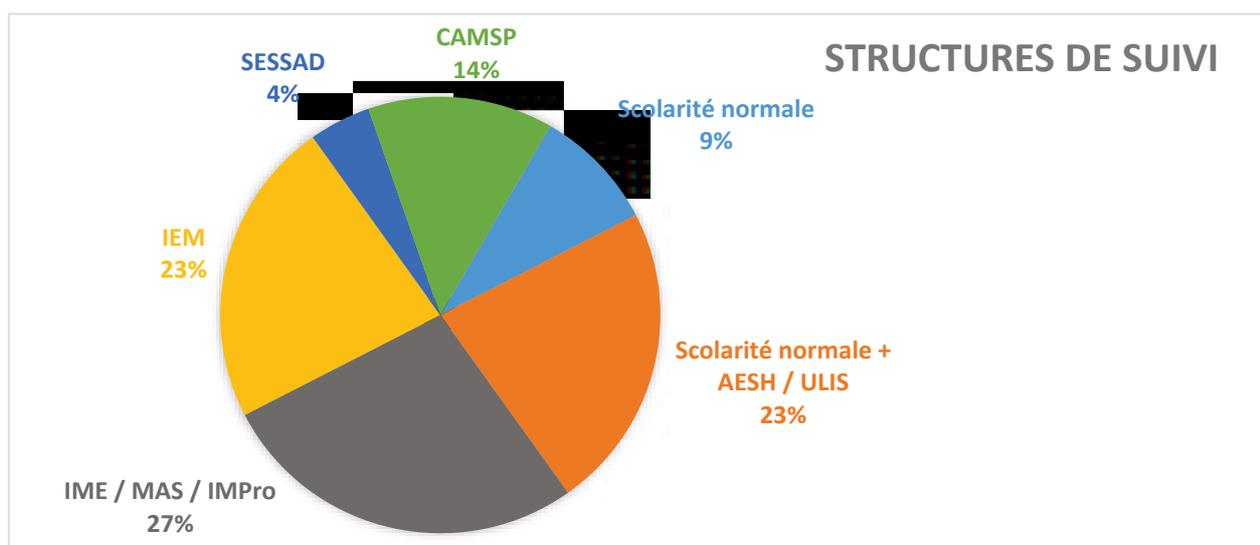
<b>Nombre total de patients : 22</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Epilepsie :</b>		
• Présence	11	50
<b>Mouvements anormaux</b>		
• Absence	7	31,8
• Présence	15	68,2
<b>Dont :</b>		
✓ Dystonie	12	80
✓ Chorée	5	33
✓ Ataxie	3	20
<b>Signes végétatifs</b>		
• Absence	10	45,4
• Présence	12	54,6
<b>Hypotonie</b>		
• Absence	4	18,2
• Présence	18	81,8
<b>Marche</b>		
• Normale	10	45,5
• Avec aide (humaine ou appareillage)	6	27,3
• Non acquise	5	22,7
• Non applicable	1	4,5
<b>Troubles du comportement</b>		
• Absence	7	31,8
• Présence	15	68,2
<b>Impact cognitif</b>		
• Absence	2	9,1
• Retard psycho moteur / Déficience intellectuelle	20	90,9
• Retard de langage	5	22,7

## 5. Prise en charge thérapeutique et rééducative

La plupart des patients, tous âges confondus, a été prise en charge dans des structures spécialisées et a bénéficié de rééducations spécifiques.

La prise en charge en CAMSP concernait 3 enfants en bas âge, de 2 ans à 2 ans et demi, c'est-à-dire d'âge préscolaire. Seul 2 patients de la cohorte avaient un cursus scolaire standard ; 5 (âgés de 3, 6, 7 et 11 ans) nécessitaient l'aide d'un AESH (Accompagnant d'Enfant en Situation de Handicap) ou suivait une scolarité en ULIS (Unité Localisée pour l'Inclusion Scolaire). Un enfant (11 ans) était pris en charge en SESSAD. La moitié de la population était prise en charge en institution spécialisée, avec 5 patients en IEM (âgés de 7 à 19 ans) pour des problématiques motrices et 6 en IME / IMPro / MAS (âgés de 9 à 31 ans), quand elle présentait un handicap plus global et plus lourd.

### Orientation scolaire et professionnelle des patients (figure 4)

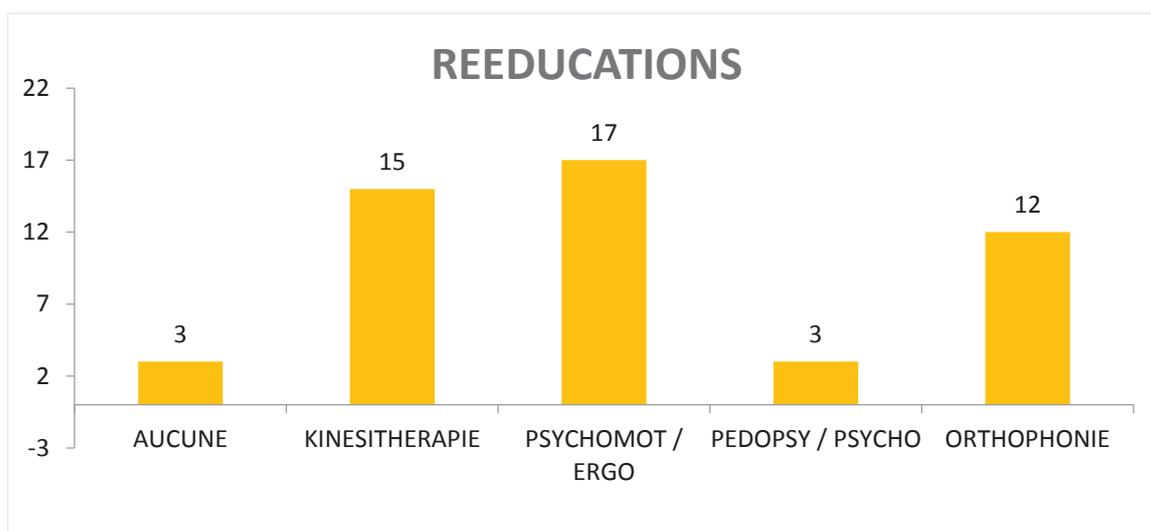


Parmi les patients majeurs, un seul avait un emploi salarié en autonomie complète et avait eu un cursus scolaire normal ; les autres dépendaient de structures comme les IMPro, où l'on permet au patient une insertion professionnelle encadrée, ou les MAS, qui elles concernent des adultes en situation de handicap avec une grande altération de l'autonomie.

Sur le plan rééducatif, il n'était pas rare que les patients soient pris en charge sur plusieurs domaines, qu'ils soient enfants ou adultes : en effet, 36% de la population avait au moins 2 types de rééducation et 45%, 3 ou plus. Seul 5% de la cohorte n'avait qu'un seul type de rééducation et 14%, aucune prise en charge.

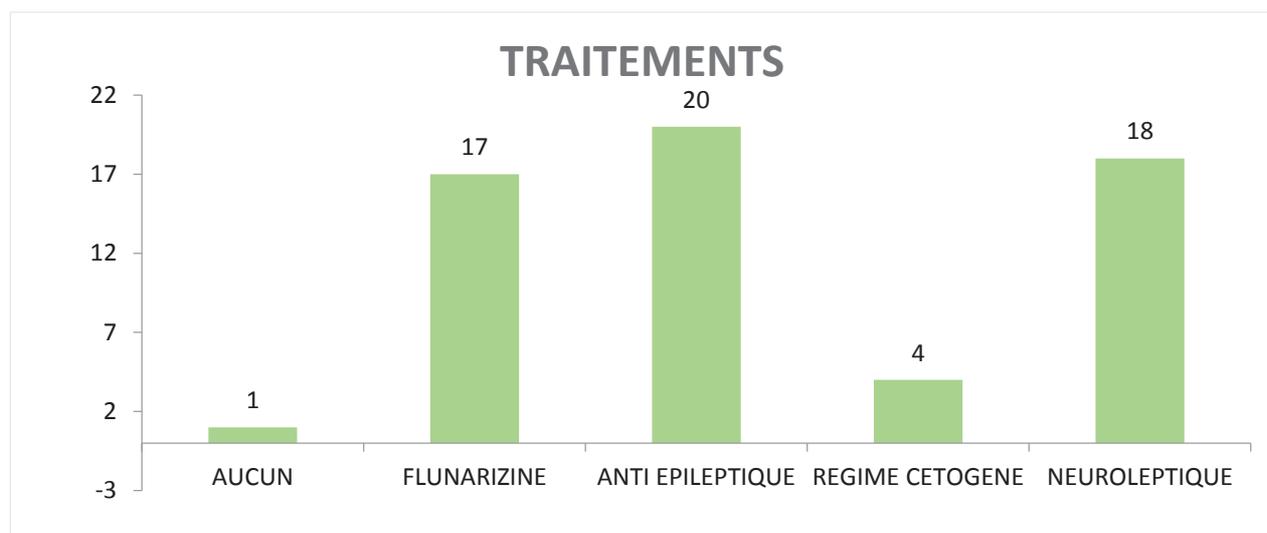
Les patients bénéficiaient en majorité de psychomotricité et d'ergothérapie (77,2%) et de kinésithérapie à visée neuro motrice (68,1%).

### **Types de rééducations employées (figure 5)**



Enfin, sur le plan médicamenteux, 14% de la cohorte prenait un seul traitement ; 55% avait au moins deux traitements et 27% au moins trois. Dans les thérapeutiques retrouvées, la Flunarizine faisait partie du traitement habituel pour 77% des patients. Néanmoins, ce sont les traitements anti-épileptiques qui étaient les plus fréquemment employés (91%). L'efficacité des différentes thérapeutiques n'a pas pu être relevée pendant le recueil.

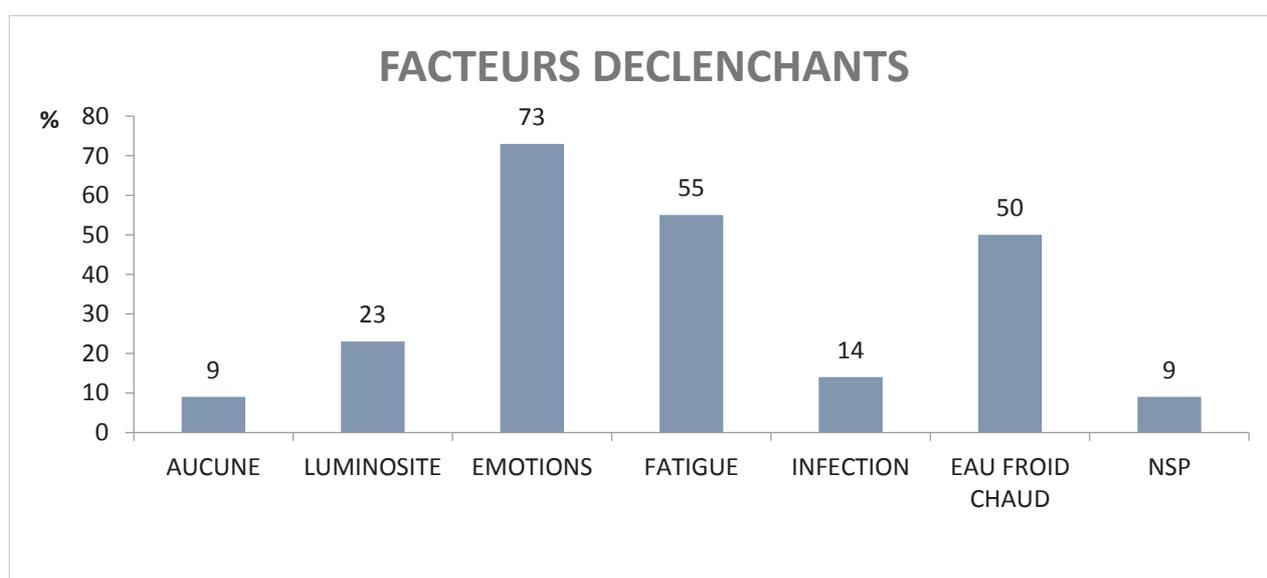
## Types de traitements utilisés (figure 6)



### 6. Facteurs déclenchants

Presque tous les patients ont identifié des triggers de crises hémiplésiques ou toniques (82%). La plupart présente au moins 2 à 3 facteurs déclenchants (55%) et 18% en ont plus de trois. Parmi les causes identifiées, ce sont les émotions fortes et l'asthénie qui représentent les facteurs déclenchants les plus fréquents (respectivement 73% et 55%).

## Principaux facteurs déclenchants (figure 7)



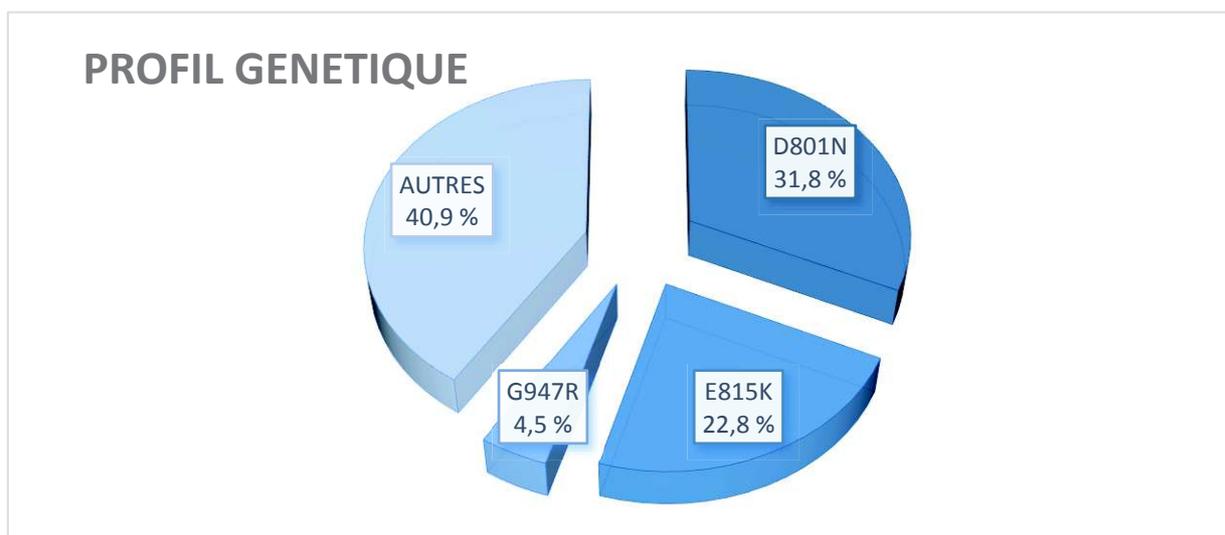
## 7. Caractéristiques génétiques

Trente-et-un virgule huit pourcent (n = 7) de la cohorte présentait une mutation *ATP1A3* de type p.Asp801Asn (D801N) ; 22,8% (n = 5) une mutation p.Glu815Lys (E815K) ; 4,5% (n = 1) une mutation p.Gly947Arg (G947R). La mutation p.Ser137Tyr (S137Y), beaucoup moins fréquente dans la littérature, a été retrouvée dans 9,1% des cas (n = 2).

Enfin, 7 patients (31,8% de la cohorte) présentaient chacun des mutations uniques, qui n'ont pas été retrouvées dans la littérature :

- p.Ala911Pro, ou A911P
- p.Glu828Lys, ou E828K
- p.Gly89Ala, ou G89A
- p.Asp801Val, ou D801V
- p.Leu715Pro, ou L715P
- p.Thr331Pro, ou T331P
- p.Arg914Lys, ou R914K

### Profil génétique des patients (figure 8)



Il ne semblait pas y avoir de transmission familiale puisque 16 couples de parents ayant pu être testés n'étaient pas porteurs d'une mutation *ATP1A3*. Il s'agissait donc de mutations de novo pour 73% de la population. Il manquait toutefois des informations pour 27% de la cohorte.

## 8. Caractéristiques des IRM cérébrales

Dans la plupart des cas, les patients n'ont bénéficié que d'une seule imagerie IRM. En moyenne, elle était réalisée à l'âge de 56,7 mois (4,7 ans), avec une médiane de 9 mois. L'imagerie a parfois pu être passée très précocement (1 mois de vie).

Après relecture de chaque IRM cérébrale par un même neuro-radiologue, il a été mis en évidence la présence d'anomalies pour 12 patients, soit 54,5% de la cohorte.

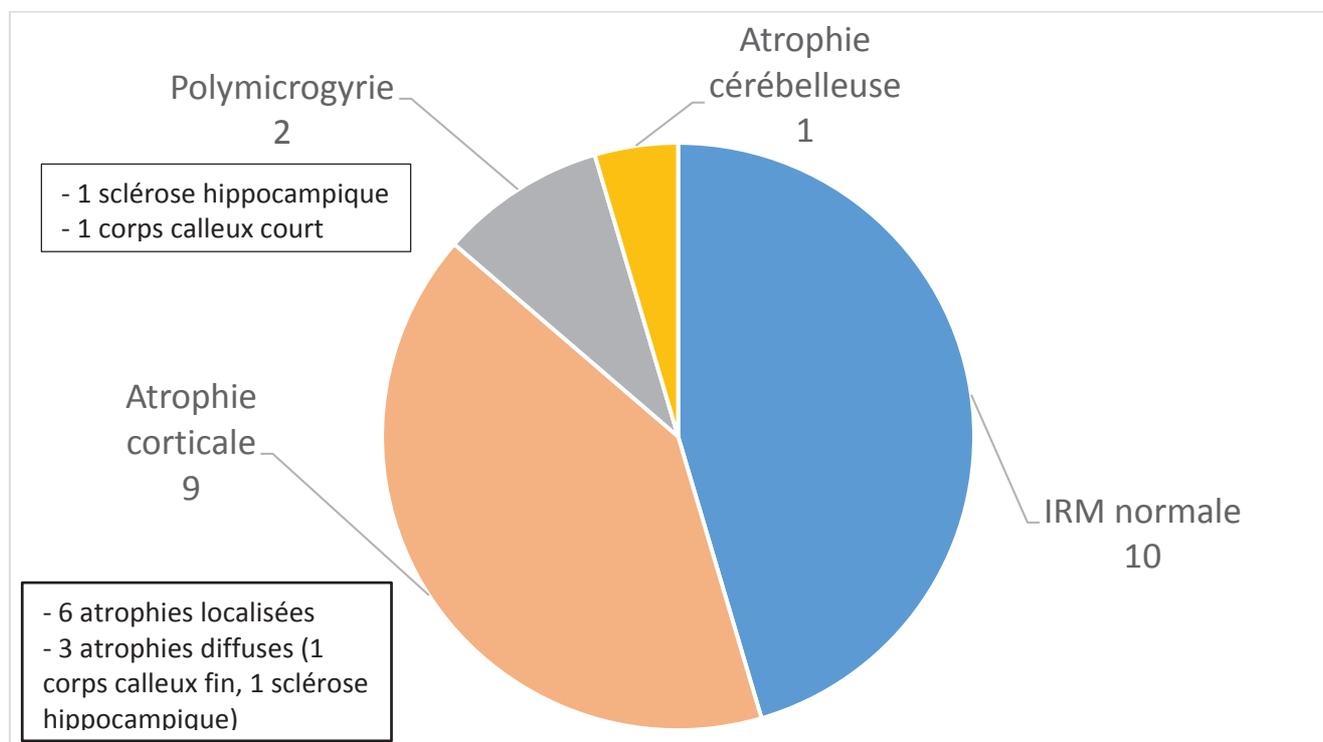
Parmi ces patients, aucun ne présentait d'anomalie vasculaire / des noyaux gris centraux / de la substance blanche / du système ventriculaire. On recensait respectivement :

- Six patients avec une atrophie corticale bilatérale localisée, touchant principalement les régions fronto-pariétales ou fronto-temporales (patients 2-3-4-16-17-20)
- Un patient avec une atrophie cérébelleuse (patient 14)
- Un patient avec une polymicrogyrie diffuse et bilatérale des régions fronto-pariéto-occipitales et une sclérose hippocampique bilatérale (patient 18)
- Un patient avec une polymicrogyrie bilatérale des régions fronto pariétales et un corps calleux court (patient 19)
- Un patient avec une atrophie cortico sous corticale diffuse et un corps calleux fin (patient 6)
- Un patient avec une atrophie cortico sous corticale et une sclérose hippocampique bilatérale (patient 22)
- Un patient avec une atrophie cortico sous corticale diffuse évolutive (il avait bénéficié de plusieurs imageries) (patient 15)

Différentes imageries illustrant les anomalies sont présentées en annexe, de même que les tableaux descriptifs des patients présentant une IRM anormale ou normale (**Annexes 6 et 7**).

Dans l'ensemble, ce sont les anomalies du ruban cortical qui étaient les plus représentées (n = 11 soit 91,6%), puis les anomalies du corps calleux (n = 2 soit 16,5%) puis celles du cervelet (n = 1 soit 8,3%). Parmi les anomalies du ruban cortical, on retrouvait 81% (n = 9) d'atrophie corticale, puis 2 cas d'anomalie de gyration (16,5%) comme 2 cas d'atteinte hippocampique.

## Répartition des anomalies à l'IRM cérébrale (figure 9)



### 9. Indice d'incapacité paroxystique

Sur l'ensemble de la cohorte, un seul patient (patient n° 11) n'a pas pu se voir attribuer un indice d'incapacité paroxystique, car certaines données nécessaires à l'établissement du score étaient manquantes. Les indices ont donc été calculés pour 21 patients.

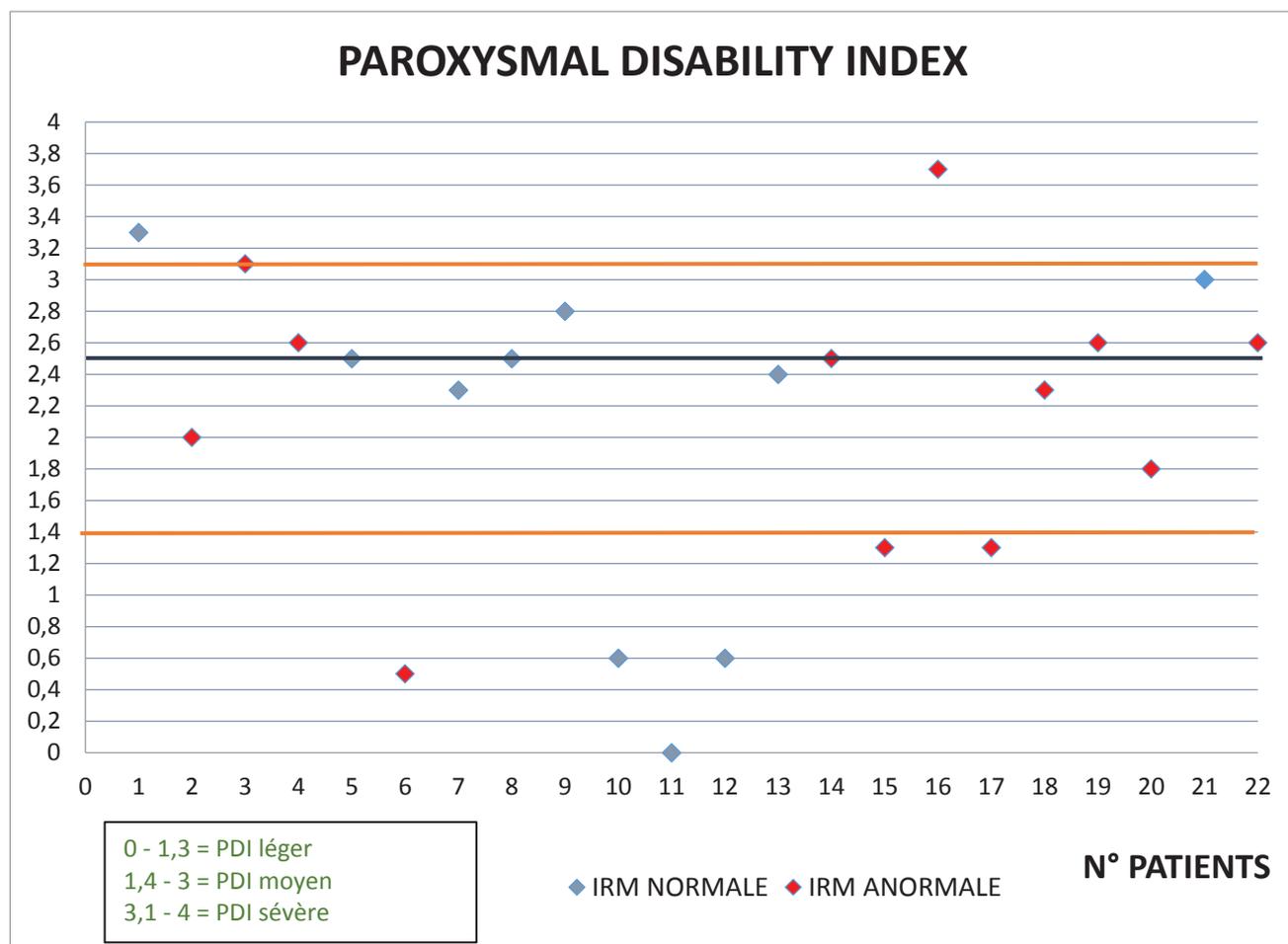
### Proportion des scores de l'indice d'incapacité paroxystique (tableau 2)

INDICE PAROXYSTIQUE	N	%
LEGER	5	23,80
MOYEN	13	61,90
SEVERE	3	14,30
<b>TOTAL</b>	<b>21</b>	<b>100</b>

La médiane d'indice se situait à 2,5. Plus des trois quarts de la cohorte (76,2%) présentaient un indice d'incapacité paroxystique moyen à sévère. Parmi eux, 9 patients présentaient une IRM cérébrale anormale et 7, une imagerie

sans anomalie. Il semblait que la majorité des patients avec imagerie anormale présentait un indice d'incapacité paroxystique moyen (n = 7). Seuls 2 patients avec IRM anormale étaient classés « sévère ».

### Répartition des scores à l'indice d'incapacité paroxystique (graphique 1)



#### 10. Indice d'incapacité non paroxystique

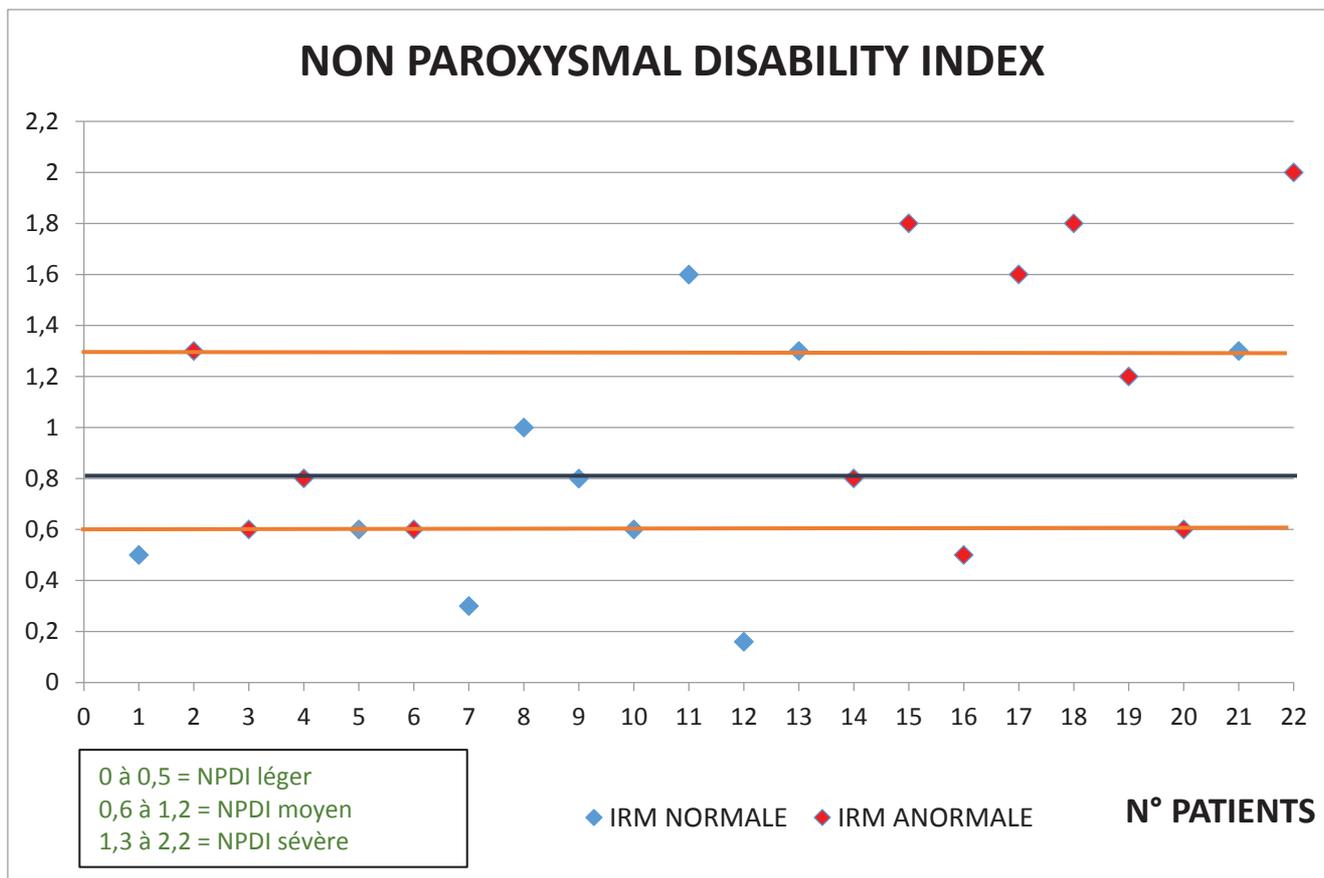
Pour cet indice, l'ensemble des 22 patients a pu être analysé. Une fois de plus, les indices semblaient montrer une atteinte non paroxystique fréquente et importante, puisque 81,8% de la cohorte étaient classés indice moyen à sévère.

### Proportion des scores de l'indice d'incapacité non paroxystique (tableau 3)

INDICE NON PAROXYSTIQUE	N	%
LEGER	4	18,20
MOYEN	10	45,50
SEVERE	8	36,30
<b>TOTAL</b>	<b>22</b>	<b>100</b>

La médiane d'indice se situait à 0,8. Parmi les 18 patients classés en indice moyen à sévère, 11 avaient une IRM cérébrale anormale, dont notamment 5 classés en indice d'incapacité non paroxystique sévère.

### Répartition des scores à l'indice d'incapacité non paroxystique (graphique 2)



## II. ANALYSE UNIVARIEE

### 1. LIEN ENTRE LE TYPE DE MUTATION PRESENTEE ET LE CARACTERE ANORMAL DE L'IRM CEREBRALE

	IRM		p valeur
	Normale (n=10)	Anormale (n=12)	
Mutation D801N	4 (40,0)	3 (25,0)	1,000
Mutation E815K	2 (20,0)	3 (25,0)	
Mutation G947R	0 (0,0)	1 (9,3)	
Autres mutations	4 (40,0)	5 (41,7)	

Au seuil de risque de 5% il n'existait pas de lien entre le caractère normal / anormal de l'IRM et le type de mutation présentée.

### 2. LIEN ENTRE LES CATEGORIES D'ANOMALIES IRM ET LE TYPE DE MUTATION

	Type de mutation patient				p valeur
	D801N (n=7)	E815K (n=5)	G947R (n=1)	Autres (n=9)	
Atrophie corticale	3 (42,9)	2 (40,0)	1 (100,0)	3 (33,3)	0,911
Anomalie de gyration	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0,727
Sclérose hippocampique	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,134
Anomalie corps calleux	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (22,2)	0,532
Atrophie cérébelleuse	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	1,000

	Type de mutation patient				p valeur
	D801N (n=7)	E815K (n=5)	G947R (n=1)	Autres (n=9)	
Anomalie ruban cortical	3 (42,9)	3 (60,0)	1 (100,0)	4 (44,4)	1,000
Anomalie corps calleux	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (22,2)	0,532
Atrophie cérébelleuse	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	1,000

Au seuil de risque de 5% il n'existait pas de lien entre le type de mutation présentée et les différentes catégories d'anomalies IRM.

3. LIEN ENTRE LES INDEX D'INCAPACITE MOYEN A SEVERE ET LE CARACTERE ANORMAL DE L'IRM CEREBRALE

	IRM		p valeur
	Normale (n=10)	Anormale (n=12)	
Indice paroxystique			
Léger	2 (22,2)	3 (25,0)	1,000
Moyen à sévère	7 (77,8)	9 (75,0)	
Indice non paroxystique			
Léger	3 (30,0)	1 (8,3)	0,293
Moyen à sévère	7 (70,0)	11 (91,7)	

Au seuil de risque de 5% il n'existait pas de lien entre les index d'incapacité et le caractère normal ou anormal de l'IRM.

# DISCUSSION

## I. Comparaison des résultats aux données de la littérature

### 1. Epidémiologie

Notre cohorte semble présenter une fréquence plus importante d'individus de sexe masculin, tout en considérant des résultats très variés dans les études internationales ; dans les pays asiatiques, le sex-ratio est similaire au notre <sup>7,45</sup>, tandis que pour les études européennes et américaines, la proportion hommes-femmes semble égale ou légèrement inférieure (sex-ratio de 0,80 à 1) <sup>5,9,11,12,87</sup>.

Très peu d'études s'intéressent aux antécédents néonataux et à l'histoire anténatale ; globalement, il ne semble pas y avoir, comme dans notre étude, d'évènements particuliers relatés à cette période de la vie des patients.

Parmi les grandes études de cohorte, on retrouve une population française similaire à la nôtre en terme d'effectifs (23 patients dans l'étude de Sweney de 2009 <sup>12</sup>), à l'exception des deux études de Panagiotakaki de 2010 <sup>11</sup> (54 patients dans l'étude) et 2015 <sup>5</sup>, qui comprend, sur une cohorte de 155 individus, près de 57 patients français. Dans ces mêmes études, l'âge à l'inclusion varie de quelques mois de vie à plus de 30 ans d'âge, ce qui est également le cas dans notre étude.

### 2. Manifestations paroxystiques

Notre étude met en évidence une survenue des premiers symptômes hémiplésiques à un âge médian de 5,5 mois, ainsi qu'une survenue précoce des signes oculaires et toniques (âge médian 2 mois) souvent bien avant la survenue des accès d'hémiplégie eux-mêmes, ce qui est confirmé dans d'autres articles (81% d'hémiplégie débutant avant l'âge de 12 mois et 70% de mouvements oculaires anormaux avant 4 mois dans les études de Yang 2014 <sup>7</sup> et de Rosewich 2014 <sup>87</sup> ; constat de mouvements oculaires anormaux dès l'âge de 2 mois et demi dans la cohorte de Sweney 2009 <sup>12</sup>).

Les accès hémiplésiques concernent dans les différentes études 80 à 100% des patients. Ils semblent survenir de façon mensuelle et hebdomadaire, plus rarement quotidienne ; leurs durées s'étalent de quelques heures à plusieurs jours, dans des proportions très variables, ce qui est également le cas pour notre travail. Les accès de quadriplégie sont constatés dans 87% des cas <sup>11</sup>, ce qui semble être cohérent avec les résultats de notre étude. Les mouvements oculaires anormaux sont globalement visibles dans 60 à 100% des cas <sup>7,12,87</sup>.

L'efficacité du sommeil dans la disparition des troubles paroxystiques est constatée, comme dans notre étude, dans plus de 80% des cas.

### **3. Manifestations non paroxystiques**

Le pourcentage de patients touchés par une épilepsie est équivalent à celui des études américaines et européennes <sup>11,12,87</sup>, alors que les études asiatiques en mettent en évidence seulement 17%, mais avec une forte prévalence des états de mal convulsifs (jusqu'à 42,4%) <sup>45</sup>.

Dans notre étude, la proportion de patients atteints de mouvements anormaux et d'hypotonie semble correspondre à la littérature, de même que la survenue de signes végétatifs, qui oscille entre 25 et 65%. Les symptômes végétatifs sont représentés essentiellement par des changements de teint, une dysrégulation thermique, des accès de tachy / bradycardie. On compte plus de patients autonomes pour la marche (45,7%), ou nécessitant une aide humaine / technique (27, 3%) dans notre étude que dans le reste de la littérature, ce qui peut être interprété par une prise en charge plus précoce et plus bénéfique sur le plan rééducatif que dans d'autres pays étudiés.

La déficience intellectuelle ou le retard neuro-développemental sont quasiment identiques dans chaque article étudié, avec une proportion comprise entre 90 et 100% selon les cohortes. Toutefois, les troubles du comportement semblent plus fréquents dans notre cohorte (68,2% versus 39,8% dans l'étude de Sweney <sup>12</sup> et 52% dans l'étude de Jasien <sup>28</sup>).

### **4. Scolarité et rééducations**

La cohorte d'E. Panagiotakaki et al dans *Brain 2010* <sup>11</sup> semble sévèrement impactée dans la scolarité puisque la pathologie entraîne une réduction modérée à sévère des activités scolaires et extrascolaires chez 64% des enfants. Sur les 37 adultes recensés, 54% ne pouvaient avoir d'emploi, 35% travaillaient en milieu protégé et seulement 3% avaient un emploi ordinaire en autonomie. Notre étude ne retrouve que 9% de patients en cursus scolaire ordinaire et 50% de patients en institution dont près d'un tiers (les patients les plus âgés) en milieu protégé (IMPro / MAS) avec un emploi probable. Toutefois, il est difficile de comparer ces données car l'étude de Panagiotakaki ne précise pas le type de structures d'accueil des patients.

De même, il n'est pas possible de commenter la prise en charge rééducative de nos patients du fait de la variabilité et la différence des structures et des rééducations liées au pays considéré. Peu d'études semblent s'intéresser à l'impact de la maladie sur la vie quotidienne et notamment scolaire ou professionnelle.

## **5. Thérapeutiques**

Dans toutes les études, la majorité des patients reçoit un traitement polymédicamenteux ; la Flunarizine est employée dans 60 à 80% des cas, avec une efficacité avérée sur la réduction de la fréquence et de l'intensité des signes cliniques dans 30 à 60% des cas. La prescription d'anti-épileptiques semble équivalente à celle de la Flunarizine.

Dans notre cohorte, ce sont les anti-épileptiques qui sont le plus fréquemment employés (91%), puis la Flunarizine (77%). Cette différence modérée peut être expliquée par la présence concomitante d'une épilepsie nécessitant un traitement pour la moitié de la population, mais aussi du fait de la possibilité d'un diagnostic de manifestations épileptiques posé à tort, avant d'avoir eu la confirmation qu'il s'agissait d'une hémiplégié alternante. Les autres traitements (régime cétogène, neuroleptiques...) sont utilisés de manière trop épisodique dans l'ensemble des études pour présenter un intérêt franc.

Comme précisé plus haut, l'efficacité des différents traitements utilisés dans notre population n'a pas pu être étudiée, du fait de la méthodologie et du questionnaire à visée des parents / des patients eux-mêmes, rendant l'évaluation trop subjective.

## **6. Caractéristiques génétiques**

On retrouve la prédominance des mutations D801N et E815K dans notre étude avec des pourcentages similaires à ceux des études de cohorte existantes<sup>5,7,45</sup>. La transmission de novo est constatée dans 90 à 100% des cas ; dans notre étude, ce taux n'est estimé qu'à 73%, mais il manque des données génétiques familiales, soit parce que les familles n'ont pas bénéficié de recherche de mutation, soit parce que leurs résultats n'ont pas été rendus accessibles. Toutefois, après interrogatoire de chaque famille, il s'avère qu'il n'existe cliniquement aucune atteinte chez d'autres membres apparentés, ce qui laisse supposer que la transmission de novo avoisine les 100% également.

## **7. Imageries cérébrales et corrélations statistiques**

Nos résultats montrent un taux d'IRM cérébrales anormales dans 54,5% des cas, ce qui représente une forte proportion d'anomalies IRM par rapport aux données de la littérature. En effet, un petit nombre d'études (de cohorte ou case-report) a déjà relaté l'existence d'anomalies IRM : Bourgeois et al.<sup>3</sup> rapportait en 1993 quelques cas d'atrophie corticale modérée ; Saito et al<sup>63</sup>, Giacanelli et al<sup>64</sup>, Sasaki et al<sup>67</sup>, Sakuragawa et al<sup>15</sup> rapportaient des cas (sept au total) d'atrophie cérébelleuse progressive (à prédominance vermienne) avec détérioration

neurologique associée ; Sweney et al <sup>12</sup> a rapporté sur sa cohorte de 2009 trois cas d'atrophie corticale globale, un cas d'atrophie cérébelleuse et deux cas d'atteinte hippocampique ; Ai Huey et al <sup>65</sup> décrit début 2019 l'existence d'anomalies de la substance blanche dans une étude cas témoins (un cas pour vingt cinq témoins), sans association significative.

Les anomalies retrouvées dans notre étude sont à 91,6% des anomalies du ruban cortical. C'est l'atrophie corticale, souvent à prédominance fronto-temporale, qui est la plus fréquente (81%). Les anomalies de la gyration de type polymicrogyrie (18% dans notre étude) semblent avoir déjà été rapportées, mais il s'agit vraisemblablement de données d'un patient appartenant à notre cohorte <sup>11</sup>. Les anomalies cérébelleuses et la sclérose hippocampique, déjà décrites dans la littérature, représentent respectivement 8,3% et 18% de la cohorte. Les anomalies du corps calleux, évaluées à 16,5% dans notre étude, ne semblent pas avoir déjà été référencées par le passé.

Peu d'articles semblent présenter des hypothèses pouvant expliquer la présence de ces anomalies. Des pistes portant sur des étiologies métaboliques ont été évoquées (métabolisme de la choline, accumulation lipidique <sup>64,66</sup>) mais sans confirmation à ce jour ; il a également été décrit que ces lésions pouvaient être la conséquence d'évènements hypoxiques (vasospasmes éventuellement liés à un tableau migraineux) ou d'états de mal épileptiques, sans pour autant en comprendre les mécanismes.

L'étude de Sasaki en 2017 <sup>61</sup>, portant sur une cohorte de 14 patients japonais, a révélé des anomalies à l'IRM cérébrale chez 10 d'entre eux ; il était recensé 7 cas sévères et progressifs présentant l'association d'une atrophie cérébelleuse, hippocampique et du cortex frontal ; ainsi que 3 cas plus modérés d'atrophie cérébelleuse et d'œdème hippocampique post état de mal épileptique (dans le détail, 10 patients avec atrophie cérébelleuse, 7 avec atrophie corticale frontale et 8 avec sclérose hippocampique). Sachant que l'expression du gène *ATP1A3* a lieu dans le faisceau pyramidal, le cortex frontal, les noyaux gris centraux, les hippocampes et les cellules de Purkinje au niveau cérébelleux, l'hypothèse de Sasaki et al était que la perte de fonction de la sous unité  $\alpha 3$  de la pompe ATPase  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , conjuguée à sa grande sensibilité à l'hyperthermie et aux états de mal épileptiques, est responsable d'une détérioration progressive du tissu cérébral avec l'apparition d'une atrophie. Cette hypothèse est plausible, au vu de nos résultats, mais il n'existe pas encore d'explication physiopathologique précise. Une étude neuro-anatomopathologique <sup>88</sup> a étudié le tissu cérébral de patients atteints de RDP (Dystonie Parkinsonisme à début Précoce), proche de l'HAE sur le plan génétique. Elle conclut à cette même possibilité d'existence d'agents (mutations génétiques, facteurs exogènes ou épigénétiques) pourvoyeurs de dysfonctionnement supplémentaire de la pompe *ATP1A3*. Les modèles animaux semblent retrouver l'atrophie cérébelleuse, considérée comme la plus fréquente des anomalies retrouvées, chez la souris *ATP1A3* mutée <sup>89</sup>.

Le rôle des anomalies cérébelleuses dans la dystonie, symptôme fréquent dans le tableau clinique, a également fait l'objet d'études chez l'animal <sup>90</sup>.

Il est également à noter que, si les phénomènes d'atrophie corticale, d'atrophie cérébelleuse et de sclérose hippocampique semblent être des événements survenant en période post natale et de manière progressive, les troubles de la gyration et les anomalies du corps calleux quant à eux trouvent leurs origines fixées en période anténatale (début de la gyration et mise en place du corps calleux à partir de 10 SA). Leur traduction clinique peut s'apparenter à certains symptômes de l'hémiplégie alternante, notamment le déficit intellectuel, le retard neuro-développemental ou l'épilepsie.

Cela laisse donc supposer que l'hémiplégie alternante est un tableau clinique où certains patients pourraient présenter des lésions d'apparition progressive impliquant un certain mécanisme neuro-dégénératif et où certains patients présenteraient des lésions anatomiques de survenue anténatale au moment de l'embryogénèse ; néanmoins, en l'absence de preuve formelle, il est également possible que ces lésions soient indépendantes de la pathologie et découvertes fortuitement à l'occasion de notre étude.

Jusqu'à présent, aucune étude n'a étudié l'association entre l'imagerie cérébrale et le génotype des patients. Notre étude ne met pas en évidence d'association significative entre les mutations les plus fréquemment retrouvées dans la littérature et le caractère anormal de l'IRM cérébrale (de manière générale ou en analysant de manière détaillée les grands groupes d'anomalies), mais l'effectif de la cohorte est faible. Cependant, Sasaki et al <sup>61</sup> a observé que parmi les 7 cas avec atteinte sévère à l'IRM, 6 d'entre eux présentaient une mutation E815K, connue pour être pourvoyeuse des tableaux cliniques les plus graves de la maladie <sup>5</sup>. Dans notre travail, parmi les patients porteurs de la mutation E815K (n = 5 patients) 3 patients (patients 17, 18, 22) ont une IRM anormale. Lors de la relecture radiologique de ces IRM, ces patients semblent présenter des atteintes anatomiques plus sévères que les autres. Sur le plan clinique, ils présentent également une atteinte sévère, puisque leurs indices d'incapacité sont classés « moyen » chez deux d'entre eux pour l'indice paroxystique, et « sévère » chez tous pour l'indice non paroxystique. Deux autres patients (patients 15 et 19) présentent une IRM anormale avec de surcroît, une atteinte anatomique sévère ; leurs indices d'incapacité paroxystique et non paroxystique sont respectivement « léger » et « sévère » pour le patient 15 et « moyen » et « moyen » pour le patient 19. Ces derniers présentent chacun une mutation génétique d'*ATP1A3* isolée, mais non référencée dans les bases de données génétiques, ne permettant pas d'apprécier l'intensité du phénotype leur étant associé.

Enfin, tous les patients avec atteinte anatomique sévère ont des âges très variés (quelques mois à 30 ans) ; ceci semble démontrer qu'il n'existe pas systématiquement d'effet « âge dépendant », puisque de très jeunes patients peuvent présenter un tableau clinico-radiologique sévère dès les premiers mois de vie.

## II. Intérêts de l'étude

Cette étude présente plusieurs points positifs :

- Jusqu'à présent, il n'y avait pas eu de recherche spécifique basée sur l'imagerie cérébrale d'une cohorte de patients atteints par l'hémiplégie alternante, car les cas d'IRM anormales étaient souvent relatés à l'occasion d'études dont la finalité était autre (génétique, clinique, thérapeutique...) ou bien lors de cases-report isolés. De même, il n'y avait pas eu de recherche de l'existence d'un lien statistique entre IRM et phénotype ou génotype. Notre étude, bien que de petit effectif, propose une approche intéressante de la pathologie et de sa démarche diagnostique / pronostique. Elle remet en question la définition initiale de la pathologie qui décrivait jusqu'ici « une imagerie cérébrale la majorité du temps normale ».
- Nous avons pu constituer une étude française, multicentrique, regroupant des patients issus de plusieurs régions différentes avec des atteintes de sévérité différente. Cette population permet donc plus facilement de généraliser nos résultats à la population de patients hémiplégiques alternants issus de plus grands ensembles comme le continent Européen ou Nord-Américain. L'effectif, de très petite taille, est à mettre en parallèle de l'incidence estimée de la maladie, qui s'élève à un pour un million, montrant bien ainsi qu'il s'agit d'une pathologie rare. Enfin la période de recrutement s'est étalée sur une durée de 9 mois entre octobre 2018 et juillet 2019, permettant d'inclure un nombre non négligeable de patients. La possibilité d'inclure des patients ayant dépassé l'âge pédiatrique a permis d'étoffer les données et d'avoir une évaluation globale plus homogène.
- Le recours à l'AFHA (Association Française de l'Hémiplégie Alternante) en tant que « plate-forme » de recrutement, a permis de limiter le biais de sélection ; il s'agit de la seule association nationale française qui concentre facilement les patients, de tous âges, tous tableaux cliniques confondus, venant de tout le territoire. Les familles membres de l'association étaient très engagées dans la recherche quelle qu'elle soit pour la maladie et se sont montrées très motivées pour participer au travail en fournissant le maximum d'informations concernant les sujets atteints. Dans notre étude, nous n'avons pas de patients perdus de vue, mais plutôt des patients non répondants (avec refus de participer ou non joignables, soit n = 5) ; les patients « non joignables » étaient des familles n'ayant pas eu connaissance de l'étude et qui n'avaient pas pu être contactées avant la fin du recueil. En cas de retard de réponse, le président de l'association rappelait occasionnellement aux familles que notre étude était en cours, ce qui permettait de récupérer petit à petit l'ensemble des données. Ainsi, les patients ayant déjà été en contact avec l'investigatrice n'échappaient pas à l'étude ; dans le pire des cas, il manquait simplement parfois des

informations sur les questionnaires (par exemple, l'indice d'incapacité paroxystique n'a été utilisé que pour 11 des 12 patients, du fait de données manquantes).

- L'utilisation de questionnaires standardisés administrés par une seule investigatrice a permis un recueil exhaustif, reproductible et précis sur les plans clinique, radiologique, génétique. Le risque de subjectivité de l'investigateur a été écarté en utilisant dans le questionnaire des cotations claires et bien bornées (exemple : fréquence des accès hémiplésiques) ; lorsque le questionnaire était administré par téléphone, il disposait pour chaque variable d'une définition standardisée et d'une formulation exacte des questions qui permettaient aux répondants de répondre le plus correctement possible. L'utilisation des indices d'incapacité est tirée de l'article de Panagiotakaki et al <sup>11</sup>, qui les avait élaborés spécifiquement pour son étude de cohorte. Ils semblent être des outils fiables dans l'évaluation clinique des manifestations paroxystiques et non paroxystiques qui caractérisent la pathologie. Ils permettent non seulement, comme dans notre étude, d'obtenir une évaluation composite ponctuelle de différents symptômes cliniques reprenant les critères d'Aicardi, mais également de pouvoir suivre l'évolution des patients dans le temps.
- L'étude des imageries des patients s'est uniquement appuyée sur l'imagerie IRM, qui est en pratique courante l'un des examens complémentaires permettant d'apprécier au mieux le tissu cérébral dans sa composante anatomique et lésionnelle ; en effet, elle est accessible partout en France, reproductible, peu invasive et de réalisation simple (examen sous anesthésie générale ou sans sédation selon les patients). Là encore, il y a possibilité de répéter l'IRM pour chacun des patients, à visée de suivi longitudinal. La relecture des différentes images collectées a été réalisée de manière standardisée, via une grille de lecture établie par l'investigatrice, par un seul neuro-radiologue, formé à l'analyse de ce type de pathologie. Le radiologue réalisait une relecture de l'imagerie sans connaître le résultat du compte rendu donné au moment de l'examen puis était mis au courant de la situation clinique correspondante. Le fait de pouvoir disposer de copies sur CD ou sur film permettait de conserver une bonne qualité d'image et de ne pas se fier qu'au simple premier compte rendu édité, éliminant ainsi un biais inter-opérateur.

### III. Limites de l'étude

Il existe un certain nombre de biais :

- Les modalités de recrutement des patients constituent des biais de sélection ; si aucun patient n'a été perdu de vue au fil de l'étude, l'inclusion est tout de même marquée par une perte de 11 patients, dont 5 non répondants (non joignables ou refusant de participer) et 6 ne remplissant pas les critères d'inclusion. Compte tenu de l'incidence faible de la maladie, cette perte peut avoir des répercussions sur nos différents résultats. De plus, bien que l'AFHA ait permis d'obtenir une cohorte de taille non négligeable, elle est également à l'origine d'un recrutement de patients / parents de patients « volontaires spontanés », et donc peut être plus atteints que d'autres.
- Il existe plusieurs biais de classement : en effet, le recueil de données a été effectué selon des modalités différentes au cours de la période d'inclusion ; les patients ayant pu se rendre à la manifestation annuelle de l'AFHA ont pu être rencontrés et testés physiquement, tandis que le reste de la cohorte, de par la variabilité des régions de suivi et de domiciliation, n'a pu bénéficier que d'une passation de questionnaires par téléphone ou par mail. De plus, la collecte rétrospective des données pouvait également constituer une source d'erreur en créant un biais de mémorisation / prévarication chez les patients / les parents : pour certains patients qui avaient bénéficié du recueil de données via les questionnaires téléphoniques, l'investigatrice n'a pas eu de confirmation clinique et physique de leur état, et a dû se fier aux parents. Même si ces derniers restent des témoins fiables de la pathologie de leur proche et malgré la standardisation des différents questionnaires, il n'est pas impossible que des données cliniques aient été sur ou sous-estimées, ou tout simplement oubliées. Enfin, les neurologues et neuro-pédiatres référents n'ont pas été systématiquement sollicités pour compléter les questionnaires notamment cliniques ; leur avis a pu être occasionnellement demandé quand les familles ou les patients éprouvaient des difficultés à répondre à certaines questions. Les résultats obtenus aux questionnaires peuvent donc manquer d'objectivité.
- Parmi les critères étudiés, l'analyse des IRM cérébrales constitue également une limite. Les patients de la cohorte ont passé leurs imageries à des âges très variables, ce qui rend difficile la comparaison des imageries les unes aux autres et la recherche d'associations statistiques significatives. De même, certains patients ont bénéficié de plusieurs imageries à différents moments de leur vie. Pour notre étude, quand un sujet avait fourni plusieurs imageries issues de dates différentes, seule l'IRM ayant le maximum de séquences anatomiques et la meilleure qualité était retenue afin de réaliser une observation

ponctuelle des signes anatomiques ; toutefois, pour les autres patients n'ayant qu'une seule IRM, il n'était pas rare de constater que des séquences étaient manquantes ou différentes, ceci étant en lien avec les habitudes et les pratiques des différents services de radiologie concernés. Dans ce cas, nous utilisons quand même les données d'imagerie. Il est donc possible d'avoir collecté des images de moins bonne qualité d'un patient à l'autre.

- L'absence d'analyse multivariée ne permet pas d'affiner nos corrélations statistiques ; il existe sans aucun doute des facteurs de confusion venant biaiser nos résultats. Du fait de la rareté de la pathologie, notre effectif est trop faible pour mettre en évidence une association statistique et la puissance de nos résultats est très insuffisante, même si, à première vue, nous retrouvons des données similaires dans d'autres études de la littérature. Néanmoins, il aurait été difficile de calculer un nombre de sujets à inclure au préalable.

#### **IV. Perspectives**

Notre étude semble confirmer l'existence d'anomalies anatomiques déjà mises en évidence dans plusieurs articles internationaux et en souligner d'autres, plus rares, de survenue différente et pour l'instant de signification inconnue. Bien qu'elle ne mette pas en évidence d'association significative entre mutations du gène *ATP1A3*, indices d'incapacité clinique et caractère anormal de l'IRM, il pourrait exister une corrélation entre le génotype (notamment la mutation E815K), la présentation clinique et la présence d'anomalies cérébrales. Le très petit effectif de la cohorte est principalement responsable de ce manque de puissance important.

Il serait judicieux d'étudier sur de plus grandes cohortes de patients, tel que nous l'avons fait, les imageries IRM et les résultats génétiques associés. A terme, des recommandations de surveillance et de réalisation des IRM cérébrales selon des protocoles d'imagerie et d'analyse standardisés pourraient être établies. L'intérêt d'un suivi longitudinal serait de surveiller l'évolution dans le temps des anomalies anatomiques afin de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie, d'anticiper sa vitesse de progression et de prendre en charge plus précocement les patients sur un plan thérapeutique, ce qui pourrait prévenir la dégradation clinique.

Néanmoins, ce suivi peut présenter des difficultés de mise en œuvre, dans la mesure où la réalisation d'exams complémentaires, même peu invasifs chez ces patients, peut être un facteur déclenchant de manifestations paroxystiques d'intensité et de durée imprévisibles.

## CONCLUSION

L'hémiplégie alternante de l'enfance est l'une des manifestations les plus fréquentes des pathologies associées aux mutations du gène *ATP1A3*, bien qu'ayant une incidence faible. Sa description, basée sur des critères cliniques bien identifiables, associe manifestations paroxystiques variables et atteinte cognitive globale. Son pronostic neuro-développemental est médiocre et imprévisible pour la plupart des patients. Malgré la découverte récente de l'origine génétique de la pathologie, sa physiopathologie n'est pas encore totalement élucidée.

Alors que depuis la fin des années 1970, la littérature internationale décrit de mieux en mieux le tableau clinique, souligne de nombreuses avancées en termes de diagnostic génétique et en termes de recherche clinique pour obtenir des thérapeutiques efficaces sur les symptômes, il ne semble y avoir que quelques études disponibles rappelant que l'imagerie cérébrale peut ne pas être normale.

Nous avons étudié une cohorte française multicentrique de 22 patients et avons pu mettre en évidence, outre une épidémiologie, une présentation clinique et génétique similaires aux données de la littérature, l'existence d'anomalies à l'IRM cérébrale pour plus de la moitié d'entre eux. Parmi elles, les anomalies du ruban cortical sont les plus fréquentes, notamment l'atrophie corticale, puis la sclérose hippocampique et les anomalies de gyration. L'analyse univariée n'a par contre pas permis de souligner une association statistiquement significative ni entre génotype et caractère anormal de l'IRM cérébrale, ni entre grands signes cliniques et caractère anormal de l'IRM cérébrale, bien qu'il semble y avoir une relation implicite entre les mutations les plus pathogènes et les atteintes cliniques les plus sévères. La littérature semble retrouver, même s'il s'agit également d'études avec de petits effectifs, des résultats similaires qui sont encourageants.

Des études longitudinales regroupant un plus grand nombre de patients seraient nécessaires afin de confirmer réellement nos impressions et d'entrevoir une nouvelle approche neuro-anatomique de la maladie. Une meilleure compréhension de la physiopathologie pourrait peut-être permettre un jour l'obtention d'un traitement ciblé de la sous unité  $\alpha 3$  de la pompe ATPase  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ .

## BIBLIOGRAPHIE

1. Verret S, Steele JC. Alternating hemiplegia in childhood : a report of eight patients with complicated migraine beginning in infancy. *Pediatrics*. 1971 ; 47(4) : 675-680.
2. Krägeloh I, Aicardi J. Alternating hemiplegia in infants : report of five cases. *Dev Med Child Neurol*. 1980 ; 22 : 784-791
3. Bourgeois M, Aicardi J. Alternating hemiplegia of childhood. *J Pediatr*. 1993 ; 122 : 673-679
4. Neville BG, Ninan M. The treatment and management of alternating hemiplegia of childhood. *Dev Med Child Neurol*. 2007 ; 49 (10) : 777-780
5. Panagiotakaki E et al. Clinical profile of patients with ATP1A3 mutations in alternating hémiplegia of childhood, a study of 155 patients. *Orphanet Journal Of Rare Diseases*. 2015 ; 10 : 123
6. Viollet L et al. Alternating hemiplegia of childhood : retrospective genetic study and genotype-phenotype correlations in 187 subjects from the US AHCF registry. *PLoS One*. 2015 ; 10 (5)
7. Yang X, Gao H, Zhang J, Xu X, Liu X et al. ATP1A3 mutations and genotype-phenotype correlation of alternating hemiplegia of childhood in chinese patients. *PLoS One*. 2014 ; 9 (5)
8. Hoei Hansen CE et al. Alternating hemiplegia of childhood in Denmark : clinical manifestations and ATP1A3 mutation status. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2013 ; 18 : 50-54
9. Vila-Pueyo M, Pons R. Clinical and genetic analysis in alternating hemiplegia of childhood : ten new patients from Southern Europe. *Journal of the Neurological Sciences*. 2014 ; 344 : 37-42
10. Dhakar MB. Pearls and Oysters : alternating hemiplegia of childhood mimics focal epilepsy and paroxysmal dyskinesia in infancy. *Neurology*. 2018 ; 91 : 47-49
11. Panagiotakaki E, Gobbi G. Evidence of a non-progressive course of alternating hemiplegia of childhood : study of a large cohort of children and adults. *Brain*. 2010 ; 133 : 3598-3610
12. Sweney MT, et al. Alternating hemiplegia of childhood : early characteristics and evolution of a neuro developmental syndrome. *Pediatrics*. 2009 ; 123 : 534-541
13. Kansagra S, Mikati M. Alternating hemiplegia of Childhood. *Handbook of clinical neurology*, vol 112, chapter 85, 3<sup>rd</sup> series.
14. Saito Y, Inui T, et al. Evolution of hemiplegic attacks and epileptic seizures in AHC. *Epilepsy Res*. 2010 ; 90(3) : 248-258
15. Sakuragawa N. Alternating hemiplegia of childhood : 23 cases in Japan. *Brain Dev*. 1992 ; 14 : 283-288
16. Masoud M, Prange L, et al. Diagnosis and treatment of alternating hemiplegia of childhood. *Curr Tret Options Neurol*. 2017 ; 19 : 8
17. Mikati MA et al. Alternating hemiplegia of childhood : clinical manifestations and long term outcome. *Pediatr Neurol*. 2000 ; 23 : 134-141
18. Andermann E et al. Benign familial nocturnal alternating hemiplegia of childhood. *Neurology*. 1994 ; 44 (10) : 1812-1814
19. J. Novy et al. Asystole in alternating hemiplegia with de novo ATP1A3 mutation. 2014 ; 57 : 37-39
20. Jaffer F, Abersek A. et al Faulty cardiac repolarization reserve in alternating hemiplegia of childhood broadens the phenotype. *Brain*. 2015 ; 138 : 2859-2874
21. Tsutomu N, Kanji Y et al. Heart rate variability in a patient with alternating hemiplegia. *Intractable and Rare Diseases Research*. 2019 ; 8 (2) : 134-137
22. Vassalle et al. An analysis of arrhythmias induced by ouabain in intact dogs. *Circ Res*. 1963 ; 13 : 132-148
23. Masoud M, Gordon K, Hall A et al. Motor function domains in alternating hemiplegia of childhood. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2017 ; 59 (8) : 822-828
24. Kansagra S et al. Polysomnography findings and sleep disorders in children with alternating hemiplegia of childhood. *J Clin Sleep Med*. 2019 ; 15 (1) : 65-70

25. Ikeda K et al. Knockout of sodium pump  $\alpha 3$  subunit gene results in perinatal seizure and defective respiratory rhythm generation. *Brain Res.* 2017 ; 1666 : 27-37
26. Freeman GR et al. GABA networks destabilize genetic oscillations in the circadian pacemaker. *Neuron.* 2013 ; 78(5) : 799-806)
27. Shafer ME, Mayfield JW, McDonald F. Alternating hemiplegia of childhood : a study of neuropsychological functioning. *Applied Neuropsychology.* 2014 ; 12 (1) : 49-56
28. JM et al. Cognitive, adaptative en behavioral profiles and management of alternating hemiplegia of childhood. *Developmental Medicine and Child Neurology.* 2019 ; 61 (5) 547-554
29. Gurrieri F, Tiziano FD, Zampino G, Neri G. Recognizable facial features in patients with alternating hemiplegia of Childhood. *American Journal of Medical Genetics.* 2016 ; Part A 9999A : 1-8
30. Nechay A, Stephenson JB. Bath induced paroxysmal disorders in infancy. *Eur J Pediatr Neurol.* 2009 ; 13 : 203-208
31. Incorpora G, Pavone P, Ruggieri M et al. Neonatal onset of hot water reflex seizures in monozygotic twins subsequently manifesting episodes of alternating hemiplegia. *Epilepsy Res.* 2008 ; 78 : 225-231
32. Mikati MA, Maguire H, Barlow CF et al. A syndrome of autosomal dominant alternating hemiplegia : clinical presentation mimicking intractable epilepsy ; chromosomal studies ; and physiologic investigations. *Neurology.* 1992 ; 42 : 2251-2257
33. De Vries B et al. CACNA1A mutation linking hemiplegic migraine and alternating hemiplegia of childhood. *Cephalalgia.* 2008 ; 28 : 887-891
34. Jen JC, Wan J, Palos TP, et al. Mutation in the glutamate transporter EAAT1 causes episodic ataxia, hemiplegia, and seizures. *Neurology.* 2005 ; 65 : 529-534
35. Rotstein M, Doran J et al. Glut 1 deficiency and alternating hemiplegia of childhood. *Neurology.* 2009 ; 73 : 2042-2044
36. Weller CM et al. A novel SLC2A1 mutation linking hemiplegic migraine with alternating hemiplegia of childhood. *Cephalalgia.* 2015 ; 35 : 10-15
37. Bassi MT, Bresolin N et al. A novel mutation in the ATP1A2 gene causes alternating hemiplegia of childhood. *J Med Genet.* 2004 ; 41 : 621-628
38. Swoboda KJ, Kanavakis E et al. Alternating hemiplegia of childhood or familial hemiplegic migraine ? A novel ATP1A2 mutation. *Ann Neurol.* 2004 ; 55 : 884-887
39. Haan J et al. Alternating hemiplegia of childhood : no mutations in the familial hemiplegic migraine CACNA1A gene. *Cephalalgia.* 2000 ; 20 : 696-700
40. De Vries, Haan J et al. Alternating hemiplegia of childhood : no mutations in the glutamate transporter EAAT1. *Neuropediatrics.* 2006 ; 37 : 302-304
41. Vuillaumier Barrot S, Panagiotakaki E et al. Absence of mutation in the SLC2A1 gene in a cohort of patients with alternating hemiplegia of childhood. *Neuropediatrics.* 2010 ; 41 : 267-269
42. Kors EE, Vanmolkot KR et al. Alternating hemiplegia of childhood : no mutations in the second familial hemiplegic migraine gene ATP1A2. *Neuropediatrics.* 2004 ; 35 : 293-296
43. Heinzen EL, Swoboda KJ et al. De novo mutations in ATP1A3 cause alternating hemiplegia of childhood. *Nat Genet,* 2012 ; 44 : 1030-1034
44. Heinzen EL, Arzimanoglou A et al. Distinct neurological disorders with ATP1A3 mutations. *Lancet Neurol.* 2014 ; 13 : 503-514
45. Sasaki M et al. Genotype-phenotype correlations in alternating hemiplegia of childhood. *Neurology.* 2014 ; 82 : 482-490
46. Rosewich H, Thiele H et al. Heterozygous de novo mutations in ATP1A3 in patients with alternating hemiplegia of childhood : a whole exome sequencing gene identification study. *Lancet Neurol.* 2012 ; 11 : 764-773
47. Heimer G et al. CAOS – episodic cerebellar ataxia, areflexia, optic atrophy, and sensorineural hearing loss : a third allelic disorder of the ATP1A3 gene. *J Child Neurol.* 2015 ; 30 (13) : 1749-1756
48. Demos MF et al. A novel recurrent mutation in ATP1A3 causes CAPOS syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 ; 9 : 15
49. Sabouraud P, Riquet A et al. Relapsing encephalopathy with cerebellar ataxia are caused by variants involving p.Arg756 in ATP1A3. *Eur J Paediatr Neurol.* 2019 ; 23 (3) : 448-455

50. Paciorkowski AR et al. Novel mutations in ATP1A3 associated with catastrophic early life epilepsy, episodic prolonged apnea and postnatal microcephaly. *Epilepsia*. 2015 ; 56 (3) : 422-430
51. Termsarasab P et al. Intermediate phenotypes of ATP1A3 mutations : phenotype-genotype correlations. *Tremor Other Hyperkinet Mov*. 2015 ; 5 : 336
52. Fons C, Campistol J. Alternating hemiplegia of childhood : metabolic studies in the largest european series of patients. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2016 ; 16 : 10-14
53. Pons R, Ford B. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency : clinical features, treatment and prognosis. *Neurology*. 2004 ; 62 : 1058-1065
54. Neville BG, Parascandolo R, Farrugia R, Felice A. Sepiapterin reductase deficiency : a congenital dopa responsive motor and cognitive disorder. *Brain*. 2005 ; 128 : 2291-2296
55. Kyriakides T, Drosiotou A. No structural or biochemical evidence for mitochondrial cytopathy in a case of alternating hemiplegia of childhood. *Ann Neurol*. 1994 ; 36 : 805-806
56. Ferrari MD, Saxena PR. On serotonin and migraine : a clinical and pharmacological review. *Cephalalgia*. 1993 ; 13 : 151-165
57. Arnold DL, Silver K, Andermann F. Evidence for mitochondrial dysfunction in patients with alternating hemiplegia of childhood. *Ann Neurology* 1993 ; 33 : 604-607
58. Mikati M, Fischman A. PET scan findings in alternating hemiplegia of childhood. *Alternating hemiplegia of childhood*. 1995 ; 109-114
59. Rinalduzzi S, Valeriani M et al. Brainstem dysfunction in alternating hemiplegia of childhood : a neurophysiological study. *Cephalalgia*. 2006 ; 26 : 511-519
60. Stern W, Desikan M, et al. Spontaneously fluctuating motor cortex excitability in alternating hemiplegia of childhood : a transcranial magnetic stimulation study. *PLoS One* ; 2016
61. Sasaki M et al. Progressive brain atrophy in alternating hemiplegia of childhood. *Mov Dis*. 2017 ; 4 : 406-411
62. Grillo E. Post ictal MRI abnormalities and seizure induced brain injury : notions to be challenged. *Epilepsy Behav*. 2015 ; 44 : 195-199
63. Saito Y, Sakuragawa N, Sasaki M et al. A case of alternating hemiplegia of childhood with cerebellar atrophy. *Pediatr neurol*. 1998 ; 19 : 65-68
64. Giacanelli M et al. ATP1A3 mutant patient with alternating hemiplegia of childhood and brain spectroscopic abnormalities *Journal of the neurological sciences*. 2017 ; 379 : 36-38
65. Ai Huey T et al. Alternating hemiplegia of childhood in a person of Malay ethnicity with diffusion tensor imaging abnormalities. *J Mov Disord*. 2019 ; 12 (2) : 132-134
66. Jiang et al. Application of magnetic resonance spectroscopy in patients with alternating hemiplegia of childhood : findings on metabolic dysfunctions. *Neuropediatrics*. 2014 ; 45 : 162-168)
67. Sasaki M. et al. Abnormal cerebral glucose metabolism in alternating hemiplegia of childhood. *Brain Dev*. 2009 ; 31 : 20-26
68. Veneselli E et al. Alternating hemiplegia of childhood : treatment of attacks with chloral hydrate and niaprazine. *Eur J Pediatr*. 1997 ; 156 : 157-158
69. Casaer P, Azou M. Flunarizine in alternating hemiplegia of childhood. *Lancet*. 1984 ; 2 : 579
70. Pledger GW et al. Flunarizine for treatment of partial seizures : results of a concentration controlled trial. *Neurology*. 1994 ; 44 (10) : 1830-1836
71. Sasaki M et al. Long term effect of flunarizine on patients wit alternating hemiplegia of childhood in Japan. *Brain Dev*. 2001 ; 23 : 303-305
72. Pisciotta L, Gherzi M et al. Alternating hemiplegia of childhood : pharmacological treatment of 30 italian patients. *Brain Dev*. 2017 ; 39 : 521-528
73. Silver K et al. Alternating hemiplegia of childhood : a study of 10 patients and results of flunarizine treatment. *Neurology*. 1993 ; 43 : 36-41
74. Aishworiya et al. Alternating hemiplegia of childhood : successful treatment with topiramate and flunarizine, a case report. *Annals of Tropical Paediatrics* 2011 ; 31 : 149-152

75. Jiang WJ, Chi ZF et al. Topiramate : a new agent for patients with alternating hemiplegia of childhood. *Neuropediatrics* . 2006 ; 37 : 229-233
76. Wong V, Kwong A. ATP1A3 mutation in a chinese girl with alternating hemiplegia of childhood – Potential target of treatment ? *Brain and Dev.* 2015 ; 37 : 907-910
77. Grillo C, Pirolli G, et al. Glucocorticoid regulation of mRNA encoding Na/K ATPase  $\alpha 3$  and  $\beta 1$  subunits in rat brain measured by in situ hybridization. *Brain Res.* 1994 ; 657 : 83-91
78. Roubergue A et al. Excellent response to a ketogenic diet in a patient with alternating hemiplegia of childhood. *JIMD Rep.* 2015 ; 15 : 7-12
79. Haffejee S, Santosh PJ. Treatment of alternating hemiplegia of childhood with aripiprazole. *Developmental Medicine and Child Neurology.* 2009 ; 51 : 74-77
80. Badoe EV. Alternating hemiplegia in a child misdiagnosed as intractable epilepsy successfully treated with aripiprazole : a case report. *West Afr J Med.* 2011 ; 30 : 140-144
81. Ju et al. Treatment with oral ATP decreases alternating hemiplegia of childhood with de novo ATP1A3 mutation. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2016 ; 11 : 55
82. Van Hillegondsberg LS et al. Alternating hemiplegia of childhood : firth south african case report and verapamil as a possible treatment option. 2019 ; *S Afr Med J* ; 109 (3) : 152-153
83. Sone K et al. Successfull trial of amantadine hydrochloride for two patients with alternating hemiplegia of childhood. *Neuropediatrics.* 2000 ; 31 : 307-309
84. Korhithenberg R et al. Is infantile alternating hemiplegia mediated by glutamate toxicity and can it be treated with memantine ? *Neuropediatrics.* 1996 ; 27 : 277-278
85. Hainque E et al. A randomized, controlled, double blind, crossover trial of triheptanoin in alternating hemiplegia of childhood. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2017 ; 12 : 160
86. Save J, Poncelin D, Auvin S. Caregiver's burden and psychosocial issues in alternating hemiplegia of childhood. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2013 ; 17 : 515-521
87. Rosewich H, Ohlenbusch A, Huppke P, et al. The expanding clinical and genetic spectrum of ATP1A3-related disorders. *Neurology.* 2014 ; 82 : 1-11
88. Oblak AL, Hagen MC, Sweadner KJ et al. Rapid Onset Dystonia Parkinsonism associated with the 1758S mutation of the ATP1A3 gene : a neuropathologic and neuroanatomical study of four siblings. *Acta Neuropathol.* 2014 ; 128 : 81-98
89. Ikeda K et al. Enhanced inhibitory neurotransmission in the cerebellar cortex of ATP1A3 deficient heterozygous mice. *J Physiol,* 2013 ; 591(13) : 3433-3434
90. Pizoli et al. Abnormal cerebellar signaling induces dystonia in mice. *J Neurosci.* 2002 ; 22(17): 7825-7833.

# ANNEXES

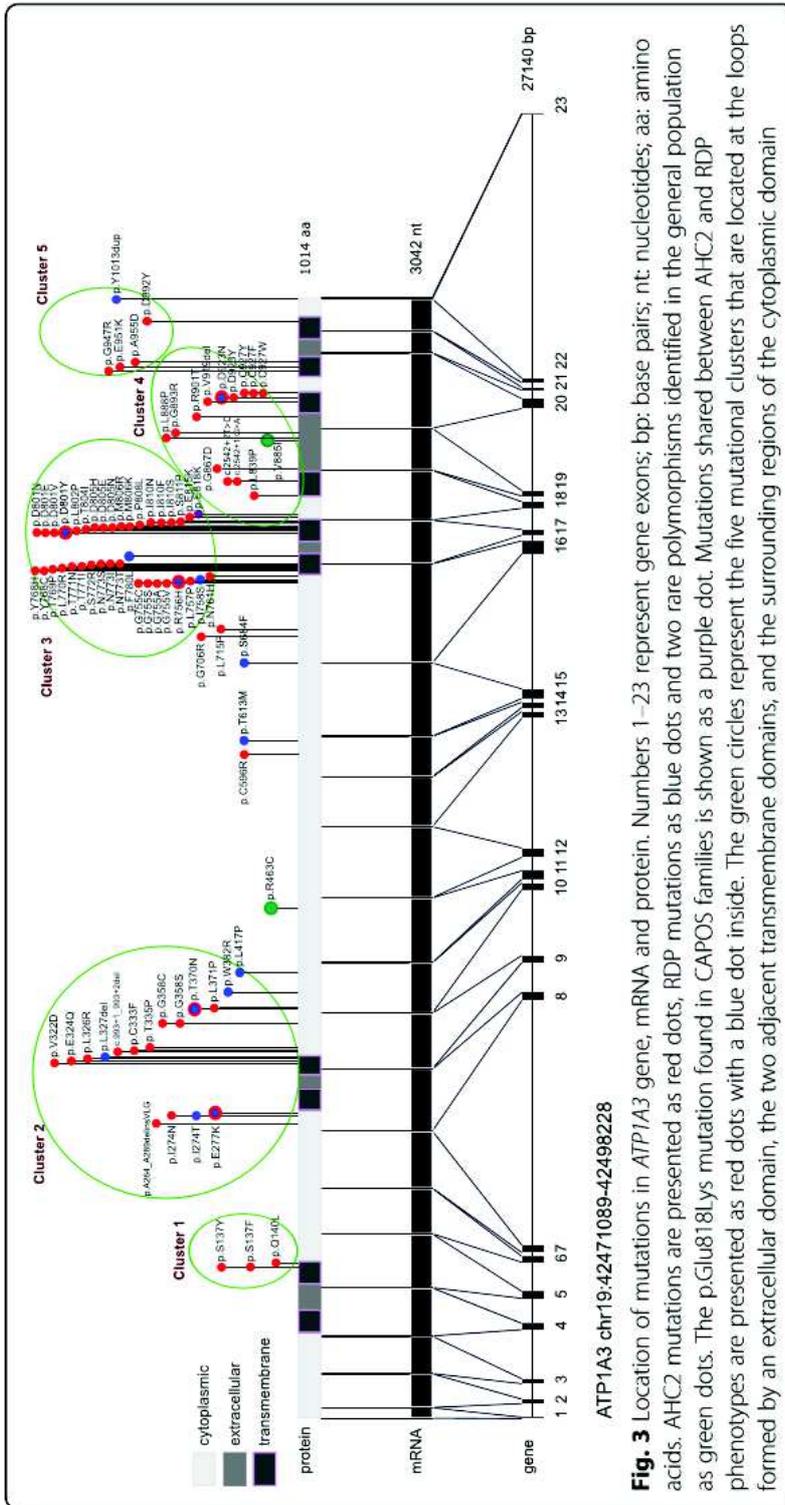
## Annexe 1 : Mutations du gène ATP1A3 (hémiplégie alternante de l'enfance)

Rosewich H, Ohlenbusch A, Huppke P, et al. The expanding clinical and genetic spectrum of ATP1A3-related disorders. *Neurology*. 2014 ; 82 : 1-11

Alternating hemiplegia of childhood						
Mutation				Frequency		
Exon	c.DNA	Protein	Protein	Allele frequency	Percent	Described in reference
5	c.410C>A	p.Ser137Phe	S137F	2	1.50	4
5	c.410C>T	p.Ser137Tyr	S137Y	1	0.75	4
5	c.419A>T	p.Gln140Leu	Q140L	1	0.75	4
7	c.658G>A	p.Asp220Asn	D220N	1	0.75	4
8	c.821T>A	p.Ile274Asn	I274N	2	1.50	4, 6
8	c.965T>A	p.Val322Asp	V322D	2	1.50	This study, patient ATP1A3-35, 6
9	c.998G>T	p.Cys333Phe	C333F	2	1.50	4
9	c.1003A>C	p.Thr335Pro	T335P	1	0.75	This study, patient ATP1A3-39
9	c.1112T>C	p.Leu371Pro	L371P	1	0.75	6
16	c.2263G>A	p.Gly755Ser	G755S	2	1.50	This study, patient ATP1A3-26, 4
16	c.2263G>T	p.Gly755Cys	G755C	2	1.50	5, 6
MC 17	c.2270T>C	p.Leu757Pro	L757P	1	0.75	This study, patient ATP1A3-36
MC 17	c.2316C>A	p.Ser772Arg	S772R	1	0.75	6
MC 17	c.2318A>T	p.Asn773Ile	N773I	1	0.75	6
MC 17	c.2318A>G	p.Asn773Ser	N773S	1	0.75	4
MC 17	c.2401G>A	p.Asp801Asn	D801N	52	39.10	This study, patients ATP1A3-27-29/38, 4-6
MC 17	c.2411C>T	p.Thr804Ile	T804I	1	0.75	This study, patient ATP1A3-32
MC 17	c.2415C>G	p.Asp805Glu	D805E	1	0.75	This study, patient ATP1A3-40
MC 18	c.2417T>G	p.Met806Arg	M806R	1	0.75	4
MC 18	c.2428A>T	p.Ile810Phe	I810F	1	0.75	This study, patient ATP1A3-31, see appendix e-1
MC 18	c.2429T>G	p.Ile810Ser	I810S	1	0.75	4
MC 18	c.2431T>C	p.Ser811Pro	S811P	4	3.01	4
MC 18	c.2443G>A	p.Glu815Lys	E815K	30	22.56	This study, patient ATP1A3-33, 4-6
MC intron 18	c.25 42+1G>A		Splice site	3	2.26	This study, patient ATP1A3-37, 4, 6
20	c.2755_2757delGTC	p.Val919del	V919del	1	0.75	4
20	c.2767G>T	p.Asp923Tyr	D923Y	1	0.75	6
20	c.2767G>A	p.Asp923Asn	D923N	4	3.01	21
20	c.2780G>A	p.Cys927Tyr	C927Y	2	1.50	This study, patient ATP1A3-34, 5
21	c.2839G>A	p.Gly947Arg	G947R	6	4.51	This study, patient ATP1A3-25, 4
21	c.2839G>C	p.Gly947Arg	G947R	2	1.50	4
21	c.2864C>A	p.Ala955Asp	A955D	1	0.75	4
22	c.2974G>T	p.Asp992Tyr	D992Y	1	0.75	4
			Σ	133	100.00	

**Annexe 2 : Localisations des mutations ATP1A3 à l'échelle du gène, de l'ARNm et de la protéine**

Panagiotakaki E et al. Clinical profile of patients with ATP1A3 mutations in alternating hémiplegia of childhood, a study of 155 patients. Orphanet Journal Of Rare Diseases. 2015 ; 10 : 123



## Centre Hospitalier Universitaire de Rouen Hôpitaux de Rouen

### Service de Pédiatrie Néonatale et Réanimation - Neuropédiatrie

Pr Stéphane MARRET – Chef de Service - ☎ 02 32 88 80 97

#### REANIMATION ET SOINS INTENSIFS

Dr Thierry BLANC  
Dr Sophie GALENE-GROMEZ  
Dr Aurélie LABARRE  
Dr Didier PINQUIER  
☎ 02 32 88 82 58  
☎ 02 32 88 82 42

Reanimation.Pediatrie@chu-rouen.fr

#### NEONATOLOGIE ET PEDIATRIE EN MATERNITE

Dr Alexandra CHADIE  
Dr Caroline LARDENNOIS  
Dr Gaëlle PINTO CARDOSO  
Dr Stéphanie TORRE  
☎ 02 32 88 03 47  
☎ 02 32 88 86 33  
Neonatalogie@chu-rouen.fr

#### CHEFS DE CLINIQUE – ASSISTANTS

Dr Lenaly ABILY-DONVAL  
Dr Marie BENOARD  
Dr Emmanuelle BERTRAND  
Dr Gaëlle DE LA VILLEON  
Dr Anne VINCENT  
Dr Caroline VOISIN

Cadre Supérieur de Pôle et de Santé  
Dominique WOINET - Anne DARCHEN

Coordonatrice Réseau Périnatalité  
Catherine LEVEQUE

#### NEURO-PEDIATRIE

##### EDUCATION FONCTIONNELLE

Dr Catherine VANHULLE  
Dr Anaïs MOLINA  
☎ 02 32 88 01 03  
☎ 02 32 88 04 27

Dr Stéphane RONDEAU

☎ Secrétariat 02 32 88 89 90 Poste 84330

Dr Aude CHAROLLAIS

☎ Secrétariat 02 32 88 56 93

#### CENTRE DE REFERENCE POUR LES TROUBLES DU LANGAGE ET DES APPRENTISSAGES (CRTLA)

Dr Aude CHAROLLAIS  
Dr Ingrid KALTWASSER  
☎ 02 32 88 56 93  
☎ 02 32 88 56 11

Dr Sophie RADI

Dr Gaëlle DE LA VILLEON

☎ 02 32 88 56 98

☎ 02 32 88 56 11

#### ANTENNE D'EVREUX du Centre de Référence des Troubles des Apprentissages

Docteur Claude SILIGHINI  
Docteur Martine LEMEL  
Docteur Christine DISPA  
Docteur Anne de PARSEVAL  
Docteur Marie Line CAVAGNA

#### SUIVI PEDIATRIQUE & NEONATAL

Dr Annie DELBENDE  
☎ 02 32 88 82 58

#### CENTRE D'ACTION MEDICO-SOCIALE PRECOCE (CAMSP)

Dr Stéphanie RONDEAU  
☎ 02 32 88 80 74

#### CENTRE DE RESSOURCES POUR L'AUTISME

Dr Antoine ROSIER (Pédopsychiatre)  
☎ 02 32 88 80 99  
☎ 02 32 88 56 11

#### UNITE d'INTERVENTION DEVELOPPEMENTALE PRECOCE

Dr Claire MIRANDA MARCIAND  
(Pédopsychiatre)  
☎ 02 32 88 80 74

#### PRISE DE RENDEZ VOUS pour toutes CONSULTATIONS SPECIALISEES

☎ 02.32.88.80.99 ACCUEIL et 1<sup>er</sup> RDV  
☎ 02.32.88.84.33 Prise de RDV de suivi  
☎ 02 32 88 56 11  
✉ : Gestion.Neonatalogie@chu-rouen.fr  
🌐 : <http://www3.chu-rouen.fr>

Rouen le 05/10/2018

### Rappel du projet :

Je suis interne en pédiatrie au CHU de Rouen et me destine à devenir neuro-pédiatre. J'effectue mon travail de thèse sur l'hémiplégie alternante de l'enfance, que j'ai découverte par l'intermédiaire d'un patient qui a été récemment diagnostiqué lors d'un stage dans un centre hospitalier normand.

L'objectif de ma thèse est d'étudier, outre les principaux aspects cliniques de l'hémiplégie alternante, les imageries cérébrales IRM de patients français porteurs d'une mutation ATP1A3 afin de déterminer s'il existe une catégorie de lésions que l'on retrouverait plus fréquemment chez eux. Si cela est mis en évidence, il sera intéressant d'étudier ensuite la relation entre ces imageries et la gravité de la maladie/la réponse aux traitements/le développement des patients.

Je peux être amenée à consulter votre dossier/le dossier de votre enfant en vous contactant ou en contactant le médecin référent du dossier.

Toutes les données recueillies restent anonymes et vous pouvez vous retirer de mon étude à n'importe quel moment si vous le souhaitez.

#### Coordonnées

MORE Rebecca (interne en pédiatrie au CHU de Rouen)

Adresse professionnelle : secrétariat du Pr Marret, bâtiment PFME, 1 rue de Germont, 76000 Rouen

Mail professionnel : [rebecca.more@etu.univ-rouen.fr](mailto:rebecca.more@etu.univ-rouen.fr)

Annexe 4 : Questionnaire clinique



Hôpitaux de Lyon



1	Identité et coordonnées du médecin qui remplit la fiche (incluant mail, tél)*:		
2	Nom, prénom du patient*		
3	Sexe*	M	F
4	Date de naissance*		
5	Age au moment du diagnostic (en mois)		NC
6	Age du début du premier accès hémiplégique (en mois)		NC
7	Age du premier événement paroxystique, si autre que l'hémiplegie (p.ex. accès toniques, nystagmus paroxystique) (en mois)		NC
<b>EVENEMENTS PAROXYSTIQUES</b>			
<b>A-t-il fait l'expérience jusqu'à présent de :</b>			
8	Accès hémiplégiques*	Oui	Non NC
9	Accès toniques	Oui	Non NC
10	Hémiplegie double*	Oui	Non NC
11	Mouvements oculaires anormaux*	Oui	Non NC
12	Crises d'épilepsie	Oui	Non NC
13	Etat de mal épileptique	Oui	Non NC
14	Accès de dysfonctionnement du système autonome	Oui	Non NC
15	Disparition des symptômes durant le sommeil*	Oui	Non NC
<b>Présente-t-il/elle toujours des :</b>		<b>Date de l'examen :</b>	
16	Accès hémiplégiques	Oui	Non NC
17	Nombre de membres impliqués : un; >1 du même côté; >1 côtés différents; NC		
18	Fréquence : <1/an; 1-6/an; mensuelle; hebdomadaire; quotidienne; NC		
19	Durée: <1heure; 1-6 heures; 6-12 heures; 12-24 heures; >24 heures; NC		
20	Accès toniques	Oui	Non NC
21	Nombre de membres impliqués : un; >1 du même côté; >1 côtés différents; NC		
22	Fréquence : <1/an; 1-6/an; mensuelle; hebdomadaire; quotidienne; NC		
23	Durée: <1heure; 1-6 heures; 6-12 heures; 12-24 heures; >24 heures; NC		
24	Mouvements oculaires anormaux	Oui	Non NC
25	Crises d'épilepsie	Oui	Non NC
26	Etat de mal épileptique	Oui	Non NC
27	Accès de dysfonctionnement du SN autonome	Oui	Non NC
<b>SIGNES NON PAROXYSTIQUES</b>			
<b>Présente-t-il/elle des:</b>			
28	Mouvements anormaux (sans précision)	Oui	Non NC
<b>Et plus précisément une:</b>			
29	Ataxie	Oui	Non NC
30	Dystonie	Oui	Non NC
31	Chorée (et/ou athétose)	Oui	Non NC
<b>Et aussi :</b>			
32	Hypotonie	Oui	Non NC
33	Retard psychomoteur / Déficience intellectuelle*	Oui	Non NC
34	Troubles du Comportement	Oui	Non NC
35	Difficultés de la marche : autonome; avec aide; impossible; non applicable; NC		
36	S'agit-il d'un cas familial ? (Maladie chez un parent, fratrie)*	Oui	Non NC

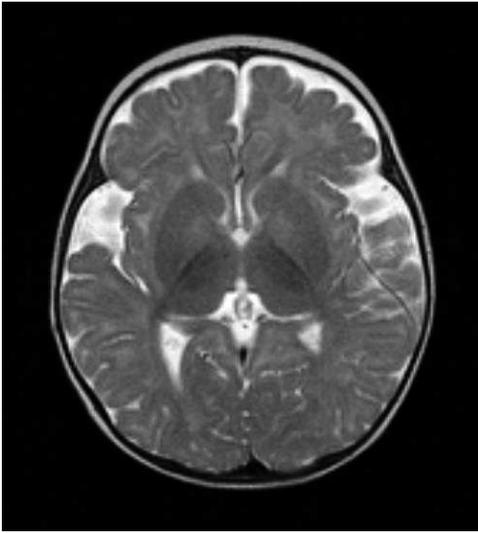
**Questionnaire à destination des parents / des patients atteints  
d'hémiplégie alternante**

Identité de l'enfant/du patient :  
Identité des deux parents :  
Coordonnées postales :  
Mail :  
Téléphone :  
Médecin (neuropédiatre/neurologue) de référence :  
Hôpital de référence :  
Prise en charge dans une structure spécifique :

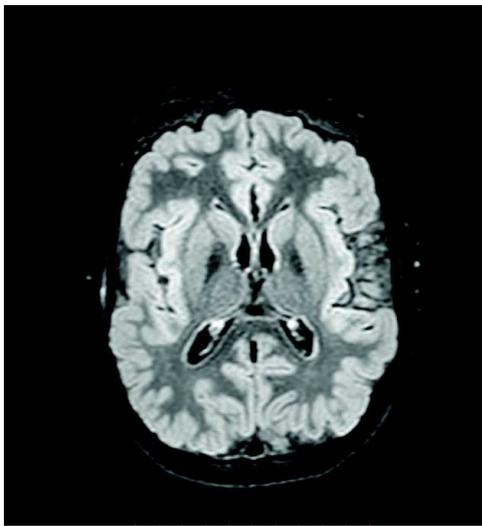
- Avez-vous déjà participé à une étude sur l'hémiplégie alternante de l'enfance ?
  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
- Avez-vous déjà été testé vous et votre enfant sur le plan génétique pour le gène ATP1A3 ?
  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
- Y-at-il eu une imagerie cérébrale récente ? Si oui, de quand date-t-elle ?
  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
- Quels sont les traitements en cours ? les traitements déjà essayés ?
  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
- M'autorisez vous à vous contacter pour vous demander des informations du dossier médical ?
  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
- M'autorisez vous à contacter le médecin référent de l'enfant pour demander des informations du dossier médical ?
  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
- Signature du ou des représentants légaux :

**Annexe 6 : Illustrations des imageries IRM anormales**

**Illustrations des atrophies corticales retrouvées à l'IRM (âge du patient = âge au moment de l'examen IRM)**



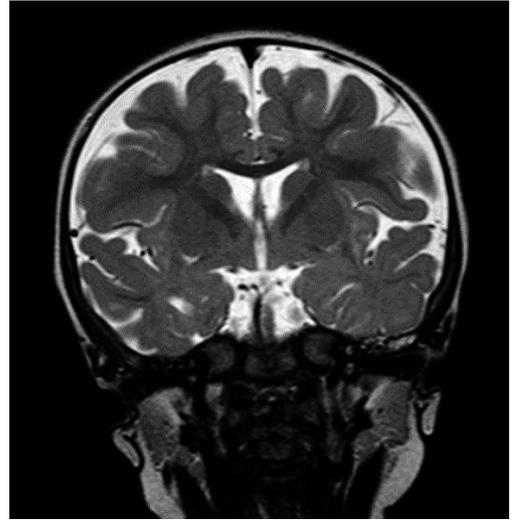
**PATIENT 2 (8 mois)** Atrophie corticale frontale bilatérale



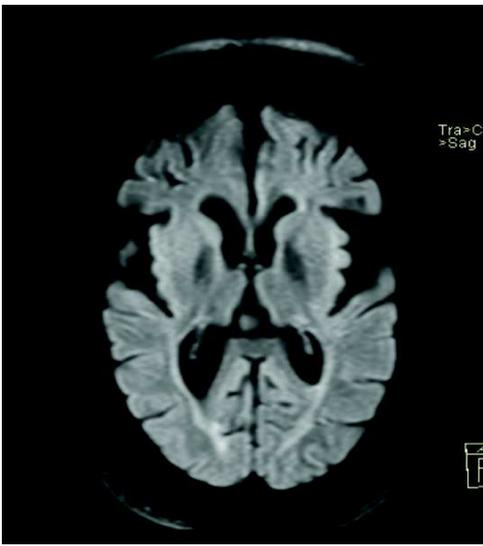
**PATIENT 17 (2 ans)** Atrophie corticale frontale bilatérale



**PATIENT 4 (2 mois)**

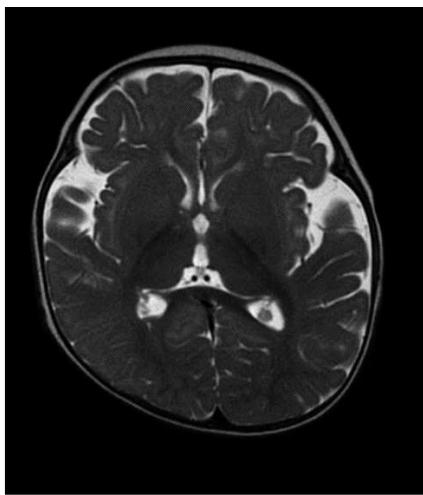


Atrophie corticale fronto temporale bilatérale



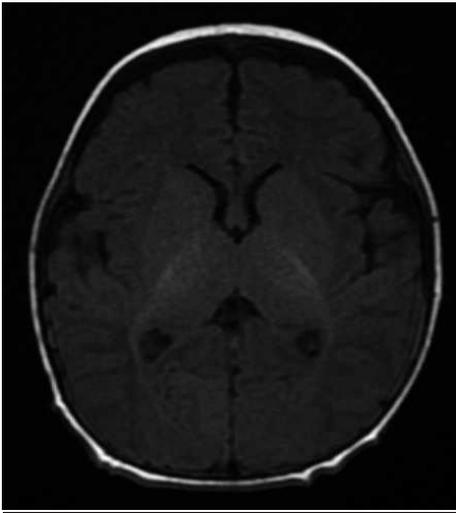
**PATIENT 22 (30 ans)**

Atrophie cortico sous corticale fronto pariétale bilatérale + sclérose hippocampique

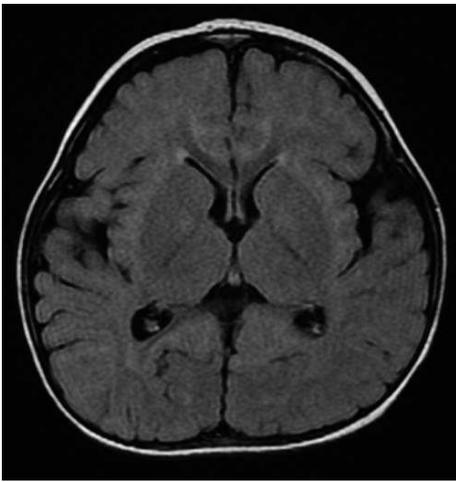


**PATIENT 20 (8 mois)** Atrophie corticale fronto pariétale bilatérale

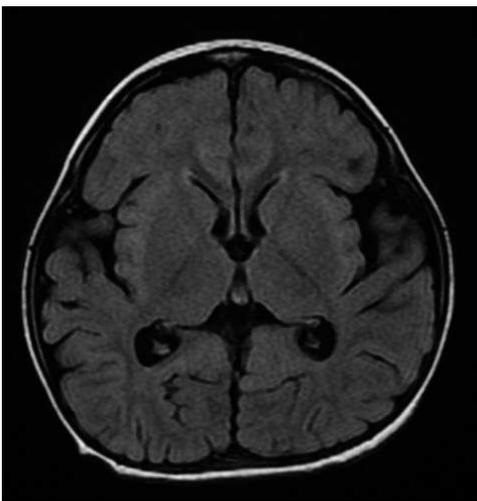
**PATIENT 15 (2 mois)** Atrophie cortico sous corticale fronto pariétale bilatérale



2011

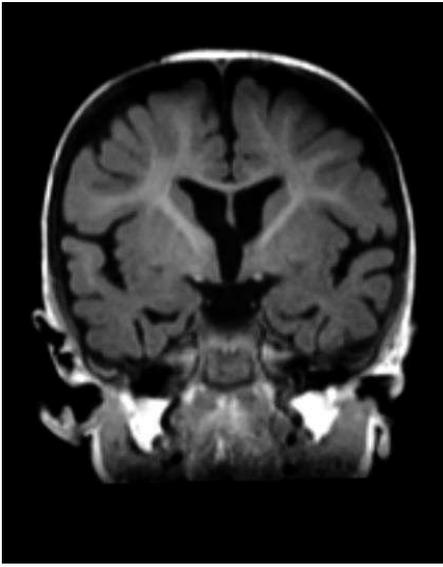


Mai 2013



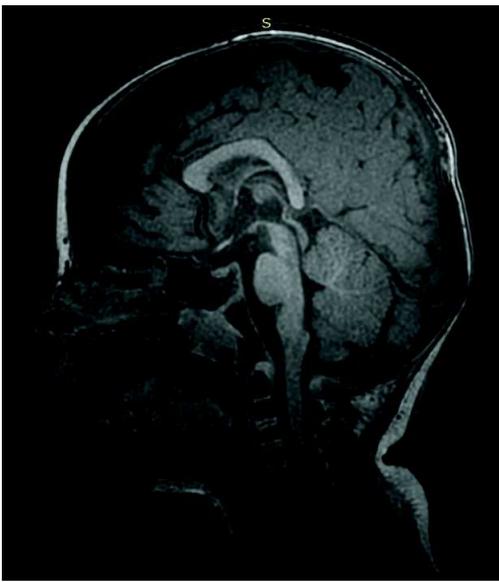
Novembre 2013

Illustrations des anomalies du corps calleux



***PATIENT 6 (11 mois)***

Atrophie cortico sous corticale fronto tempore bilatérale + corps calleux mince



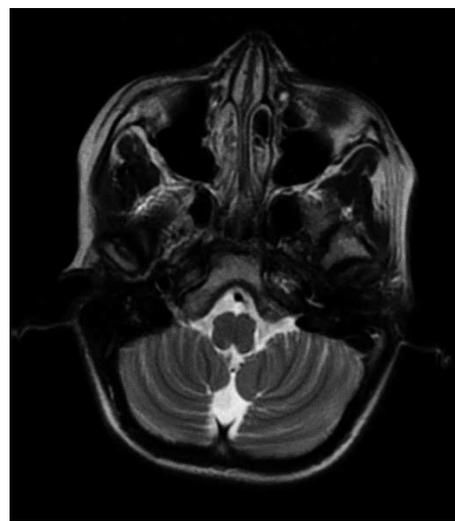
***PATIENT 19 (9 mois)***

Polymicrogyrie fronto pariétale bilatérale + corps calleux court

Illustrations des anomalies cérébelleuses



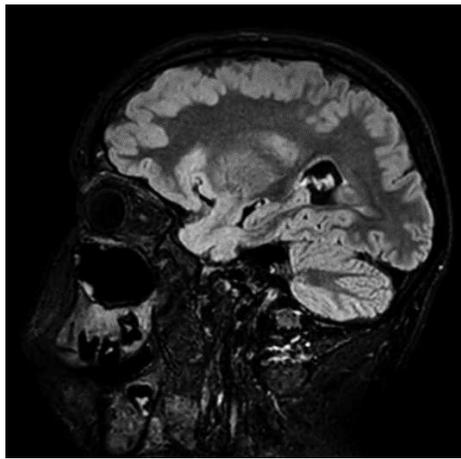
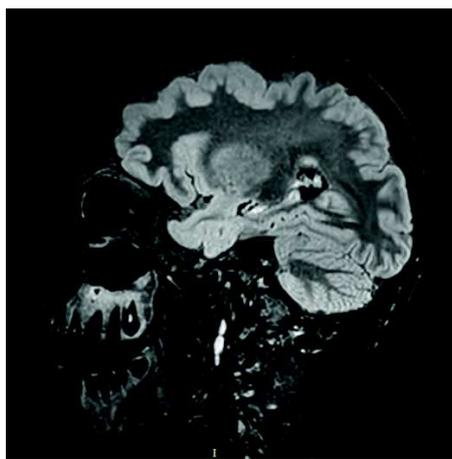
**PATIENT 14 (8 ans)**

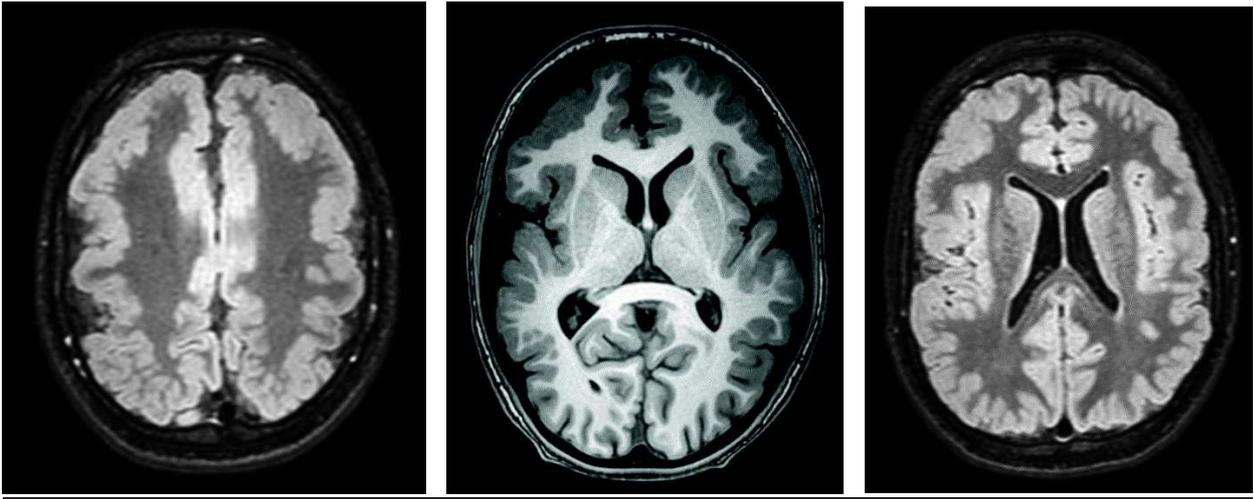


Atrophie cérébelleuse

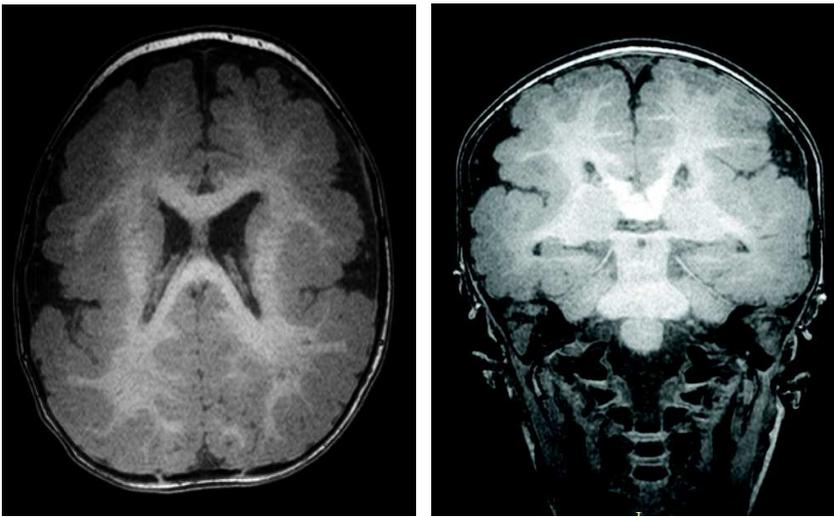
Illustrations des anomalies de gyration

**PATIENT 18 (17 ans)** Polymicrogyrie fronto pariéto occipitale bilatérale + sclérose hippocampique

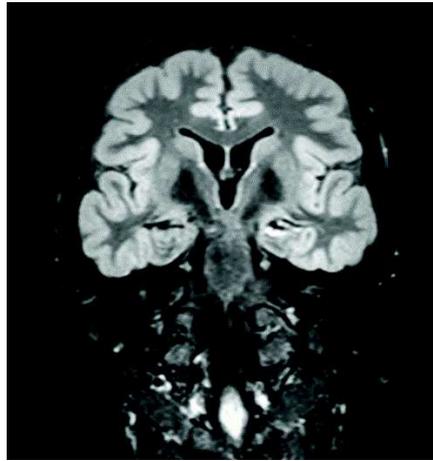




**PATIENT 19 (9 mois)** Polymicrogyrie fronto pariétale bilatérale + corps calleux court

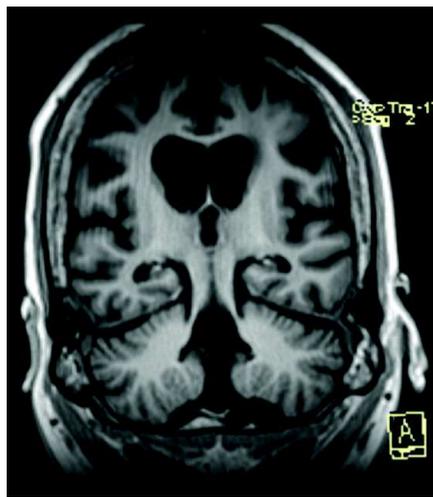


Illustrations des anomalies hippocampiques



***PATIENT 18 (17 ans)***

Polymicrogyrie fronto pariéto occipitale bilatérale + sclérose hippocampique



***PATIENT 22 (30 ans)***

Atrophie cortico sous corticale fronto pariétale bilatérale + sclérose hippocampique

Patients	Histoire périnatale	Sexe	Age inclusion (mois)	Structures suivies	Rééducations	Mutation patient	Mutation familiale	Age à l'IRM	Age au diagnostic (mois)	Age 1er accès parox	Age 1er accès aigre	Type d'accès	Mts oculaires anormaux	Epilepsie	Signes végétatifs	Disparition au sommeil	Mouvements anormaux	Hypotonie	Impact cognitif	Troubles du comp.	Marche normale	Traitements	IRM
Patient 2	N	F	130	SESSAD	OR,K,PM	p.Asp801Asn	N	8 mois	11 mois	<6 mois	<6 mois	H,Q,T	O	N	O	O	D,A	O	O	O	N	F,AE,NL	Atrophie corticale frontale bilatérale
Patient 3	N	F	88	AESH	OR,K,PM	p.Asp801Asn	N	7 mois	8 mois	6-18 mois	<6 mois	H,Q	O	N	O	O	D	N	O	O	O	F,AE	Atrophie corticale frontale bilatérale
Patient 4	N	F	77	N	OR,PM	p.Gly947Arg	N	2 mois	2 ans	>18 mois	<6 mois	H,Q,T	O	N	O	O	D,C	O	O	N	O	F,AE	Atrophie corticale fronto temporale bilatérale Atrophie cortico sous corticale bilatérale fronto temporale + corps calleux mince
Patient 6	Préma	M	28	CAMSP	OR,K,PM	p.Glu828Lys	N	11 mois	15 mois	<6 mois	<6 mois	H	O	N	O	O	C	O	O	N	N	F,AE	Atrophie corticale frontale bilatérale
Patient 14	N	F	180	IEM	K,PM	p.Ser137Tyr	N	8 ans	8 mois	NSP	<6 mois	H,Q,T	O	N	N	O	C	O	O	O	O	F,AE,NL	Atrophie cérébelleuse
Patient 15	N	M	89	AESH	N	p.Leu715Pro	N	2 mois	3 ans	NSP	<6 mois	Q,T	O	O	N	NSP	D	O	O	O	N	AE, KD	Atrophie cortico sous corticale fronto pariétale bilatérale
Patient 16	N	F	27	CAMSP	K,PM	p.Asp801Asn	N	8 mois	9 mois	6-18 mois	<6 mois	H,Q,T	O	O	O	O	N	O	O	N	N	F,AE	Atrophie corticale frontale bilatérale
Patient 17	MAVEU	M	264	IME/MAS	OR,K	p.Glu815Lys	N	2 ans	12 mois	<6 mois	<6 mois	H,Q,T	O	O	N	O	N	O	O	N	N	F,AE	Atrophie corticale frontale bilatérale
Patient 18	N	M	204	IME/MAS	K,PM	p.Glu815Lys	NSP	17 ans	3 ans	<6 mois	<6 mois	H,Q,T	O	O	O	O	D	O	O	O	N	F,AE,KD	Polymicrogyrie fronto pariéto occipitale bilatérale + sclérose hippocampique
Patient 19	N	M	74	AESH	OR,K,PM	p.Arg914Lys	NSP	9 mois	6 ans	NSP	6-18 mois	Q	N	O	N	NSP	D	O	O	N	N	AE	Polymicrogyrie fronto pariéto bilatérale + corps calleux court
Patient 20	N	M	94	IEM	OR,K,PM	p.Ser137Tyr	N	8 mois	8 mois	<6 mois	<6 mois	H,Q,T	O	O	O	O	N	O	O	O	O	F,AE	Atrophie corticale fronto pariéto bilatérale Atrophie cortico sous corticale fronto pariéto bilatérale + sclérose hippocampique
Patient 22	MAVEU	M	375	IME/MAS	K	p.Glu815Lys	NSP	30 ans	9 mois	<6 mois	<6 mois	H,Q,T	O	O	N	O	C	O	O	N	F,AE	Atrophie corticale frontale bilatérale	

Annexe 7 : Tableau descriptif des patients de la cohorte

**Légendes :**  
 NSP = Absence de données  
 MAVEU = Mauvaise adaptation à la vie extra utérine  
 OR = orthophonie  
 K = kinésithérapie  
 PM = psychomotricité  
 P = psycho-pédopsychiatrie  
 H = hémiplégié  
 Q = quadriplégie  
 T = tonique  
 O = oui  
 N = non  
 A = ataxie  
 C = chorée  
 D = dystonie  
 F = flunarizine  
 NL = neuroleptique  
 AE = anti épileptique  
 KD = régime cétogène

Patients	Histoire périnatale	Sexe	Age inclusion (mois)	Structures suivi	Rééducations	Mutation patient	Mutation familiale	Age à l'IRM	Age au diagnostic (mois)	Age 1er accès parox	Age 1er accès autre	Type d'accès	MVs oculaires anormaux	Epilepsie	Signes végétatifs	Disparition au sommeil	Mouvements anormaux	Hypotonie	Impact cognitif	Troubles du comp.	Marche normale	Traitements	IRM
Patient 1	N	F	134	AESH	OR,PM	p.Ala911Pro	NSP	2 ans	15 mois	6-18 mois	6-18 mois	H,Q,T	O	N	O	O	N	N	O	O	O	AE	Normale
Patient 5	N	M	32	CAMSP	OR,K,PM	p.Glu815Lys	N	1 mois	12 mois	6-18 mois	<6 mois	H,Q	O	N	N	O	N	O	O	N	N	O	Normale
Patient 7	N	M	227	IEM	K,P,PM	p.Asp801Asn	N	7 mois	4 mois	6-18 mois	<6 mois	H,Q,T	O	O	O	O	N	O	N	O	O	F,AE	Normale
Patient 8	N	F	116	IEM	OR,PM	p.Asp801Asn	N	2 ans	12 mois	6-18 mois	<6 mois	H,Q,T	O	O	N	O	N	O	O	O	O	F,AE	Normale
Patient 9	MAVEU	M	40	AESH	OR,K,PM	p.Asp801Asn	NSP	8 mois	6 mois	6-18 mois	<6 mois	H,T	O	N	O	O	D	O	O	O	O	F,AE	Normale
Patient 10	N	M	110	IME/MAS	OR,PM	p.Gly89Ala	N	3,5 ans	72 mois	>18 mois	>18 mois	H	N	N	N	O	D	O	O	O	O	NL	Normale
Patient 11	N	M	216	IME/MAS	K,P,PM	p.Glu815Lys	NSP	9 ans	156 mois	<6 mois	<6 mois	H,Q	O	O	N	O	D,A	O	O	O	N	F,AE,KD	Normale
Patient 12	N	M	343	Ecole	N	p.Asp801Val	N	16 ans	22 mois	>18 mois	>18 mois	H,Q	N	N	N	O	D	N	N	N	O	F,AE,NL	Normale
Patient 13	N	M	148	IEM	K,P,PM	p.Asp801Asn	N	9 mois	8 mois	<6 mois	<6 mois	H,Q,T	O	N	N	O	D,C	O	O	O	N	F,AE,KD	Normale
Patient 21	N	F	225	IME/MAS	N	p.Thr331Pro	N	8 ans	222 mois	<6 mois	<6 mois	H,Q,T	O	O	O	O	D,A	N	O	O	N	F,AE	Normale

Annexe 7 : Tableau descriptif des patients de la cohorte (suite)

**Légendes :**

- NSP = Absence de données
- MAVEU = Mauvaise adaptation à la vie extra utérine
- OR = orthophonie
- K = kinésithérapie
- PM = psychomotricité
- P = psycho-pédopsychiatrie
- H = hémiplégié
- Q = quadriplégie
- T = tonique
- O = oui
- N = non
- A = ataxie
- C = chorée
- D = dystonie
- F = flunarizine
- NL = neuroleptique
- AE = anti épileptique
- KD = régime cétogène

## RESUME

**Introduction :** L'hémiplégie alternante de l'enfance est une affection neuro-développementale rare (1/1000000) due à des mutations du gène *ATP1A3*. Il existe des manifestations paroxystiques variables et une atteinte cognitive globale. Son pronostic est médiocre et les traitements peu ciblés. Les IRM cérébrales des patients atteints ont été peu étudiées.

**Méthodes :** Une étude française multicentrique rétrospective a été menée entre octobre 2018 et juillet 2019 chez des patients atteints avec confirmation génétique de la maladie et ayant eu au moins une IRM cérébrale. Des indices d'incapacité clinique ont été établis et les IRM cérébrales relues par un neuroradiologue. L'objectif principal était de mettre en évidence un lien entre type de mutation *ATP1A3* et anomalie IRM, puis un lien entre signes cliniques et anomalie IRM.

**Résultats :** Vingt-deux patients âgés de 27 mois à 31,2 ans (64% de garçons) ont été inclus avec des caractéristiques épidémiologiques et cliniques semblables à la littérature. On notait 31,8% de mutation D801N, 22,8% de mutation E815K, 9,1% de mutation S137Y, 4,5% de mutation G947R et 31,8% de mutations inconnues. L'IRM cérébrale était anormale chez 54,5% des patients, avec 91,6% d'anomalies corticales (81% d'atrophie corticale, 18% de sclérose hippocampique et 18% d'anomalie de la gyration), 16,5% d'anomalies du corps calleux et 8,3% d'atrophies cérébelleuses. Des scores « moyen à sévère » aux indices d'incapacité paroxystique et non paroxystique concernaient plus de 75% des patients. Aucune corrélation significative n'a été mise en évidence ni entre IRM cérébrale anormale et type de mutation, ni entre IRM cérébrale anormale et indices d'incapacité.

**Conclusion :** Notre étude n'a pas mis en évidence d'association significative, du fait de notre petit effectif. La littérature retrouve des résultats similaires aux nôtres. Des études longitudinales d'effectifs plus importants sont nécessaires pour mieux étudier l'impact anatomique de la maladie.

### **Mots clés**

Hémiplégie alternante de l'enfance – *ATP1A3* – IRM cérébrale – Atrophie corticale – Indices d'incapacité clinique