

---

# 8

## Épilepsie

L'épilepsie est la principale maladie neurologique chronique de l'enfant et de l'adulte. Sur le plan physiologique, être épileptique, c'est avoir une probabilité élevée de faire, de manière récurrente et spontanée, des crises d'épilepsie (Fisher et coll., 2014). Les crises d'épilepsie sont classées selon leur caractère focal ou généralisé, et selon les symptômes associés. On distingue en particulier les symptômes moteurs (crises motrices, qui peuvent être cloniques, toniques, myocloniques, atoniques, ou combiner plusieurs de ces aspects) ; la perte de conscience (crise consciente ou inconsciente) ; les crises expérientielles, les crises avec hallucinations, etc. Le type de crise est généralement assez stable pour une personne épileptique donnée, et cette classification permet d'établir la potentielle sévérité de celle-ci. Sur le plan opérationnel, le diagnostic d'épilepsie est posé dans 3 grandes situations : *i*) la survenue de 2 crises d'épilepsie de manière spontanée, séparée d'au moins 24 heures (cela traduit l'hyperexcitabilité cérébrale) ; *ii*) lorsque le bilan réalisé devant une première crise met en évidence un risque accru de récurrence (découverte d'une lésion cérébrale épileptogène, d'un accident vasculaire cérébral, etc.) ; *iii*) des arguments formels pour une épilepsie débutante (anomalies d'électroencéphalogramme – EEG – évoquant une épilepsie débutante) (Fisher et coll., 2014 et 2017).

Alors que la prévalence de l'épilepsie au sein de la population générale est estimée entre 3 et 6/1 000, il s'agit d'une des comorbidités les plus fréquentes chez les patients polyhandicapés (avec les troubles digestifs et la pathologie respiratoire) (van Timmeren et coll., 2017). Sur une cohorte finlandaise de 13 000 nouveau-nés, 151 présentaient une déficience intellectuelle moyenne à sévère, et 35 % des enfants avec déficience intellectuelle sévère avaient une épilepsie, de début précoce, avant l'âge de 3 ans (Airaksinen et coll., 2000). À partir d'une série de 875 patients enfants et adultes polyhandicapés pris en soins en institution, l'équipe de Rousseau et coll. a rapporté une prévalence de l'épilepsie de 55 à 60 % (Rousseau et coll., 2019 et 2020 ; Hamouda et coll., 2022). Dans l'étude de van Timmeren et coll. (2017), la prévalence de l'épilepsie est de 79 % dans une série de 99 adultes polyhandicapés (van Timmeren et coll., 2017). Cette comorbidité constitue un véritable « sur-handicap »,

surtout en cas de pharmaco-résistance, en raison des complications respiratoires ou traumatiques des crises, des complications liées aux traitements, des troubles du comportement surajoutés, avec un risque de mortalité augmenté (Rousseau et coll., 2015). *A contrario*, il faut noter que même chez l'enfant polyhandicapé, l'épilepsie peut être pharmaco-sensible, et peut parfois guérir avant l'âge adulte. Au cours des deux dernières décennies, une grande variété d'étiologies d'épilepsies avec déficiences intellectuelles structurelles (malformations cérébrales), métaboliques ou génétiques ont été identifiées grâce aux progrès de l'imagerie cérébrale et des explorations génétiques, en particulier avec les techniques de nouvelle génération permettant un séquençage à haut débit de plusieurs dizaines de gènes sur une même manipulation, de l'ensemble des exomes, voire du génome entier (NGS *Next-Generation Sequencing*, WGS *Whole Genome Sequencing*). Sur le plan thérapeutique, de nouvelles molécules antiépileptiques ont été développées, ainsi que des thérapeutiques alternatives non médicamenteuses. Nous aborderons ici la variété des situations cliniques, les spécificités étiologiques, pronostiques et thérapeutiques de l'épilepsie chez l'enfant polyhandicapé.

## **Diagnostic de l'épilepsie : crises, syndromes et étiologie**

À la suite des derniers travaux de la Ligue internationale contre l'épilepsie, un nouvel outil de classification des épilepsies a été proposé (Knupp et coll., 2022). Celui-ci tient compte à la fois du type de crise, du type d'épilepsie, voire du syndrome épileptique, et enfin de l'étiologie sous-jacente. Cet outil pragmatique apporte une terminologie commune permettant de rationaliser l'approche thérapeutique et de pronostic épileptique des patients. Il s'applique également à l'épilepsie du patient polyhandicapé et doit être utilisé de la même manière que pour toute autre personne épileptique.

### **Types de crises**

La sémiologie des crises observées est très variable en fonction de la situation clinique. L'analyse est rendue plus difficile, chez un enfant sans communication verbale, et au comportement moteur différent, qui, de plus, peut présenter de nombreuses manifestations paroxystiques non épileptiques (Milh et coll., 2011 ; Gold et coll., 2018 ; Vegas et coll., 2018 ; Leonard et coll., 2022). Dans ce contexte, la description des phénomènes (aidée parfois par des vidéos familiales), leurs circonstances de survenue (facteur favorisant, lien avec le sommeil), leur périodicité, sont autant d'éléments importants.

L'interrogatoire de la famille est primordial ; il doit comporter une phase de consignation de la description, sans hiérarchiser les symptômes *a priori* ; en s'attachant à mettre en évidence des signes de gravité : résolution brutale du tonus, cyanose importante et/ou prolongée, hypotonie postcritique majeure ou récupération très lente. Le second temps est celui de l'analyse et de la synthèse de la phénoménologie des crises, pour chaque type de crise.

Les crises observées peuvent être généralisées : des crises tonico-cloniques, spasmes en série (y compris après l'âge de 18 mois), crises toniques, crises atoniques avec chutes, absences atypiques, ou enfin des myoclonies isolées. Elles peuvent être également focales et comporter : des phénomènes moteurs rythmiques, toniques, asymétriques, atteignant les globes oculaires, la face ou les membres, des modifications végétatives respiratoires ou cardiaques (apnée, tachycardie) et de la coloration, ou encore des mâchonnements, des automatismes gestuels, des hallucinations sensorielles avec agitation, ou au contraire un arrêt de l'activité. Ces phénomènes inhabituels, stéréotypés chez un même enfant, excèdent rarement 5 minutes (hormis pour les salves de spasmes), et sont parfois suivis d'une phase de récupération postcritique. Un même enfant peut présenter plusieurs types de crises, et la sémiologie des crises peut évoluer avec l'âge. Mais généralement, l'entourage peut facilement identifier les différents types de crises et pour une même personne, le type de crise est stable sur des périodes de quelques années.

Les circonstances de survenue, ainsi que les facteurs déclenchants, doivent être précisés : phase de sommeil, réveil, déclenchement par un facteur sonore, proprioceptif, bain, crises réflexes, sensibilité à la fièvre, douleur sous-jacente. La présence d'un facteur déclenchant évident est une cible pour diminuer la fréquence des crises. Les crises réflexes sont en règle générale plus difficiles à traiter avec des médicaments anti-crise (Krygier et coll., 2022).

Chez l'enfant, et particulièrement chez l'enfant avec un polyhandicap, tout phénomène paroxystique n'est pas de nature épileptique, et le diagnostic différentiel peut être difficile à établir : apnées, manifestations végétatives en lien avec une douleur, syncope vagale, stéréotypies comportementales, mouvements oculaires anormaux, hémiplégie transitoire dans certaines affections génétiques, dyskinésies paroxystiques, accès de dystonie axiale, dystonie médicamenteuse, exagération du facteur E (sursaut excessif déclenché par des stimulations), etc.

Les conséquences des crises sont variables. Dans la plupart des cas, les crises n'ont pas de conséquence autre que le désordre visible qu'elles occasionnent : fatigue, sensation de mal-être, modification transitoire et sans

conséquence du rythme cardiaque, modification de la coloration des téguments, sueurs, agitation, etc. Les critères de sévérité des crises doivent être recherchés et guideront le traitement : cyanose prolongée, crises traumatisantes, crises mal tolérées sur le plan hémodynamique ou respiratoire, crises avec phase postcritique prolongée. En effet, certaines crises peuvent avoir des conséquences graves : traumatismes crâniens ou orthopédiques (notamment en cas de crises atoniques ou toniques dans le cadre du syndrome de Lennox Gastaut en particulier), mort subite inexplicée par ailleurs (particulièrement en cas de crises nocturnes et répétées), ou accidents domestiques (noyade dans le bain notamment) (Buchanan et coll., 2023 ; Mbizvo et coll., 2023 ; Whitney et coll., 2023). En revanche, certaines crises ont très peu d'impact (ruptures fugaces de contact, par exemple), et leur traitement est parfois plus délétère que les crises elles-mêmes, ce qui doit être expliqué aux aidants.

Une exploration électro-encéphalographique (EEG) couplée à la vidéo doit être proposée devant toute épilepsie débutante, et en cas de difficulté diagnostique. Les modalités de l'examen devront être adaptées au handicap de l'enfant : installation, prémédication (mélatonine), préparation au domicile ou sur le lieu de vie. La présence d'anomalies EEG inter-critiques isolées ne signe pas forcément la nature épileptique des phénomènes observés, dans la mesure où ces anomalies peuvent être secondaires à la pathologie cérébrale ou génétique sous-jacente (Milh et coll., 2008). Devant la répétition de phénomènes moteurs ou comportementaux paroxystiques difficiles à caractériser chez les patients avec un polyhandicap, leur enregistrement par EEG vidéo de longue durée, peut être très utile, à condition que leur fréquence rende raisonnable la probabilité de les enregistrer.

## **Le développement, l'éveil, les compétences**

Comme chez toute personne avec une épilepsie débutante, l'évaluation rigoureuse du fonctionnement avant que l'épilepsie ne débute, est primordiale (Milh et coll., 2008). Cette évaluation est réalisée par un interrogatoire minutieux de la famille et de l'entourage, concernant les habiletés, l'éveil, les modalités de communication, de transfert, le degré d'autonomie, etc. Cet état des lieux est indispensable pour établir, de manière concertée avec les parents, l'entourage, les proches, les objectifs de la prise en soins de cette épilepsie débutante. La vulnérabilité importante des personnes polyhandicapées justifie en effet une analyse rigoureuse du rapport bénéfice/risque de chaque intervention, et une anticipation des effets attendus, et des effets redoutés.

## Type d'épilepsie

### *Épilepsie focale*

L'épilepsie est dite focale lorsque la région responsable de la genèse des crises est délimitée, souvent limitée à un lobe ou un hémisphère. Le caractère focal de l'épilepsie semble en contradiction avec le caractère, par définition global, du dysfonctionnement cérébral, dans le polyhandicap. Mais cette situation n'est pas rare, y compris dans les encéphalopathies développementales avec épilepsie d'origine monogénique. Dans les épilepsies structurales, il n'y a pas toujours de superposition stricte entre la zone épileptogène et la lésion. Par exemple, certains enfants avec paralysie cérébrale présentent une épilepsie focale, alors que les lésions sont bilatérales. Même lorsqu'elle est peu active et pharmaco-sensible, elle peut parfois s'accompagner d'anomalies EEG très importantes à type de pointes-ondes focales activées au sommeil ayant les caractéristiques de celles qui sont rencontrées dans l'épilepsie à pointes centro-temporales (Wallace, 2001). Dans certains cas, l'activation peut évoluer vers une activité de pointes-ondes continues du sommeil (POCS), associée parfois à une stagnation ou une régression développementale. Un réajustement thérapeutique sera nécessaire, avec notamment l'éviction des nombreux traitements potentiellement aggravants, et parfois l'introduction d'une corticothérapie.

Certaines épilepsies focales très actives, pharmaco-résistantes, peuvent nécessiter un bilan pré-chirurgical en milieu spécialisé. En effet, le handicap, même sévère, ne doit pas contre-indiquer, a priori, une chirurgie de l'épilepsie (Engel, 2018). Un enfant porteur de polyhandicap avec une épilepsie contrôlée ou peu active aura une meilleure intégration institutionnelle et probablement un meilleur sommeil, une alimentation et un transit plus facile, une moindre vulnérabilité respiratoire, etc. qui justifient que l'absence de perspective de gain majeur sur le plan cognitif ne soit pas un obstacle à la chirurgie (Weckhuysen et coll., 2013).

### *Épilepsie généralisée*

Il s'agit d'une épilepsie avec crises généralisées d'emblée : crises tonico-cloniques (Bahi-Buisson et coll., 2008 ; Gold et coll., 2018 ; Kuchenbuch et coll., 2020), myoclonies, absences. Ce type d'épilepsie est attendu lorsque le polyhandicap est en lien avec une maladie génétique, qui affecte par définition l'ensemble des cellules, donc des neurones. Les EEG retrouvent des anomalies inter-critiques généralisées, qui ressemblent à celles qui sont observées dans les épilepsies généralisées idiopathiques (pointes-ondes généralisées),

mais qui sont souvent plus lentes, plus nombreuses, sur un rythme de fond très anormal (Appendino et Appendino, 2019 ; van Bogaert, 2022). Certaines étiologies génétiques chromosomiques telles que le syndrome d'Angelman, la microdélétion 4p-, le syndrome de Rett, les désordres liés aux mutations de *CDKL5*, de *STXBPI*, de *SYNGAP1*, etc., sont associés à des épilepsies plutôt généralisées, répondant mieux aux traitements dits à large spectre, qu'au traitement des épilepsies focales (Bahi-Buisson et coll., 2005 ; Bahi-Buisson et coll., 2008 ; Gold et coll., 2018 ; Kuchenbuch et coll., 2020).

### ***Syndrome épileptique***

L'identification des crises, des anomalies inter-critiques sur l'EEG, le contexte clinique de survenue, notamment l'âge, permettent de définir un syndrome épileptique. Ces syndromes ne constituent pas un diagnostic définitif, mais bien une forme d'épilepsie, souvent liée à l'âge, qui peut survenir sur plusieurs terrains étiologiques différents, et évoluer dans le temps, notamment chez l'enfant. L'analyse syndromique pourra orienter la prise en charge pharmacologique et l'information pronostique, en complément de la recherche étiologique.

Certains de ces syndromes sont également appelés « encéphalopathie développementale et épileptique » (Scheffer et coll., 2017 ; Zuberi et coll., 2022). Cette notion correspond au dysfonctionnement cérébral sévère et permanent, en lien avec un trouble sévère et précoce du neurodéveloppement. La plupart des auteurs considèrent que la cause de l'encéphalopathie joue un rôle majeur dans le polyhandicap, et que la succession des crises, surtout lorsqu'elles sont fréquentes et qu'elles résistent au traitement, aggrave la situation (sans en être responsable) (Specchio et Curatolo, 2021 ; Milh, 2023). L'épilepsie peut en effet être surajoutée à une atteinte cérébrale préexistante (ex. : lésions cérébrales précoces, sclérose tubéreuse, trisomie 21) et aggraver considérablement le pronostic lorsqu'elle ne peut être contrôlée par les traitements. Dans d'autres situations, celle-ci est associée à un trouble neurodéveloppemental sous-jacent, sévère, malformatif, génétique ou métabolique dégénératif, et le traitement intensif de l'épilepsie n'améliorera guère la trajectoire développementale de l'enfant, mais il pourra diminuer la charge des crises sur la vie quotidienne du patient. Les encéphalopathies développementales et épileptiques comportent les formes néonatales-infantiles précoces, le syndrome des spasmes infantiles, l'épilepsie avec crises myoclonono-atoniques, l'épilepsie avec pointes-ondes continues du sommeil, le syndrome de Lennox-Gastaut, etc. Ces syndromes, souvent pharmaco-résistants, sont surreprésentés chez l'enfant polyhandicapé par rapport à la population d'enfants épileptiques sans déficience intellectuelle. Bien qu'impactant parfois négativement les performances cognitives et

le neurodéveloppement des enfants porteurs de handicap, il est très rare que les crises et les anomalies EEG en soient la seule cause. Cette notion est primordiale à expliquer aux parents d'enfants épileptiques porteurs de handicap, pour que la place des crises, des anomalies EEG, ne soit ni sous- ni surestimée. Enfin, bien souvent, il n'est pas possible de définir le type d'épilepsie ni de syndrome épileptique d'emblée, notamment dans des pathologies d'origine génétique. Le raisonnement est alors basé sur le type de crises (généralisées, bilatérales ou focales), les anomalies EEG inter-critiques, et l'analyse pragmatique de la réponse aux traitements antiépileptiques.

### Diagnostic étiologique

L'épilepsie est souvent une comorbidité du handicap initial, c'est-à-dire qu'elle vient compliquer une trajectoire développementale anormale, en lien avec la cause du polyhandicap (génétique ou acquise, pré- ou postnatale). Parfois, l'épilepsie est le premier symptôme du trouble du neurodéveloppement. Elle est donc un révélateur de la maladie neurologique développementale, d'origine génétique, malformative. En l'absence d'étiologie connue, il est important de renouveler les explorations, quelques années plus tard, compte tenu de l'avancée des progrès notamment génétiques. Il est admis que connaître la cause précise de l'épilepsie est bénéfique pour le patient et sa famille.

### Étiologies structurelles

Les étiologies structurelles recouvrent les lésions cérébrales acquises ou congénitales (Guerrini et coll., 2003) :

- les lésions cérébrales acquises précoces (anté, péri- et postnatales) : anoxo-ischémiques, infectieuses (méningite néonatale, encéphalite herpétique), traumatiques. Les épilepsies secondaires sont de sévérité très variable ;
- les malformations cérébrales développementales : anomalies de migration, gyration (pachygyrie, lissencéphalie, polymicrogyrie, dysplasie focale, hémimégalencéphalie). Ces malformations peuvent être focales ou diffuses, et sont très épileptogènes. Elles sont souvent d'origine génétique, et un diagnostic précis peut être nécessaire pour un conseil génétique familial. Une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale doit être réalisée lorsqu'elle n'a jamais été réalisée jusque-là (y compris si le scanner cérébral est dit normal). Les modalités de l'examen doivent être adaptées, le plus souvent sous prémédication ou anesthésie générale en service spécialisé ;
- les phacomatoses ou maladies neurocutanées : sclérose tubéreuse de Bourneville, maladie de Sturge-Weber, neurofibromatose, hypomélanose de Ito.

### **Étiologies génétiques**

Les étiologies génétiques peuvent être :

- chromosomiques : microdélétion 15q11q13 (syndrome d'Angelman), tétrasomie 15, inversion/duplication du chromosome 15, monosomie 1p36, microdélétion 4p- ou syndrome de Wolff Hirschhorn. Elles sont alors associées à un risque élevé d'épilepsie active. D'autres anomalies chromosomiques peuvent être accompagnées d'une épilepsie intercurrente pharmaco-sensible ;
- monogéniques : de nombreux variants de gènes sont responsables d'encéphalopathies à début néonatal (*STXBP1*, *KCNQ2*, *SCN2a*, *SCN8a*, etc.), ou d'encéphalopathies avec un phénotype proche du syndrome de Rett (*MECP2*, *CDKL5*, *FOXG1*, *ALG13*, etc.), ou un phénotype proche du syndrome de Dravet (*SCN1A*, *PCDH19*, *GABRG2*, *HCN*, etc.). Ces mutations surviennent *de novo* le plus souvent. La découverte de nouveaux gènes impliqués dans ces pathologies neurodéveloppementales sévères ne cesse de progresser par l'apport des techniques de séquençage de haut débit (NGS) sur panels de gènes ciblés, ou sur exome (Arnaud et coll., 2022 ; Guerrini et coll., 2023).

### **Étiologies métaboliques**

Il s'agit d'épilepsies d'étiologies métaboliques dans les cas de :

- pathologies neurodégénératives : leucodystrophies lysosomales, peroxy-somales ;
- pathologies énergétiques : mitochondriopathies avec ou sans déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale, déficit en transporteur du glucose (GLUT 1) ;
- troubles du métabolisme intermédiaire : pyridoxino-dépendance, hyperglycémie sans cétose, etc.

Les pathologies énergétiques ont longtemps été considérées comme des causes fréquentes d'encéphalopathie avec épilepsie, compte tenu de l'existence de déficits de la chaîne respiratoire mitochondriale sur biopsies de muscle. Dans de nombreux cas, ces déficits s'avéraient être secondaires, et actuellement, sans mise en évidence d'une anomalie génétique, la présence d'un déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale en polarographie ne suffit pas à porter le diagnostic de maladie mitochondriale devant une encéphalopathie avec épilepsie sans autre symptôme témoignant d'une maladie énergétique (Caietta et coll., 2012 ; Tumiene et coll., 2022).

## Traitements

### Traitement pharmacologique

#### *Choix du traitement*

De nombreux traitements antiépileptiques ont vu le jour à partir des années 1990, avec de nouveaux profils d'efficacité et de tolérance, une moindre toxicité biologique, et moins d'interactions. Le traitement est adapté au type d'épilepsie et au diagnostic syndromique, selon des algorithmes définis par la communauté neuropédiatrique et épileptologique internationale (McTague et Cross, 2013 ; Cross et coll., 2017). Dans l'idéal, il doit également tenir compte de l'étiologie sous-jacente, et du profil somatique et comportemental du patient. Les molécules les plus utilisées chez l'enfant en première intention sont le valproate de sodium (en l'absence de maladie métabolique sous-jacente), la lamotrigine, la carbamazépine, le lévétiracétam (Motte et coll., 1997 ; Cross et coll., 2017 ; Finsterer, 2021 ; Strzelczyk et Schubert-Bast, 2021). Certaines associations pharmacologiques sont synergiques, notamment l'association valproate et lamotrigine. Certains syndromes épileptiques justifient l'utilisation d'autres molécules : vigabatrin et corticoïdes, pour les spasmes infantiles (O'Callaghan et coll., 2018), topiramate, rufinamide, clobazam ou felbamate pour le syndrome de Lennox Gastaut. La prescription doit également être adaptée à l'étiologie de l'épilepsie, car le profil de réponse et d'aggravation est parfois bien décrit. Certaines pathologies métaboliques nécessitent un traitement vitaminique, ou diététique, voire un régime céto-gène. La posologie est adaptée au poids, et la galénique adaptée à la voie d'administration : ainsi les traitements à libération prolongée ne peuvent être administrés par sonde naso-gastrique ou gastrostomie, et un fractionnement des prises est parfois nécessaire.

#### *Effets secondaires et interactions*

L'évaluation des effets secondaires est rendue complexe par la poly-pathologie et la poly-thérapie. Ils doivent cependant être connus, car leur expression peut être marquée : sédation et encombrement bronchique avec les benzodiazépines en particulier, mais possible avec quasiment tous les médicaments anti-crise, agitation et hétéro-agressivité avec le lévétiracétam, le perampnel, anorexie avec le topiramate, prise pondérale avec le vigabatrin ou le valproate, constipation avec la carbamazépine ou l'oxcarbazépine. En cas de douleur aiguë, le diagnostic pourra s'orienter vers une pancréatite avec le valproate, une lithiase rénale avec les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

tels que le topiramate et le zonisamide, des douleurs articulaires secondaires à certains antiépileptiques (Merino-Salas et coll., 2014 ; van Timmeren et coll., 2017 ; Steinhoff et coll., 2021). Une surveillance biologique régulière peut être nécessaire avec certaines molécules, notamment le felbamate, en raison du risque d'agranulocytose, ou d'atteinte hépatocellulaire, à un moindre degré pour le valproate de sodium, la carbamazépine, l'éthosuximide. Les polythérapies étant fréquentes chez la personne polyhandicapée, des interférences médicamenteuses peuvent être observées entre traitements antiépileptiques ou avec d'autres traitements non antiépileptiques : pansements gastriques et inhibiteurs de la pompe à protons, inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques (Pellock et Morton, 2000 ; Patsalos et coll., 2002).

### **Traitement d'urgence**

Le plus souvent, les crises de moins de 5 minutes ne justifient pas de traitement d'urgence, mais elles nécessitent des mesures de protection de l'enfant, qui doivent être bien connues de l'entourage. Le risque d'état de mal épileptique ou de crises rapprochées en série existe chez certains enfants porteurs de polyhandicap (syndrome de Dravet, formes sévères de mutation *PCDH 19*, syndrome de Sturge Weber, sclérose tubéreuse de Bourneville, épilepsie sévère sur anomalie du développement cortical étendue, etc.) (Neubauer et Hahn, 2014 ; Donnan et coll., 2023). En cas de crises rapprochées, l'utilisation ponctuelle de benzodiazépines orales permet parfois de réduire la fréquence des crises (toutefois, il est nécessaire d'être vigilant sur le risque d'aggravations potentielles avec le clonazépam dans le syndrome de Lennox-Gastaut). En cas de crise longue (généralisée de plus de 5 minutes, ou focale de plus de 10 minutes), l'utilisation de benzodiazépines par voie rectale (diazépam), ou buccale (midazolam) peut permettre d'interrompre la crise (Cruickshank et coll., 2022 ; Messahel et coll., 2022). Ces molécules sont le plus souvent bien tolérées, sauf en cas d'insuffisance respiratoire ou d'hypotonie sévère. Une éducation de la famille et de l'entourage au maniement du traitement d'urgence est alors nécessaire. En cas d'inefficacité d'une première benzodiazépine, l'utilisation de molécules intraveineuses, prédéfinie par un protocole d'urgence transmis à la famille, l'institution, et auprès du Service d'aide médicale urgente (SAMU) (protocole « patient remarquable ») permet d'éviter toute perte de temps et d'éviter une aggravation éventuelle (deuxième benzodiazépine, phénytoïne, phénobarbital). Dans la mesure du possible, il vaut mieux éviter l'intubation pendant le transfert hospitalier, car ce geste peut entraîner des comorbidités/complications sévères chez ces patients hautement vulnérables. Ce protocole établi avec les équipes soignantes et la famille pourra également mentionner une éventuelle limitation de soins, si celle-ci

a été préalablement réfléchi avec la famille. Chez certains enfants peuvent être observés des états de mal non convulsifs (« statuts d'absences »), notamment pour le syndrome d'Angelman ou le syndrome de Lennox-Gastaut. Le traitement est alors moins urgent. Il fait appel aux benzodiazépines par voie intraveineuse le plus souvent (Wylie et coll., 2023).

### **Corticothérapie**

La corticothérapie est proposée sous forme de cures de plusieurs mois à forte dose dans certaines encéphalopathies développementales et épileptiques avec mise en évidence d'une régression, d'une perte des acquisitions : spasmes infantiles, encéphalopathie épileptique avec POCS, certains cas de syndrome de Lennox Gastaut (hydrocortisone, prednisone, ou bolus de méthylprednisolone). Ces traitements nécessitent la mise en place de mesures adjuvantes diététiques, d'une supplémentation vitamino-calcique, d'une protection gastrique et d'une surveillance tensionnelle et biologique (Becker et Kaindl, 2023).

### **Traitements anti-crise de nouvelle génération**

Les dérivés du cannabidiol ont été testés dans le syndrome de Lennox-Gastaut, dans l'épilepsie liée à la sclérose de Bourneville, et dans le syndrome de Dravet (Devinsky et coll., 2017 ; Thiele et coll., 2018 et 2021). Ces dérivés ont montré leur efficacité *versus* placebo, et ont une autorisation de mise sur le marché dans ces indications. La posologie recommandée est de 10 à 20 mg/kg/jour en 2 prises. La titration doit être lente, et la surveillance biologique régulière (D'Onofrio et coll., 2020). Il existe un effet synergique avec le clobazam, qui justifie son utilisation concomitante, mais aussi de veiller à en diminuer la posologie lorsque cette molécule est déjà prise par le patient. L'huile de cannabidiol (CBD) est utilisée avec une efficacité variable chez des patients polyhandicapés en lien avec des étiologies spécifiques (syndrome de Rett, encéphalopathie liée à *CDKL5*, *SYNGAP1*, *KCNT1* et de nombreuses autres) (Billakota et coll., 2019).

La fenfluramine est un traitement ayant une action neuro-modulatrice via la voie sérotoninergique. Cette molécule a montré une efficacité importante dans le syndrome de Dravet, et à un moindre degré dans le syndrome de Lennox-Gastaut. Sa composition chimique fait craindre une toxicité sur les valves cardiaques, qui rend nécessaire une surveillance cardiologique étroite sous traitement. Par ailleurs, ce traitement peut avoir un effet anorexigène, qui le rend parfois compliqué d'utilisation dans le polyhandicap (Lagae et coll., 2019 ; Knupp et coll., 2022).

## **Traitement non pharmacologique des épilepsies pharmaco-résistantes**

Dans certaines situations d'épilepsie monofocale pharmaco-résistante, il peut être proposé un traitement chirurgical avec cortectomie, voire une hémisphérotomie précoce si la malformation est étendue. L'indication doit être posée en centre tertiaire de chirurgie de l'épilepsie, après bilan pré-chirurgical complet. L'existence d'un déficit intellectuel préalable ne constitue pas une contre-indication à une approche chirurgicale, si les autres conditions sont réunies : zone épileptogène unilatérale (lobaire, multi-lobaire ou hémisphérique), crises enregistrées, rapport bénéfice/risque non défavorable au patient (Cross et coll., 2022). Dans le polyhandicap, les indications restent rares cependant (Ikeda et Mirsattari, 2017).

L'implantation d'un stimulateur du nerf vague est un traitement palliatif, destiné à limiter la fréquence et l'intensité des crises, qui permet de réduire la poly-thérapie dans certains cas. L'efficacité globale est de 50 % de répondeurs environ, mais le nombre de patients libres de crise grâce à cette procédure est faible (moins de 5 %), et l'efficacité est obtenue en plusieurs mois. C'est une procédure bien tolérée, même chez les patients polyhandicapés (Lim et coll., 2018 ; Mezjan et coll., 2021 ; Xie et coll., 2022).

Enfin, le régime cétogène comporte une alimentation très pauvre en glucides et riche en lipides (60 à 80 % de l'apport calorique) qui entraîne la synthèse durable de corps cétoniques par l'organisme. Ce régime permet une réduction significative de la fréquence des crises dans 30 % des cas (Lefevre et Aronson, 2000). Dans certaines maladies métaboliques énergétiques (déficit en transporteur du glucose, certaines maladies mitochondriales), le régime cétogène constitue également le traitement étiologique de la maladie. Il peut être utilisé sur une période de 1 à 5 ans, en fonction de son efficacité et de sa tolérance. Des progrès ont été accomplis dans l'acceptabilité du régime cétogène, et la prévention des effets secondaires par des suppléments vitaminiques et en oligoéléments quotidiens. Ce régime est contraignant et nécessite une éducation rapprochée des aidants.

## **Retentissement cognitif et comportemental de l'épilepsie**

Les troubles cognitifs et comportementaux sont fréquents chez l'enfant épileptique, d'intensité variable, et toujours d'origine plurifactorielle. Lorsque l'épilepsie est peu active, pharmaco-sensible, traitée par monothérapie, elle interfère peu avec le développement de l'enfant. À l'inverse, une

encéphalopathie développementale et épileptique, et/ou une poly-thérapie vont avoir un impact plus important (Chadwick et coll., 2008 ; Sillanpää et Cross, 2009).

### Facteurs influant sur le comportement

La compréhension d'une modification du comportement chez un enfant épileptique polyhandicapé nécessite de questionner tous les facteurs potentiellement en cause : les facteurs liés à l'épilepsie, au polyhandicap, à l'étiologie sous-jacente, et enfin les facteurs environnementaux. Les facteurs liés à l'épilepsie *per se* comprennent les changements péri-ictaux (confusion pré- ou post-critique), les psychoses inter-ictales, la présence d'une désorganisation du sommeil, et d'une activité épileptique intense au sommeil. Certains traitements peuvent donner des troubles du comportement externalisés, notamment le lévétiracétam, d'autres une sédation marquée, ou des événements dépressifs (topiramate) (Rousseau et coll., 2015). Enfin lors d'une disparition brutale des crises épileptiques, après une longue période d'épilepsie active, peut apparaître un état d'agitation extrême appelé « normalisation forcée ». Les facteurs liés au polyhandicap, tels que les difficultés de communication, la douleur ou l'inconfort, peuvent majorer un trouble du comportement, voire entraîner une majoration des crises épileptiques. La recherche d'un facteur douloureux doit être systématique lors d'exacerbation des crises épileptiques. Certaines étiologies peuvent entraîner une détérioration comportementale aiguë ou subaiguë : dysfonctionnement de dérivation ventriculo-péritonéale, hydrocéphalie sur astrocytome sous-épendymaire en cas de sclérose tubéreuse. Un geste chirurgical peut être urgent et salvateur. Enfin, les facteurs réactionnels environnementaux doivent également être questionnés. Une observation fine est nécessaire afin de rationaliser l'approche de ces troubles du comportement.

### Traitement des « comportements à problème »

Il est important de rappeler que la survenue de « comportements à problème » (impulsivité majeure, automutilations, agressivité, cris incessants, troubles majeurs du sommeil, etc.) nécessite une enquête clinique approfondie à la recherche d'une potentielle cause : douleur viscérale, musculo-squelettique, dentaire, sinusienne, céphalées, etc. mais aussi changement d'équipe éducative, d'horaire de coucher, de lieu de vie, de mode d'alimentation, etc. Cette enquête est parfois longue et doit faire appel à l'ensemble des personnes qui vivent auprès de l'enfant. Le traitement de la cause suspectée ou prouvée est

un prérequis à toute prise en charge symptomatique. L'utilisation de médicaments psychotropes si elle est nécessaire après avoir exclu une cause curable, sera prudente, en raison du risque d'abaissement du seuil épiléptogène, notamment pour les neuroleptiques (Chadwick et coll., 2008). Par ailleurs, le traitement des troubles du sommeil peut améliorer nettement le contrôle d'une épilepsie et le comportement de l'enfant. L'utilisation de mélatonine, au coucher, est possible et efficace, après avoir éliminé les causes somatiques intercurrentes.

## Suivi

### Surveillance médicale et pharmacologique de l'épilepsie

La surveillance médicale de l'épilepsie nécessite des réévaluations régulières de la fréquence des crises, et de la tolérance des traitements. Un carnet de crises, voire des feuilles de relevé, avec un cahier de liaison sont utiles dans les établissements. Les objectifs de traitement, initialement le contrôle complet des crises, peuvent être réajustés en cas de pharmaco-résistance, en cherchant le meilleur équilibre entre tolérance et efficacité. Ces objectifs sont définis à chaque consultation, en impliquant l'équipe de soin et les aidants. L'absence de volonté de contrôle complet des crises ne doit pas être vécue comme un renoncement mais comme un projet structurant pour la vie de l'enfant (vivre avec des crises plutôt que souffrir d'effets secondaires majeurs) (Pellock et Morton, 2000 ; Cole, 2002 ; Shields, 2004). Un protocole d'urgence doit être établi avec le neuropédiatre référent et les parents, et doit être disponible dans les différents lieux de vie, et réajusté au courant de l'évolution. De même peuvent être anticipées avec la famille et l'entourage, les situations qui peuvent nécessiter un recours au médecin traitant, et d'autres plutôt le secteur hospitalier ou le neuropédiatre. Ce protocole détaille la conduite à tenir, les signes de gravité devant faire médicaliser l'enfant, les signes nécessitant un avis spécialisé, le traitement en cours avec éventuellement des consignes de modification, et si nécessaire, le traitement médicamenteux d'urgence. Un suivi médical annuel est proposé en cas de pharmaco-sensibilité, plus rapproché en cas de pharmaco-résistance, en lien avec le médecin traitant, ou celui de l'établissement. Des réévaluations de l'EEG peuvent être nécessaires lors de changement de sémiologie, lors d'un souhait d'allègement de traitement. Les EEG sont parfois difficiles à interpréter dans un contexte de polyhandicap, ils nécessitent une équipe formée, et ne doivent pas être systématiques chez ces patients vulnérables.

## Suivi des traitements

Le traitement est ajusté en fonction du syndrome épileptique, de l'efficacité et de sa tolérance (neurologique, comportementale, générale). La possibilité d'aggravation médicamenteuse doit toujours être présente à l'esprit, même en cas de certitude sur le syndrome épileptique, particulièrement chez le patient polyhandicapé (Pellock et Morton, 2000 ; Cole, 2002). La réduction d'une poly-thérapie chez un enfant atteint d'épilepsie pharmaco-résistante peut avoir des conséquences positives sur le plan de l'éveil et des effets secondaires, mais doit être proposée de façon concertée avec le neuropédiatre traitant, en raison du risque d'états de mal dans certaines épilepsies. La surveillance des complications somatiques éventuelles doit être régulière, et la famille informée des signes d'appel. Par exemple, une déplétion en vitamine D peut être observée au long cours, avec une recrudescence de fractures osseuses (Zacharin, 2004). L'absorption des traitements peut être facilitée par la présence d'un bouton de gastrostomie chez certains enfants présentant des troubles de la déglutition, et permettre une amélioration du contrôle des crises. Lors de recrudescence de crises, il est nécessaire de questionner la sémiologie en premier lieu (confusion avec des phénomènes non épileptiques ?) et d'éliminer des facteurs somatiques, ou l'adjonction d'un nouveau traitement. Chez les patients avec épilepsie pharmaco-sensible, limitée dans le temps, il est possible d'interrompre le traitement avant l'adolescence, notamment chez des enfants avec lésions cérébrales anoxiques ou vasculaires, ou chez certains enfants avec épilepsie monogénique devenue contrôlée depuis plusieurs années (épilepsie sévère en rapport avec une mutation de *STXBP1* ou *KCNQ2* par exemple).

## Conclusion

Les traitements des épilepsies de l'enfant et la connaissance des étiologies ont évolué au cours des deux dernières décennies. Néanmoins le suivi médical reste particulièrement complexe chez l'enfant polyhandicapé, en raison des difficultés d'analyse sémiologique, et d'organisation du suivi médical régulier, dans des structures parfois non adaptées. Le polyhandicap ne doit pas empêcher l'analyse de la situation épileptique du patient avec polyhandicap ni d'adapter la stratégie thérapeutique en raison du type de crises, des syndromes et de la balance bénéfique/risque. L'information et la formation de l'entourage au sujet de la prise en charge des épilepsies, la mise en place d'outils de coordination, des réévaluations régulières peuvent permettre d'améliorer significativement la qualité de vie des personnes polyhandicapées, ainsi que celle de leur entourage.

## RÉFÉRENCES

- Airaksinen EM, Matilainen R, Mononen T, et coll. A Population-Based Study on Epilepsy in Mentally Retarded Children. *Epilepsia* 2000 ; 41 : 1214-20.
- Appendino JP, Appendino JI. Genetically determined epileptic encephalopathies. *Medicina (B Aires)* 2019 ; 79 : 42-7.
- Arnaud L, Abi Warde M-T, Barcia G, et coll. The EPIGENE network: A French initiative to harmonize and improve the nationwide diagnosis of monogenic epilepsies. *Eur J Med Genet* 2022 ; 65 : 104445.
- Bahi-Buisson N, Nectoux J, Rosas-Vargas H, et coll. Key clinical features to identify girls with CDKL5 mutations. *Brain* 2008 ; 131 : 2647-61.
- Bahi-Buisson N, Ville D, Eisermann M, et coll. L'épilepsie dans les aberrations chromosomiques. *Arch Pediatr* 2005 ; 12 : 449-58.
- Becker L-L, Kaindl AM. Corticosteroids in childhood epilepsies: A systematic review. *Front. Neurol* 2023 ; 14.
- Billakota S, Devinsky O, Marsh E. Cannabinoid therapy in epilepsy. *Current opinion in neurology* 2019 ; 32 : 220-6.
- Buchanan GF, Maciel ATN, Summerfield MJ. Sudden unexpected death in epilepsy. *Current opinion in neurology* 2023 ; 36 : 102-9.
- Caietta E, Cano A, Halbert C, et coll. Épilepsie et cytopathies mitochondriales : étude rétrospective de 53 enfants épileptiques. *Arch Pediatr* 2012 ; 19 : 794-802.
- Chadwick O, Kusel Y, Cuddy M. Factors associated with the risk of behaviour problems in adolescents with severe intellectual disabilities. *Journal of Intellectual Disability Research* 2008 ; 52 : 864-76.
- Cole AJ. Evaluation and treatment of epilepsy in multiply handicapped individuals. *Epilepsy Behav* 2002 ; 3 : 2-6.
- Cross JH, Reilly C, Gutierrez Delicado E, et coll. Epilepsy surgery for children and adolescents: evidence-based but underused. *Lancet Child Adolesc Health* 2022 ; 6 : 484-94.
- Cross JH, Auvin S, Falip M, et coll. Expert Opinion on the Management of Lennox–Gastaut Syndrome: Treatment Algorithms and Practical Considerations. *Front Neurol* 2017 ; 8.
- Cruickshank M, Imamura M, Booth C, et coll. Pre-hospital and emergency department treatment of convulsive status epilepticus in adults: an evidence synthesis. *Health Technol Assess* 2022 ; 26 : 1-76.
- Devinsky O, Cross JH, Wright S. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 699-700.
- Donnan AM, Schneider AL, Russ-Hall S, et coll. Rates of Status Epilepticus and Sudden Unexplained Death in Epilepsy in People With Genetic Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Neurology* 2023 ; 100 : e1712-e1722.

D'Onofrio G, Kuchenbuch M, Hachon-Le Camus C, et coll. Slow Titration of Cannabidiol Add-On in Drug-Resistant Epilepsies Can Improve Safety With Maintained Efficacy in an Open-Label Study. *Front Neurol* 2020 ; 11.

Engel J. The current place of epilepsy surgery. *Current opinion in neurology* 2018 ; 31 : 192-7.

Finsterer J. Valproic acid for myoclonic epilepsy in POLG1 carriers can be fatal. *Folia Neuropathol* 2021 ; 59 : 17-8.

Fisher RS, Cross JH, French JA, et coll. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017 ; 58 : 522-30.

Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et coll. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014 ; 55 : 475-82.

Gold WA, Krishnaraj R, Ellaway C, et coll. Rett Syndrome: A Genetic Update and Clinical Review Focusing on Comorbidities. *ACS Chem Neurosci* 2018 ; 9 : 167-76.

Guerrini R, Conti V, Mantegazza M, et coll. Developmental and epileptic encephalopathies: from genetic heterogeneity to phenotypic continuum. *Physiological reviews* 2023 ; 103 : 433-513.

Guerrini R, Sicca F, Parmeggiani L. Epilepsy and malformations of the cerebral cortex. *Epileptic Disord* 2003 ; 5 Suppl 2 : S9-26.

Hamouda I, Rousseau M-C, Beltran Anzola A, et coll. The French EVAL-PLH cohort of persons with polyhandicap. *Sci Rep* 2022 ; 12 : 12512.

Ikeda KM, Mirsattari SM. Evolution of epilepsy in hemimegalencephaly from infancy to adulthood: Case report and review of the literature. *Epilepsy & behavior case reports* 2017 ; 7 : 45-8.

Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, et coll. Efficacy and Safety of Fenfluramine for the Treatment of Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome. *JAMA Neurol* 2022 ; 79 : 554.

Krygier M, Zawadzka M, Sawicka A, et coll. Reflex seizures in rare monogenic epilepsies. *Seizure* 2022 ; 97 : 32-4.

Kuchenbuch M, D'Onofrio G, Chemaly N, et coll. Add-on cannabidiol significantly decreases seizures in 3 patients with SYNGAP1 developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsia open* 2020 ; 5 : 496-500.

Lagae L, Sullivan J, Knupp K, et coll. Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2019 ; 394 : 2243-54.

Lefevre F, Aronson N. Ketogenic Diet for the Treatment of Refractory Epilepsy in Children: A Systematic Review of Efficacy. *Pediatrics* 2000 ; 105 : e46.

Leonard H, Downs J, Benke TA, et coll. CDKL5 deficiency disorder: clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* 2022 ; 21 : 563-76.

Lim Z, Wong K, Downs J, et coll. Vagus nerve stimulation for the treatment of refractory epilepsy in the CDKL5 Deficiency Disorder. *Epilepsy Research* 2018 ; 146 : 36-40.

Mbizvo GK, Schnier C, Simpson CR, et coll. Case-control study developing Scottish Epilepsy Deaths Study Score to predict epilepsy-related death. *Brain* 2023 ; 146 : 2418-30.

McTague A, Cross JH. Treatment of Epileptic Encephalopathies. *CNS Drugs* 2013 ; 27 : 175-84.

Merino-Salas S, Arrabal-Polo MA, Del Cano-Garcia MC, et coll. Calcium nephrolithiasis induced by topiramate. *Archivos espanoles de urologia* 2014 ; 67 : 284-7.

Messahel S, Bracken L, Appleton R. Optimal Management of Status Epilepticus in Children in the Emergency Setting: A Review of Recent Advances. *OAEM* 2022 ; 14 : 491-506.

Mezjan I, Gourfinkel-An I, Degos V, et coll. Outpatient vagus nerve stimulation surgery in patients with drug-resistant epilepsy with severe intellectual disability. *Epilepsy Behav* 2021 ; 118 : 107931.

Milh M. Before the first seizure: The developmental imprint of infant epilepsy on neurodevelopment. *Rev Neurol (Paris)* 2023 ; 179 : 330-6.

Milh M, Villeneuve N, Chouchane M, et coll. Epileptic and nonepileptic features in patients with early onset epileptic encephalopathy and STXBP1 mutations. *Epilepsia* 2011 ; 52 : 1828-34.

Milh M, Ticus I, Villeneuve N, et coll. Convulsions et épilepsie de l'enfant: de la crise au diagnostic. *Arch Pediatr* 2008 ; 15 : 216-22.

Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF, et coll. Lamotrigine for Generalized Seizures Associated with the Lennox–Gastaut Syndrome. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 1807-12.

Neubauer BA, Hahn A. Syndromes at risk of status epilepticus in children: genetic and pathophysiological issues. *Epileptic Disord* 2014 ; 16 Suppl 1 : S89-95.

O'Callaghan FJK, Edwards SW, Alber FD, et coll. Vigabatrin with hormonal treatment versus hormonal treatment alone (ICISS) for infantile spasms: 18-month outcomes of an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2018 ; 2 : 715-25.

Patsalos PN, Fröscher W, Pisani F, et coll. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002 ; 43 : 365-85.

Pellock JM, Morton L d. Treatment of epilepsy in the multiply handicapped. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000 ; 6 : 309-23.

Rousseau M-C, Baumstarck K, Khaldi-Cherif N, et coll. Health issues in polyhandicapped patients according to age: Results of a large French cross-sectional study. *Rev Neurol (Paris)* 2020 ; 176 : 370-9.

Rousseau M-C, Billette de Villemeur T, Khaldi-Cherif S, et coll. Polyhandicap and aging. *Disabil Health J* 2019 ; 12 : 657-64.

Rousseau M-C, Mathieu S, Brisse C, et coll. Aetiologies, comorbidities and causes of death in a population of 133 patients with polyhandicaps cared for at specialist rehabilitation centres. *Brain Injury* 2015 ; 29 : 837-42.

Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et coll. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017 ; 58 : 512-21.

Shields WD. Management of Epilepsy in Mentally Retarded Children Using the Newer Antiepileptic Drugs, Vagus Nerve Stimulation, and Surgery. *J Child Neurol* 2004 ; 19 : S58-S64.

Sillanpää M, Cross HJ. The psychosocial impact of epilepsy in childhood. *Epilepsy Behav* 2009 ; 15 : S5-S10.

Specchio N, Curatolo P. Developmental and epileptic encephalopathies: what we do and do not know. *Brain* 2021 ; 144 : 32-43.

Steinhoff BJ, Klein P, Klitgaard H, et coll. Behavioral adverse events with brivaracetam, levetiracetam, perampanel, and topiramate: A systematic review. *Epilepsy Behav* 2021 ; 118 : 107939.

Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Expanding the Treatment Landscape for Lennox-Gastaut Syndrome: Current and Future Strategies. *CNS Drugs* 2021 ; 35 : 61-83.

Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H, et coll. Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex. *JAMA Neurol* 2021 ; 78 : 285.

Thiele EA, Marsh E d., French JA, et coll. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet* 2018 ; 391 : 1085-96.

Tumiene B, Ferreira CR, van Karnebeek CDM. 2022 Overview of Metabolic Epilepsies. *Genes* 2022 ; 13 : 508.

van Bogaert P. Long-term outcome of developmental and epileptic encephalopathies. *Rev Neurol (Paris)* 2022 ; 178 : 659-65.

van Timmeren EA, Waninge A, van Schrojenstein Lantman-de, H M J, et coll. Patterns of multimorbidity in people with severe or profound intellectual and motor disabilities. *Res Dev Disabil* 2017 ; 67 : 28-33.

Vegas N, Cavallin M, Maillard C, et coll. Delineating FOXP1 syndrome. *Neurol Genet* 2018 ; 4 : e281.

Wallace SJ. Epilepsy in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2001 ; 43 : 713.

Weckhuysen S, Holmgren P, Hendrickx R, et coll. Reduction of seizure frequency after epilepsy surgery in a patient with STXBP1 encephalopathy and clinical description of six novel mutation carriers. *Epilepsia* 2013 ; 54 : e74-e80.

Whitney R, Sharma S, Ramachandran R. Sudden unexpected death in epilepsy in children. *Dev Med Child Neurol* 2023 ; 65 : 1150-6.

Wylie T, Sandhu DS, Murr N. Status Epilepticus : 2023 May 8. In: *StatPearls [Internet]* : StatPearls Publishing, 2023.

Xie H, Ma J, Ji T, et coll. Vagus nerve stimulation in children with drug-resistant epilepsy of monogenic etiology. *Front Neurol* 2022 ; 13.

Zacharin M. Current advances in bone health of disabled children. *Curr Opin Pediatr* 2004 ; 16 : 545-51.

Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, et coll. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022 ; 63 : 1349-97.