

*Gabriel Baltariu, Emilia Sforza  
et Giovanni Battista Foletti,  
Fondation « Institution de Lavigny », Lavigny*

### Resumé

Entités nosologiques bien décrites et caractérisées chez le nourrisson et l'enfant, les encéphalopathies épileptiques évoluent pendant l'enfance et ont un impact important sur le développement des enfants et, finalement, sur leur avenir. Cet article résume les données (limitées) disponible dans la littérature afin d'offrir une image de la situation de ces patients à l'âge adulte. L'évolution clinique (non seulement du point de vue de crises mais également des autres anomalies neurologiques avec impact sur leur vie quotidienne), l'évolution des anomalies EEG et des déficits neuropsychologiques, sont discutées pour chacun de ces syndromes.

**Epileptologie 2009; 26: 190 – 199**

**Mots-clés :** encéphalopathies épileptiques, épileptique adulte, syndromes épileptiques, déficits neuropsychologiques liés à l'épilepsie

### Long-Term Evolution of Epileptic Encephalopathies

Nosologic entities well described and characterized in infants and children, epileptic encephalopathies evolve during childhood and have an important impact on their development and, eventually, their future. This article compiles the (limited) available literature data in order to offer an image on the situation of these patients once they reach adulthood. The clinical evolution (in terms of seizures, but also in terms of other neurologic anomalies with impact on daily living), the evolution of the EEG anomalies and the neuropsychological impairments and their evolution, are discussed for each syndrome.

**Key words:** Epileptic encephalopathies, epilepsy in adults, epileptic syndromes, neuropsychological deficits due to epilepsy

### Langzeit-Verlauf der epileptischen Enzephalopathien

Dieser Artikel enthält Daten aus der Literatur, welche ein klinisches Bild von Patienten darstellen, die das Erwachsenenalter erreichen. Der klinische Verlauf (in Bezug auf die Krisen, aber auch auf neuropsychologische Störungen mit Auswirkungen auf das tägliche Leben) und der Verlauf des EEGs werden für jedes Syndrom diskutiert. Diese Krankheitsbilder zeigen während der Kindheit eine progrediente Entwicklung, die in den meisten Fällen letztlich einen negativen Einfluss auf die Zukunft der Patienten hat.

**Schlüsselwörter:** Epileptische Enzephalopathien, Epilepsie bei Erwachsenen, epileptische Syndrome, neuropsychologische Defizite durch Epilepsie

### Introduction

Le présent article comprend une revue de la littérature concernant l'évolution à long terme des encéphalopathies épileptogènes. Un grand nombre de syndromes épileptiques débutent dans l'enfance et la discussion sur la notion d'« encéphalopathie épileptogène » ou « encéphalopathie épileptique » et la façon dont elle se superpose avec certains syndromes épileptiques est largement discutée dans les articles de ce numéro. Pour des raisons de clarté, nous nous sommes penchés seulement sur certains syndromes épileptiques qui sont, selon les dernières propositions [1], des syndromes généralisés ou dont le caractère focal ou généralisé n'est pas déterminé. Nous en discutons l'évolution sur plusieurs axes: l'évolution clinique, évidemment, mais également l'évolution du point de vue électrophysiologique et surtout neuropsychologique, avec l'impact sur l'intégration sociale et sur la vie de la personne souffrant d'épilepsie. Ces épilepsies sont décrites généralement comme « catastrophiques » et beaucoup d'auteurs se sont penchés sur les caractéristiques nosologiques, la réponse au traitement et l'évolution clinique et neuropsychologique de ces enfants.

Malheureusement, peu d'études comprennent un suivi assez long pour décrire l'évolution des patients après l'âge de 18-20 ans, donc à l'âge adulte. Peut-être que la « faille » entre le suivi (neuro-)pédiatrique et le suivi neurologique de l'adulte, souvent accompagnée d'un passage d'un encadrement familial à une institu-

tionnalisation, contribue à la genèse de ce manque d'intérêt.

## L'évolution à long terme des syndromes de West et Lennox-Gastaut

### Revue générale

Ces dernières années ont vu une explosion de données nouvelles dans le domaine de l'épileptologie infantile, sur le plan de la classification syndromique, des explorations fonctionnelles, des nouveaux médicaments antiépileptiques et de la génétique. Par contre, les recherches actuelles sur l'évolution des syndromes de West et de Lennox-Gastaut restent insuffisantes et limitées par le caractère rétrospectif de la majorité des études, le nombre limité des patients inclus, l'utilisation des antiépileptiques en nombre et posologies différents ainsi que la définition de l'efficacité thérapeutique.

Selon les observations les plus récentes [2], les syndromes de West et de Lennox-Gastaut représentent le groupe de syndromes le plus important où la fréquence de crises et les anomalies EEG induisent des effets sur le fonctionnement et développement du cerveau.

### Le devenir du syndrome de West

Le syndrome de West est caractérisé par l'apparition chez le nourrisson ou dans la petite enfance d'une association de spasmes axiaux répétitifs et d'une détérioration psychomotrice, avec un tracé EEG caractéristique appelé hypsarythmie [3].

Le devenir du syndrome de West est difficilement prévisible, cette encéphalopathie étant un grave syndrome souvent réfractaire au traitement et fréquemment associé à un retard mental. Un diagnostic rapide et un traitement appliqué dès le diagnostic augmente les chances d'efficacité du traitement et diminue le risque de séquelles à long-terme cognitives, motrices et du comportement. Des études prospectives démontrent que le syndrome de West évolue vers un syndrome de Lennox-Gastaut dans les 23-54% de cas [4-6] ; d'autre part, 20-36% des enfants ayant un diagnostic de syndrome de Lennox-Gastaut présentent des antécédents de syndrome de West [7]. Le délai dans l'apparition d'un syndrome de Lennox-Gastaut secondaire est de 2,8 ans (range:0,4-8,8). 75% des nourrissons présentent des séquelles motrices, sensorielles ou mentales à 5 ans et 50-60% une épilepsie pharmacorésistante [8]. Uniquement 9-24% des enfants ayant un syndrome de West idiopathique et surtout dans les formes cryptogéniques ont un développement normal [9, 10]. Parmi les facteurs impliqués dans l'évolution du syndrome de West, l'âge d'apparition du syndrome, l'étiologie, le contrôle des crises et les anomalies EEG sont considérés les

facteurs principaux [11]. Un début précoce du syndrome est considéré un facteur pronostic négatif en raison de l'apparition du syndrome à un âge où les processus de maturation cérébrale sont les plus intenses [12].

Le facteur plus important dans l'évolution du syndrome semble être la présence d'une souffrance cérébrale antérieure au développement du syndrome de West. Le pronostic des enfants avec un syndrome de West cryptogénique est généralement plus favorable que l'évolution des cas symptomatiques ; les cas cryptogéniques ont aussi moins des problèmes de développement, sont traités plus facilement et efficacement avec un taux de rechute plus bas. Ces enfants développent aussi moins souvent d'autres formes d'épilepsie. Autrement dit, un développement psychomoteur normal et l'absence d'autre épilepsie est retrouvée dans le 38-79% des cas cryptogéniques [13], alors qu'une évolution positive est présente uniquement dans le 2-18% des cas symptomatiques [14].

Parmi les formes symptomatiques, les enfants souffrant d'une facomatose ou d'un syndrome de Down [15] montrent une évolution plus favorable, sur le plan cognitif ainsi que sur la sévérité de l'épilepsie.

Constatant que le développement psychomoteur et l'apprentissage peuvent reprendre leur cursus physiologique uniquement lorsque les spasmes et crises sont contrôlés [16], il apparaît aujourd'hui clair que la fréquence des crises et aussi les anomalies EEG influencent le pronostic même dans les formes idiopathiques or cryptogéniques. La présence d'une « hypsarythmie », qui représente le critère diagnostique neurophysiologique primaire du syndrome, est associée à des perturbations des fonctions neurosensorielles et neurodéveloppementales, surtout lors du sommeil lent profond état au cours duquel il a lieu la consolidation des acquis chez les enfants [17]. En effet, il a été démontré une relation significative entre une bonne organisation du sommeil et de l'EEG à l'éveil et un meilleur quotient développemental [18], une thérapie instaurée précocement et efficace sur les anomalies nocturnes associée à un pronostic positif [16, 19].

L'efficacité thérapeutique et la rapidité du début du traitement [20] apparaissent aussi des facteurs influencent le pronostic, la précocité d'instauration du traitement affectant le pourcentage des cas à évolution favorable [21]. Récemment You et al. [12] reportent un pronostic plus favorable chez les nourrissons traités par régime céto-gène et ACTH. Des résultats similaires sont reportés par Kiviti et collaborateurs [21] qui suggèrent une évolution plus favorable chez les enfants traités par des hautes doses d'ACTH. Les recherches sont insuffisantes quant à l'influence à long terme du traitement, du type de traitement – ACTH vs vigabatrine – et de leur toxicité intrinsèque, sur le pronostic.

Il y a une seule étude [5] qui a étudié l'évolution à l'âge adulte du syndrome de West avec un follow-up à 20-35 ans. Sur 147 patients encore vivants, un tiers était sans crise d'épilepsie, un tiers présentait des crises d'é-

pilepsie à la fréquence de une par jour-semaine, et les autres présentaient de rares crises. 18% ont développé un syndrome de Lennox-Gastaut. L'EEG était normal dans 22% des cas et il montrait des anomalies focales temporales dans les autres cas.

### Evolution du syndrome de Lennox-Gastaut

Le syndrome de Lennox-Gastaut est caractérisé par la triade : crises épileptiques toniques, atoniques et absences atypiques essentiellement ; pointes-ondes lentes diffuses et rythmes rapides (10c/s) de sommeil ; ralentissement du développement intellectuel avec des troubles de la personnalité associés [22] et est l'encéphalopathie épileptogène sévère la plus fréquente. La majorité des études longitudinales ont confirmé un pronostic défavorable à long terme. Si de rares cas cryptogéniques traités précocement peuvent évoluer sans séquelles, dans la majorité de cas le pronostic est sévère, les différents traitements ne sont efficaces que transitoirement. Malgré le fait que les crises d'épilepsie peuvent devenir moins fréquentes à l'âge adulte, la grande majorité (jusqu'à 80%) des enfants souffrent de déficiences physiques et cognitives [7].

Il est important toutefois souligner que pour le syndrome de Lennox-Gastaut les données pronostiques à long-terme sont en discussion [23] car les critères qui caractérisent ce syndrome ne sont pas toujours appliqués avec rigueur [24]. Certains auteurs pensent d'ailleurs que l'activité épileptique n'est pas la cause principale du mauvais pronostic à long terme : dès lors, la notion même d'encéphalopathie épileptique serait caduque [25].

Concernant l'évolution à l'âge adulte [26-29], la rémission complète de crises d'épilepsie est rare (0-6,7%) mais la fréquence de crises se réduit entre l'âge de 15 et 20 ans [26-29] avec un pronostic plus positif dans les formes cryptogéniques et dans les formes rapidement sensibles au traitement. A l'âge adulte il y a deux types différents d'évolution [30], les cas qui évoluent vers d'autres types d'épilepsies (55%) et les cas avec persistance du syndrome (33-67%). Roger et coll. [26, 27] rapportent que 53% des cas évoluent vers d'autres formes d'épilepsie, 16% des cas avec une forme unifocale frontale et 17% avec une épilepsie pharmacorésistante. Oguni et coll. [31] proposent que la forme typique persiste à l'âge adulte dans 67% des cas cryptogéniques, résultats pas confirmé dans la population de Yagi ou une forme typique est présente dans le 33% des sujets adultes [28]. Si lors de l'évolution à l'âge adulte, les absences atypiques et les crises atoniques devient rares, les crises généralisées tonico-clonique et les crises toniques persistent [32], parfois plus prolongées et essentiellement nocturnes.

Des modifications à long-terme de l'EEG intercritique sont aussi présentes avec une réduction des anomalies diffuses à type ondes lentes pointues et la

présence d'un ralentissement de l'activité EEG de base et des anomalies focales [33]. Dans l'étude prospective sur 35 ans de Ferlazzo et coll. [30] tous les 27 patients suivis présentaient à l'âge adulte des rythmes rapides EEG pendant le sommeil.

L'évolution du syndrome de Lennox-Gastaut à l'âge adulte est aussi caractérisée par la présence des périodes de régression des fonctions cognitives, l'apparition des signes frontaux voire psychotiques [34] et des signes extrapyramidaux et cérébelleux [35]. Les conséquences sur le plan cognitif sont catastrophiques, 85-92% des patients ayant une détérioration cognitive progressive malgré la réduction de la fréquence des crises et l'amélioration des anomalies EEG paroxystiques. Les données les plus récentes confirment ce pronostic sombre [7].

### Le syndrome de Dravet (épilepsie myoclonique sévère du nourrisson)

#### Revue générale

Le syndrome de Dravet est défini sur la base de la survenue, dans la première année de vie, de crises épileptiques polymorphes fébriles et afebriles (hémicloniques, généralisées tonico-cloniques, myocloniques, absences, crises atoniques), pharmaco-résistantes, accompagnées d'un arrêt ou une régression des acquis cognitifs dès le début des manifestations paroxystiques [36]. Le bilan paraclinique montre des activités de pointes-ondes généralisées sur l'EEG et l'imagerie cérébrale est normale ou non-spécifique [37]. La majorité des patients atteints par ce syndrome (de l'ordre de 70%) portent une anomalie génétique dans le gène SCN1A, qui codifie la subunité alpha 1 du canal sodique voltage-dépendant de la membrane neuronale [38].

#### Evolution clinique

L'évolution de l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson est décrite comme « toujours défavorable » par Dravet elle-même [39]. La mortalité semble précoce et très élevée, comprise entre 15,9 % dans la série initiale de Dravet [37], 20,8% dans la série de patients adultes [38] et allant jusqu'à un terrible 50% (4/8) dans une étude japonaise concernant un nombre limité de cas [40]. Les causes de décès sont souvent liées à l'épilepsie elle-même, avec un pourcentage important d'états de mal (3/4 dans la série de Myiake [40]), de mort subite ou de noyade dans le cadre de crises épileptiques.

Du point de vue des crises, pendant l'enfance les manifestations paroxystiques tendent à devenir moins polymorphes (réduction/disparition des absences atypiques et des crises partielles avec l'âge, survenue de crises de manière prédominante dans le sommeil), avec

une période très active de l'épilepsie qui est variable, mais qui dépasse rarement l'âge de 13 ans [38]. Pourtant, chez les survivants jusqu'à l'âge adulte, les crises épileptiques (en général tonico-cloniques généralisées) persistent pour la majorité des patients et sont en général considérées comme pharmaco-résistantes.

Dans la dernière série décrite par Charlotte Dravet [41, 42], comprenant 24 patients âgés entre 18 et 46 ans, 22 présentaient encore des crises épileptiques à l'âge adulte. Tous ces patients présentaient des crises tonico-cloniques généralisées, la plupart survenant pendant le sommeil, avec une fréquence variable: la moitié de ces patients présentaient encore plusieurs crises tonico-cloniques généralisées par mois. Des états de mal à l'âge adulte (entre 24 et 28 ans) avaient été observés chez 3 patients. Un tiers des patients présentaient des crises partielles secondairement généralisées, alors que seulement 3 souffraient de crises toniques généralisées. Un cas d'état de mal non-convulsif prolongé est décrit chez un patient de 19 ans, qui développera par la suite une crise tonico-clonique généralisée. Les absences atypiques et les crises myocloniques, disparues chez la plupart des patients, restaient groupées avant ou après les crises tonico-cloniques généralisées. A noter que chez les deux patients qui ne présentaient plus de crises, le contrôle des crises avait été obtenu après le rajout du topiramate à leur polythérapie.

Une série similaire est décrite par un collectif australien [43]; leur 14 patients présentent tous des crises épileptiques, la plupart généralisées, alors que des crises myocloniques (2/14), absences atypiques (4/14) sont rares. A noter que cette série montre la persistance des crises partielles chez la moitié de leurs patients.

A part les crises épileptiques, la clinique de ces patients comprend des anomalies fréquentes au status neurologique: syndrome ataxique ou tremblements chez un tiers des patients, signes d'atteinte pyramidale ou extrapyramidale, dysarthrie. Des anomalies ostéo-articulaires de la colonne vertébrale (cyphose, cyphoscoliose) et des extrémités (pied plat ou pied équin) semblent devenir très évidentes cliniquement seulement après l'adolescence. Ces anomalies s'accompagnent de troubles moteurs et de la marche importants, avec 5/24 patients dans la série de Marseille [40] ayant des difficultés grossières de la marche, avec deux patients en chaise roulante à l'âge adulte. Dans la série de Jansen et al. [43], 10/14 patients adultes présentaient des anomalies motrices (signes cérébelleux, anomalies de l'oculomotricité, signes pyramidaux et extrapyramidaux).

### Evolution électrophysiologique

L'activité de base EEG à l'âge adulte peut rester normale ou modérément anormale (8/19 dans la série de Marseille), mais elle est ralentie et mal organisée dans plus de la moitié des patients (11/19 dans la même

série). Autour de 20% des patients suivis du point de vue EEG ne présentent plus d'anomalie paroxystique sur l'EEG de veille et de sommeil. Par contre, des paroxysmes multifocaux et/ou diffus, sous forme de pointes, pointes-ondes ou polypointes-ondes, restent visibles sur l'EEG de la plupart des patients. Les enregistrements de sommeil montrent la persistance de crises pendant le sommeil, parfois infracliniques. L'âge autour duquel les anomalies EEG disparaissent n'est pas clair.

### Evolution neuropsychologique

Le retard mental modéré à sévère et les troubles comportementaux sont la règle dans ce syndrome, avec un développement des relations interpersonnelles qui dépasse rarement le niveau correspondant à l'âge de 2 ans [44]. Des difficultés langagières, une lenteur marquée dans la compréhension et l'expression orale, sont présentes même chez les patients ayant un niveau cognitif leur permettant d'être scolarisés. Pourtant, deux tiers des cas gardent une certaine capacité de communication orale, avec un langage pauvre, parfois non-structuré et stéréotypé. En général, les déficits neuropsychologiques décrits au début des manifestations épileptiques tendent à atteindre un plateau vers l'âge de 6 ans, avec peu d'amélioration ultérieure [45]. Ces déficits induisent des difficultés de scolarisation, la lecture et l'écriture étant acquise seulement chez une minorité de patients à l'âge adulte (4/24 dans l'étude de Marseille).

A l'âge adulte, ces difficultés de communication, associées à un degré variable de troubles psychiques (tendance à la persévération, comportement oppositionnel, troubles de la personnalité avec des traits autistiques ou psychotiques) et au déficit moteur souvent présent, empêchent une autonomisation de la personne. La plupart de ces patients sont institutionnalisés, ayant une dépendance totale ou partielle, ou bien vivent dans leur familles, avec une aide importante des parents et avec un encadrement journalier dans des centres occupacionnels ou ateliers protégés. Dans la série de Marseille, seulement une personne était capable de vivre dans un appartement protégé, avec l'aide d'une aide sociale. Dans l'étude de Jansen [43], 10/14 patients étaient dépendants; si apparemment dans cette série, quelques patients présentaient un niveau relativement bon, même les deux patients qui étaient considérés « indépendants » étaient dans l'impossibilité de trouver un travail.

En résumant, les patients adultes souffrant du syndrome de Dravet se présentent à l'âge adulte comme des personnes handicapées, ralenties dans leur langage, leur raisonnement et leurs mouvements. Ils ont un retard mental qui peut être sévère, parfois sans acquisition du langage, parfois avec des traits psychotiques. Ils sont également handicapés du point de vue moteur (ataxie, myoclonies, troubles ostéo-articulaires) et la

plupart restent très dépendants, nécessitent une institutionnalisation.

L'épilepsie reste sévère, malgré des traitements lourds, avec des combinaisons de trois ou plus antiépileptiques pendant des années; ils continuent à présenter des crises tonico-cloniques généralisées, la plupart dans le sommeil, souvent dans un contexte fébrile, ainsi que des états de mal.

Il faut tenir compte que la plupart de ces patients ont été diagnostiqués soit dans les années '80 ou avant, soit rétroactivement et que le contrôle des crises a été atteint après la découverte et la mise sur le marché des nouveaux antiépileptiques. Certaines études suggèrent que le diagnostic correct et une prise en charge thérapeutique correcte et précoce, dans la mesure où le contrôle de l'épilepsie est atteint précocement, peuvent améliorer un pronostic qui, pour l'instant, semble assez sombre [46].

### L'épilepsie myoclonono-astatique (syndrome de Doose)

#### Revue générale

Avec un début dans la petite enfance (entre 7 mois et 6 ans), chez un enfant autrement normalement développé pour l'âge, l'épilepsie myoclonono-astatique est considérée par la dernière classification de la Ligue Internationale contre l'Épilepsie (ILAE) comme faisant partie des épilepsies généralisées idiopathiques [1]. Une prédominance masculine et une certaine agrégation familiale sont décrites, ainsi qu'une photosensibilité [47]. Pourtant, cette classification a été longuement débattue: des analyses nosologiques fines situent ce syndrome dans un continuum entre l'épilepsie myoclonique et le syndrome de Lennox-Gastaut [48], avec une pathophysiologie où les facteurs génétiques et les troubles du développement cérébral se mélangent dans une proportion différente [49].

#### Evolution clinique

Chez l'enfant, le tableau clinique de ce syndrome comprend des crises polymorphes, dont typiques sont les crises à caractère myoclonique et astatique: des secousses myocloniques, touchant symétriquement plutôt la musculature axiale ou proximale, sont suivies souvent par des atonies soudaines qui mènent à des chutes. Les enregistrements simultanés montrent le « silence » EMG qui correspond à l'onde lente lors des complexes (poly-)pointe-onde lente. Des crises tonico-cloniques généralisées peuvent également survenir dans la majorité des patients. Un tiers (36%) des patients peuvent présenter des états stuporeux prolongés, avec hypomimie, salivation, expression verbale absente

ou incohérente; ces états peuvent survenir au réveil, s'accompagnent de myoclonies irrégulières et d'un tracé EEG ressemblant à une hypsarythmie [47].

L'évolution comitiale est favorable dans un grand nombre de patients: dans un intervalle de quelques années après le début clinique « orageux » (avec des crises généralisées pluriquotidiennes), les crises diminuent jusqu'à disparaître chez plus de 70% des patients [50]. Pourtant, un certain pourcentage de patients continuent à présenter des crises tonico-cloniques généralisées, pharmaco-résistantes et photosensibles, qui persisteront jusqu'à l'âge adulte. Le type d'évolution chez un patient donné n'est malheureusement pas facile à prévoir, le type de crises et l'âge de début ne permettant pas de séparer les enfants avec un pronostic défavorable [51], même si certains auteurs considèrent que la présence des états de mal myocloniques prolongés est caractéristique à un sous-groupe de patients avec un pronostic plutôt défavorable [52], avec la persistance de "salves" de crises toniques qui précèdent le réveil [49].

Concernant les signes neurologiques associés, des troubles moteurs du type ataxie ou dyspraxie sont fréquemment décrits chez ces patients et tendent à persister même chez des patients avec une évolution modérément favorable.

#### Evolution électrophysiologique

L'EEG de l'enfant est caractérisé par des patterns de pointes- ou poly-pointes-ondes lentes généralisées, typiquement à une fréquence de 2-4 Hz. Pendant l'état de mal myoclonique, le tracé EEG est très chaotique avec des pointes et pointes-ondes isolées ressemblant à une hypsarythmie [51].

Les anomalies du tracé EEG tendent à persister des mois, voire des années après l'arrêt de l'activité comitiale, dans un pourcentage allant jusqu'à 58% [53]. L'EEG se normalise souvent avant l'âge de 8 ans chez les patients répondant bien à la thérapie [54].

#### Evolution neuropsychologique

En plus des signes moteurs décrits, des troubles phasiques et une dysarthrie apparaissent dans la phase "orageuse" du syndrome, chez un enfant avec un développement antérieur normal [51]. Dans d'autres cas, des troubles visuo-spatiaux ont également été rapportés, ainsi que des troubles comportementaux de type irritabilité [55]. Chez les patients avec une évolution comitiale favorable, les déficits cognitifs constatés en enfance tendent à s'améliorer, avec une proportion importante d'enfants chez lesquels le QI redevient normal [56]. Pourtant, chez certains patients, même des années après l'arrêt des paroxysmes cliniques, il est décrit un syndrome de déficit attentionnel avec hyperactivité qui peut persister jusqu'à l'adolescence.

Chez d'autres patients, les performances cognitives restent altérées à long terme. Le degré de déficit intellectuel semble dépendre plutôt de la persistance des crises (pharmaco-résistance) que du type des crises; globalement, le suivi à long terme témoigne d'un pourcentage important, entre 45% [57] et jusqu'à 60% des patients ayant un QI normal [58]. Par contre, autour de 40% des patients pourront présenter un retard mental modéré à léger [53, 58]. Un petit groupe de patients, qui présentent des états de mal myoclonique prolongés, tendent à développer un déficit cognitif global et persistant, décrit comme une "démence" [59].

En résumant, le pronostic à long terme de l'épilepsie myoclonico-astatique est difficilement prévisible. Une majorité des enfants sont efficacement traités (avec surtout valproate, parfois combiné avec la lamotrigine, ethosuximide ou topiramate) et le syndrome reste limité dans le temps, avec des EEG et des performances cognitives normalisés à l'âge adulte. Un pourcentage important des patients peut toutefois garder des anomalies EEG ainsi que des déficits cognitifs modérés; un petit groupe de patients a un pronostic défavorable, avec des traits cliniques, EEG et neuropsychologiques qui les différencient difficilement des patients avec un syndrome de Lennox-Gastaut.

### L'état de mal épileptique électrique pendant le sommeil lent, le syndrome des pointes-ondes continues du sommeil et l'aphasie épileptique acquise (syndrome de Landau-Kleffner)

#### Revue générale

Décrit initialement comme un pattern EEG particulier de décharges infracliniques, quasi-continues, de pointes-ondes pendant le sommeil, ce syndrome a été nommé "état de mal électrique pendant le sommeil lent" (ESES: electrical status epilepticus during slow sleep) par le collectif qui l'a découvert [60]. Pourtant, il a été démontré que ce pattern peut exister chez des enfants non-épileptiques, souffrant par exemple d'un trouble hypoxique périnatal ou une polymicrogyrie [61, 62]. Aujourd'hui, la définition admise est la suivante : « association de plusieurs types de crises, partielles ou généralisées, survenant pendant le sommeil et d'absences atypiques survenant à la veille. (...) le pattern EEG caractéristique est représenté par des pointes-ondes diffuses continues pendant le sommeil. (...) Malgré l'évolution habituellement bénigne des crises, le pronostic est réservé à cause de l'apparition de troubles d'ordre neuropsychologiques » [63]. Le pattern EEG a reçu une dénomination descriptive ("pointes-ondes continues du sommeil lent" ou POCS en français, "continuous spikes and waves during slow sleep" ou CSWS en anglais). Cliniquement, le syndrome est inclus dans la classification ILAE dans le groupe d'épilepsies avec des

crises dont le caractère focal ou généralisé n'est pas déterminé; compte tenu des conséquences sur le développement mental du patient, depuis 2001 ILAE considère ce syndrome comme une encéphalopathie épileptique.

#### Evolution clinique et électrophysiologique

Chez l'enfant, les crises polymorphes (cloniques, tonico-cloniques, partielles simples ou complexes, absences) sont associées à des anomalies motrices (ataxie, dyspraxie, dystonie, hémiparésies) et surtout à une régression des fonctions cognitives. Les crises toniques sont absentes, alors que des myoclonies négatives (avec pertes de tonus synchronisées aux pointes sur l'EEG) sont fréquentes [64].

La relation entre la clinique et le tracé EEG est intéressante, avec la découverte en général du pattern POCS pendant la phase cliniquement active de l'épilepsie. En général, il est considéré que les crises épileptiques et le pattern de type POCS sont les deux limités dans le temps, avec disparition des deux à l'âge adulte [65]. Les crises cliniques disparaissent soit en même temps, soit avant la disparition de ce pattern [63]. L'EEG peut se normaliser dans 3 à 10 ans après la disparition du POCS, intervalle pendant lequel des anomalies de veille ou de sommeil, surtout des pointes frontales, peuvent persister [65].

Si en général le syndrome est limité dans le temps et dépendant de l'âge, des cas cliniques isolés montrent la possibilité de réapparition du pattern EEG [63], voire des crises épileptiques chez l'adulte ayant des antécédents de POCS [66].

#### Evolution neuropsychologique

Malgré une évolution favorable du point de vue comitial, la caractéristique de ce syndrome est l'acquisition de déficits cognitifs résiduels, avec un pronostic neuropsychologique défavorable. Si après la disparition des crises et du pattern POCS une certaine amélioration des troubles neuropsychologiques peut être constatée chez tous les sujets, pourtant entre 50% [63] et 100% des patients [64] présentent des déficits intellectuels (QI modérément bas) et troubles comportementaux à l'âge adulte.

Les troubles neuropsychologiques les plus fréquents comprennent une démence frontale acquise [67], avec retard mental modéré, désinhibition ou apathie, persévérations; et des troubles langagiers (dyslexie, langage pauvre, paraphasies sémantiques). La prépondérance d'une atteinte ou d'une autre dans le tableau neuropsychologique semble dépendre de la focalisation des anomalies épileptiques sur l'EEG [68]. Comme conséquence, seulement 50% des patients sont capables d'une vie indépendante, pourtant sans pouvoir atteindre un niveau universitaire, alors que l'autre moitié des pa-

tients nécessitera une prise en charge institutionnelle [63].

La sévérité de l'atteinte cognitive globale est proportionnelle à la durée de la persistance du pattern de type POCS [67]. Dans ce contexte, un traitement efficace pourrait réduire la durée du POCS et par cela, réduire l'impact sur la cognition et les séquelles définitives. Le valproate, l'ethosuximide ou, plus récemment le lamotrigine et le topiramate, se sont montrés efficaces dans quelques séries; le traitement par stéroïdes ou la diète cétogène restent en discussion comme moyens thérapeutiques alternatifs.

### L'aphasie épileptique acquise (syndrome de Landau-Kleffner)

Ce syndrome est considéré par beaucoup d'auteurs [69] comme une variante de l'épilepsie associée au pattern POCS. Le tableau clinique est particulier de par l'apparition chez un enfant normal (en parallèle avec des crises épileptiques et d'anomalies EEG bi-temporales et d'un pattern POCS) d'une régression cognitive caractérisée par une dissociation importante entre les performances langagières et le QI non-verbal [70]. Il s'agit d'une aphasie progressive et fluctuante, qui se manifeste principalement comme une agnosie auditive progressive [71] et qui peut évoluer jusqu'à une surdité verbale (incapacité de donner un sens aux paroles entendues, qui perdent leur contenu communicationnel). En général, il n'y a pas de trouble psychiatrique associé, mais des troubles du comportement de type hyperkinésie ont été rapportés chez la moitié des patients [63]. Les crises disparaissent en général dans quelques années et les EEG peuvent se normaliser dans la majorité des cas [72]. Pourtant, les déficits lexicaux évoluent de manière variable: des rémissions spontanées sont décrites, mais avec la possibilité de péjorations ou récurrence après des années [73]. L'aphasie se stabilise dans le temps, voire peut s'améliorer à l'adolescence; pourtant, seulement moins de 20% des patients récupèrent un langage normal et la moitié n'ont pas d'expression orale fonctionnelle (vocabulaire très réduit, avec un langage stéréotypé et sans fonction de communication) [74].

### Conclusions

Les épilepsies associées au pattern de type POCS sont particulières surtout par le fait que le déficit cognitif, qui s'installe pendant la période de persistance des anomalies EEG de sommeil, reste acquis même après la résolution (spontanée ou médicamenteuse) non seulement de la comitialité clinique, mais également de l'électrogénèse pathologique. Dans ce contexte, la classification du syndrome dans les encéphalopathies épileptiques (avec les anomalies épileptiformes qui sont considérés à l'origine du dysfonctionnement cérébral

ultérieur) semble plus que justifiée. Le fait que le tableau neuropsychologique est dépendant de la focalisation des POCS (par exemple la prépondérance temporelle dans l'aphasie acquise) est témoin du rôle des décharges épileptiques dans la genèse des déficits cognitifs. Le traitement précoce et efficace de l'épilepsie pourrait dans certains cas prévenir ou limiter les séquelles neuropsychologiques [75].

### L'épilepsie aux absences myocloniques

#### Revue générale

Ce syndrome, assez rare, a été décrit initialement comme une forme clinique particulière de l'épilepsie-absence de l'enfant, caractérisé par des secousses myocloniques importantes bilatérales et rythmiques, correspondant à des décharges de pointes-ondes à 3 Hz, et accompagnées d'une contraction tonique progressive [76]. Il a été ultérieurement reconnu comme entité à part compte tenu de la prépondérance des absences myocloniques comme seule ou la plus importante forme de crises, et de l'impact défavorable sur la cognition. Les classifications récentes de l'ILAE incluent l'épilepsie aux absences myocloniques dans les syndromes épileptiques généralisés, cryptogéniques ou symptomatiques. Vu la rareté des cas typiques selon la description initiale de Tassinari, les données disponibles actuellement sur l'évolution à long terme proviennent la plupart de l'analyse d'une cohorte de patients du centre St-Paul à Marseille [77].

#### Evolution clinique

Les crises typiques présentes chez l'enfant (30% des absences myocloniques uniquement ; 45% présentent également des crises tonico-cloniques généralisées ; des absences simples ou des états de mal myocloniques sont extrêmement rares) peuvent complètement disparaître dans 37,5% des cas. Cela concerne fréquemment des enfants chez lesquels les absences myocloniques est le seul type de crises, éventuellement associé à des absences typiques. Par contre, chez des patients qui présentent également des crises tonico-cloniques généralisées, le pronostic tend à être très défavorable, avec la persistance des absences myocloniques ou bien l'évolution vers une forme plus sévère, ressemblant au syndrome de Lennox-Gastaut [77].

#### Evolution électrophysiologique

Chez l'enfant, le tracé critique typique est celui des absences : pointes-ondes rythmiques à 3 Hz, bilatérales, synchrones et symétriques. Inter-critique, l'activité fon-

damentale est normale et on peut surprendre des pointes-ondes ou pointes isolées, généralisées dans 1/3 des cas, parfois accompagnées par des anomalies multifocales. Le sommeil active les anomalies paroxystiques.

Chez l'adulte, les tracés peuvent être normalisés chez les patients qui ne présentent plus des crises ; parfois, des anomalies intercritiques isolées peuvent être surprises pendant le sommeil. Dans le groupe de patients avec persistance des crises, le tracé peut présenter des pointes-ondes lentes ou dégradées, voire parfois des crises toniques dans les cas les plus sévères.

## Evolution neuropsychologique

50 à 60% des sujets présentent des anomalies du développement psychomoteur avant l'apparition des absences myocloniques, et ces anomalies sont exacerbées dans la période active de l'épilepsie. La disparition des absences myocloniques peut s'accompagner d'une amélioration des performances cognitives ; pourtant, la plupart des sujets présenteront un retard mental plus ou moins sévère, ainsi que des troubles comportementaux, nécessitant dans la majorité des cas un accompagnement dans la vie de tous les jours.

En résumant, le syndrome des absences myocloniques reste une encéphalopathie épileptique rare, de pronostic plutôt défavorable surtout du point des conséquences cognitives. L'effet du traitement reste peu clair, le même collectif de chercheurs trouvant des résultats contradictoires lors du suivi à long terme. Des études à plus large échelle, vraisemblablement multicentriques vu la rareté des cas, mais suivant rigoureusement les critères diagnostiques du syndrome, sont nécessaires pour connaître en détail l'évolution à long terme.

## Références

1. Engel J. ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Res* 2006; 70(Suppl 1): 55-10
2. Galanopoulou AS, Moshé SL. The epileptic hypothesis: developmentally related arguments based on animal models. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl 7): 37-42
3. Dulac O, Tuxhorn I. Spasmes infantiles et syndrome de West. In : Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds) : *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent*, 4e éd. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2005 : 53-72
4. Rantala H, Putkonen T. Occurrence, outcome and prognostic factors of infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1999; 40: 286-289
5. Riikonen R. A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms. *Neuropediatrics* 1982; 13: 14-23
6. Riikonen R. Long-term outcome of West syndrome: a study of adults with a history of infantile spasms. *Epilepsia* 1996; 37: 367-372
7. Riikonen R. The West syndrome. In: Nikanorova M, Genton P, Sabers A (eds): *Topics in Epilepsy. Long-Term Evolution of Epileptic Encephalopathies*. Paris: John Libbey Eurotext, 2009, 13-28
8. Beaumanoir A, Dravet C. The Lennox-Gastaut syndrome. In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds) : *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescents*. London: John Libbey, 1992, 115-132
9. Jeavons PM, Bower BD, Dimitrakoudi M. Long-term prognosis of 150 cases of "West syndrome". *Epilepsia* 1973; 14: 153-164
10. Hrachovy R, Glaze D, Frost J. A retrospective study of spontaneous remission and long-term outcome in patients with infantile spasms. *Epilepsia* 1991; 32: 212-214
11. Riikonen RS. Favourable prognostic factors with infantile spasms. *Eur J Paediatr Neurol* 2009 ; Apr 10: Epub ahead of print
12. You SJ, Kim HD, Kang HC. Factors influencing the evolution of West Syndrome to Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatr Neurol* 2009; 41: 111-113
13. Hamano SC, Yoshinari S, Higurashi N et al. Developmental outcomes of cryptogenic West syndrome. *J Pediatr* 2007; 150: 295-299
14. Granstörn ML. Prognosis of infantile spasms. In: Jallon P (ed): *Prognosis of Epilepsies*. Paris: John Libbey Eurotext, 2003: 210-220
15. Fukushima K, Inoue Y, Fujiwara T, Yagi K. Long-term follow-up study of West syndrome associated with tuberous sclerosis. *Brain Dev* 2001; 23: 698-704
16. Holmes GL, Lenck-Santini PP. Role of interictal epileptiform abnormalities in cognitive impairment. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 504-515
17. Guzzetta F. Cognitive and behavioural outcome in West syndrome. *Epilepsia* 2006; 47(Suppl 2): 49-52
18. Guzzetta F, Cioni G, Mercuri E et al. Neurodevelopmental evolution of West syndrome: a 2-year prospective study. *Eur J Paediatr Neurol* 2008; 12: 387-397
19. Philippi H, Wohrab G, Bettendorf U et al. Electroencephalographic evolution of hypsarrhythmia: Toward an early treatment. *Epilepsia* 2008; 49: 1859-1864
20. Appleton RE. West syndrome: long-term prognosis and social aspects. *Brain Dev* 2001; 23: 688-691
21. Kivity S, Lerman P, Ariel R, Danziger Y et al. Long-term cognitive outcomes of a cohort of children with cryptogenic infantile spasms treated with high-dose adrenocorticotropic hormone. *Epilepsia* 2004; 45: 255-262
22. Beaumanoir A, Blume W. Le syndrome de Lennox-Gastaut. In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds) : *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent*, 4e éd. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2005 : 125-148
23. Arzimanoglou A. Prognosis of Lennox-Gastaut syndrome. In: Jallon P (ed): *Prognosis of Epilepsies*. Paris: John Libbey Eurotext, 2003; 277-288
24. Arzimanoglou A, French J, Blume WT et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management and trial methodology. *Lancet Neurol* 2009; 8: 82-93
25. Van Rijckevorsel K. Cognitive problems related to epilepsy syndrome especially malignant epilepsies. *Seizures* 2006; 15: 227-234
26. Roger J, Dravet C, Bureau M. The Lennox-Gastaut syndrome. *Cleve Clin J Med* 1989; 56(Suppl 2): S172-S180
27. Roger J, Rémy C, Bureau M et al. Lennox-Gastaut syndrome in the adult. *Rev Neurol* 1987; 143: 401-405
28. Yagi K. Evolution of Lennox-Gastaut syndrome: a long-term longitudinal study. *Epilepsia* 1996; 37(Suppl 3): 48-51
29. Beaumanoir A. Les limites nosologiques du syndrome de Lennox-Gastaut. *Revue EEG Neurophysiol Clin* 1981 ; 11 : 468-473
30. Nikanorova M, Sabers A, Ferlazzo E, Genton P. Lennox-Gastaut syndrome. In: Nikanorova M, Genton P, Sabers A (eds): *Topics in Epilepsy. Long-Term Evolution of Epileptic Encephalopathies*. Paris: John Libbey Eurotext, 2009: 51-78
31. Oguni H, Hayashi K, Osawa M. Long-term prognosis of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1996; 37(Suppl 3) : 44-47

32. Ferlazzo E, Nikanorova M, Italiano D et al. Lennox-Gastaut syndrome in adulthood: clinical and EEG features. 2009, in press
33. Hughes JR, Patil VK. Long-term electro-clinical changes in the Lennox-Gastaut syndrome before, during and after the slow spike-wave pattern. *Clin Electroencephalogr* 2002; 33: 1-7
34. Goldsmith IL, Zupanc ML, Buchhalter JR. Long-term seizure outcome in 74 patients with Lennox-Gastaut syndrome: effects of incorporating MRI head imaging in defining the cryptogenic subgroup. *Epilepsia* 2000; 41: 395-399
35. Ohtsuka Y, Amato R, Mizukawa M, Ohtahara S. Long-term prognosis of the Lennox-Gastaut syndrome. *Japan J Psych Neurol* 1990; 44: 257-264
36. Dravet C, Bureau M, Oguni H et al. L'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (syndrome de Dravet). In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (éds) : *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent, 4e éd.* Montrouge : John Libbey Eurotext, 2005 : 89-114
37. Dravet C. Les épilepsies graves de l'enfant. *La Vie Médicale* 1978; 8: 543-548
38. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B et al. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1327-1332
39. Dravet C, Bureau M, Guerrini R et al. Severe myoclonic epilepsy in infants. In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds): *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. London: John Libbey, 1992: 131-135
40. Miyake S, Tanaka M, Matsui M et al. Mortality patterns of children with epilepsies in a children's medical center. *No To Hattatsu (jap.)* 1991; 23: 329-335
41. Dravet C, Daquin G, Battaglia D. Severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome). In: Nikanorova M, Genton P, Sabers A (eds): *Long-Term Evolution of Epileptic Encephalopathies*. Montrouge: John Libbey Eurotext, 2009: 29-38
42. Dravet C, Daquin G, Villeneuve Vialat D et al. Long-term outcome of severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). 7th European Congress on Epileptology, Helsinki, 2-6 July 2006. *Epilepsia* 2006; 47: 251
43. Jansen FE, Sadleir LG, Harkin LA et al. Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome): recognition and diagnosis in adults. *Neurology* 2006; 67: 2224-2226
44. Casse-Perrot C, Wolf M, Dravet C. Neuropsychological aspects of severe myoclonic epilepsy of infancy. In: Jambaqué I, Lassonde M, Dulac O (eds): *Neuropsychology of Childhood Epilepsy*. New York: Kluwer Academic Plenum Publisher, 2001: 131-140
45. Wolf M, Casse-Perrot C, Dravet C. Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet Syndrome): natural history and neuropsychological findings. *Epilepsia* 2006; 47 (Suppl 2): 45-48
46. Giovanardi-Rossi PR, Santucci M, Gobbi G et al. Long-term follow-up of severe myoclonic epilepsy in infancy. In: Fukuyama Y, Kamoshita S, Ohtsuka C, Susuki I (eds): *Modern Perspectives of Child Neurology*. Tokio: Asahi Daily News, 1991: 205-213
47. Doose H. Myoclonic astatic epilepsy of early childhood. In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds): *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence, 2nd ed.* London: John Libbey, 1992
48. Aicardi J. Myoclonic epilepsies difficult to classify as either Lennox-Gastaut or myoclonic-astatic epilepsy. In: Wallace S (ed): *Epilepsy in Children*. London: Chapman and Hall, 1995: 271-273
49. Dulac O, Kaminska A. Prognosis of myoclonic-astatic epilepsy. In: Jallon P (ed): *Prognosis of Epilepsy*. Montrouge: John Libbey Eurotext, 2003: 231-238
50. Oguni H, Fukuyama Y, Tanaka T et al. Myoclonic astatic epilepsy of early childhood – clinical and EEG analysis of myoclonic-astatic seizures and discussions on the nosology of the syndrome. *Brain Dev* 2001; 23: 757-764
51. Guerrini R, Parmeggiani L, Bonnani P et al. Myoclonic astatic epilepsies. In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds): *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence, 4th ed.* Montrouge: John Libbey Eurotext, 2005: 115-124
52. Kaminska A, Ickowicz A, Plouin B et al. Delineation of cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome and myoclonic astatic epilepsy using multiple correspondence analysis. *Epilepsy Res* 1999; 36: 15-29
53. Kilaru S, Bergqvist AGC. Current treatment of myoclonic astatic epilepsy: clinical experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Epilepsia* 2007; 48: 1703-1707
54. Stephani U. The natural history of myoclonic astatic epilepsy (Doose syndrome) and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2006; 47(Suppl 2): 53-55
55. Filippini M, Boni A, Dazzani G et al. Neuropsychological findings: myoclonic astatic epilepsy and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2006; 47(Suppl 2): 56-59
56. Guerrini R, Aicardi J. Epileptic encephalopathies with myoclonic seizures in infants and children (severe myoclonic epilepsy and myoclonic-astatic epilepsy). *J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 449-461
57. Dalla Bernardina B, Darra F, Fiorini E, Fontana E. Myoclonic astatic epilepsy longitudinal electroclinical study of 25 cases. *Epilepsia* 2005; 46(Suppl 6): 393 : (p1299)
58. Oguni H, Tanaka T, Hayashi K et al. Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. *Neuropediatrics* 2002; 33: 122-132
59. Kieffer-Renaux V, Kaminska A, Dulac O. Cognitive deterioration in Lennox-Gastaut syndrome and Doose epilepsy. In: Jambaqué I, Lassonde M, Dulac O (eds): *Neuropsychology of Childhood Epilepsy*. New York: Kluwer Academic Plenum Publisher, 2001: 185-190
60. Tassinari CA, Terzano G, Cappocchi G et al. Epileptic seizures during sleep in children. In: Penry JK (ed): *Epilepsy. The 8th International Symposium*. New York: Raven Press, 1977: 345-354
61. Morikawa T, Seino M, Watanabe Y et al. Clinical relevance of continuous spike-waves during slow wave sleep. In: Manelis S, Bental E, Loeber JN, Dreifuss FE (eds): *Advances in Epileptology*. New York: Raven Press, 199: 359-363
62. Veggianti P, Beccaria F, Guerrini R et al. Continuous spike-and-wave activity during slow-wave sleep: syndrome or EEG pattern? *Epilepsia* 1999; 40: 1593-1601
63. Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L et al. Etat de mal épileptique pendant le sommeil lent (ESES ou POCs) incluant l'aphasie épileptique acquise (syndrome de Landau-Kleffner). In : Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (éds) : *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent, 4e éd.* Montrouge : John Libbey Eurotext, 2005 : 295-314
64. Guerrini R, Dravet C, Genton P et al. Epileptic negative myoclonus. *Neurology* 1993; 43: 1078
65. Morikawa T, Seino M, Watanabe M. Long-term outcome of ESES syndrome. In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T et al. (eds): *Continuous Spikes and Waves during Slow Sleep. Electrical Status Epilepticus during Slow Sleep*. London: John Libbey, 1995: 27-36
66. Bensalem-Owen MK, Fakhoury TA. Continuous spikes and waves during slow sleep in an adult. *Epilepsy Behav* 2008; 12: 49-491
67. Veggianti P, Termine C, Granocchio E et al. Long-term neuropsychological follow-up and nosological considerations in five patients with continuous spikes and waves during slow sleep. *Epileptic Disord* 2002; 4: 243-249
68. Praline J, Hommet C, Barthez MA et al. Outcome at adulthood of the continuous spike-waves during slow sleep and Landau-Kleffner syndromes. *Epilepsia* 2003; 44: 1434-1440

69. Tassinari CA. The problems of "continuous spikes and waves during slow sleep" or "electrical status epilepticus during slow sleep" today. In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T et al. (eds): *Continuous Spikes and Waves during Slow Sleep. Electrical Status Epilepticus during Slow Sleep*. London: John Libbey, 1995: 251-255
70. Morell F. Electrophysiology of ESES in Landau-Kleffner syndrome. In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T et al. (eds): *Continuous Spikes and Waves during Slow Sleep. Electrical Status Epilepticus during Slow Sleep*. London: John Libbey, 1995: 77-90
71. Deonna T, Roulet E. Acquired epileptic aphasia (AEA): definition of the syndrome and current problems. In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T et al. (eds): *Continuous Spikes and Waves during Slow Sleep. Electrical Status Epilepticus during Slow Sleep*. London: John Libbey, 1995: 37-45
72. Duran MHC, Guimaraes CA, Medeiros LL, Guerreiro MM. Landau-Kleffner syndrome: long-term follow-up. *Brain Dev* 2009; 31: 58-63
73. Dugas M, Gérard CL, Franc S, Lescendreux M. Late-onset acquired epileptic aphasia. In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T et al. (eds): *Continuous Spikes and Waves during Slow Sleep. Electrical Status Epilepticus during Slow Sleep*. London: John Libbey, 1995: 143-147
74. Mantovani JF, Landau WM. Acquired aphasia with convulsive disorder: course and prognosis. *Neurology* 1980; 30: 524-529
75. Besag FMC. Cognitive and behavioural outcomes of epileptic syndromes: implications for education and clinical practice. *Epilepsia* 2006; 47(Suppl 2): 119-125
76. Bureau M, Tassinari CA. Le syndrome des absences myocloniques. In : Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (éds) : *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent, 4e éd.* Montrouge : John Libbey Eurotext, 2005 : 337-344
77. Bureau M, Tassinari CA. Epilepsy with myoclonic absences. *Brain Dev* 2005; 27: 178-184

**Adresse de correspondance:**

**Giovanni B. Foletti , MD**  
 Institution de Lavigny  
 Route du Vignoble  
 CH-1175 Lavigny  
 Tél. 0041 21 8214646  
 Fax 0041 21 8214650  
 gfoletti@ilavigny.ch