

# Le syndrome de Landau-Kleffner : conséquences sur le langage

Patrick Van Bogaert

Unité de Neuropédiatrie et de Neurochirurgie de l'enfant, CHU d'Angers, et Laboratoire Angevin de Recherche en Ingénierie des Systèmes (LARIS), Université d'Angers, 49000 Angers



## Définition

Le syndrome de Landau-Kleffner (SLK) est un syndrome épileptique de l'enfant, synonyme de l'aphasie épileptique acquise, reconnu par la ligue internationale contre l'épilepsie (ILAE) depuis 1989 [1]. Ce syndrome a été décrit pour la première fois en 1957 par Landau et Kleffner chez 6 enfants au développement langagier normal qui devinrent aphasique après la survenue de crises d'épilepsie qualifiées de subtiles, c'est-à-dire non convulsives et de brève durée [2]. Par la suite, le type d'aphasie a été caractérisé comme étant une agnosie auditivo-verbale, c'est à dire une impossibilité de donner une signification aux phonèmes, ou même une agnosie auditive complète donnant l'impression que ces enfants étaient devenus sourds, et conduisant donc à un déficit langagier sévère, tant expressif que réceptif [3]. D'autres observations montrèrent que l'aphasie pouvait être moins sévère, et que la régression du langage pouvait survenir en l'absence de toute crise d'épilepsie cliniquement détectable [4-7].

Dans le papier original de Landau et Kleffner, les patients avaient à l'électroencéphalogramme (EEG) des décharges épileptiformes bilatérales prédominant sur les régions temporales [2]. Les anomalies EEG du SLK ont été par la suite détaillées dans de nombreuses publications. Aicardi précisait en 1986 que les anomalies EEG sont présentes, par définition, dans tous les cas, mais peuvent être très variables d'un enregistrement à l'autre : les patients ont des décharges épileptiformes intercritiques (DEI) qui sont généralement multifocales, bilatérales, avec une prédominance dans les régions temporales et pariétales [8]. Cette opinion a été reprise dans d'autres articles de revue [6, 9, 10]. Le sommeil lent active classiquement les DEI dans le SLK. Un aspect de pointe-ondes continues pendant le sommeil lent (POCS), encore appelé état de mal électrique du sommeil, défini comme des pointe-ondes diffuses occupant au moins 85% du temps de sommeil lent [6], a été retrouvé chez tous les patients de certaines séries [4, 11-13]. Cependant, dans une série de 25 patients SLK, l'aspect de POCS n'a été retrouvé que chez 9 patients [14], suggérant que les POCS ne sont pas obligatoires pour poser un diagnostic de SLK. Dans une étude longitudinale de 7 patients SLK, Massa et coll. ont montré qu'au début de l'épilepsie et avant la régression du langage, les patients avaient des DEI bilatérales synchrones occupant de 30 à 90% du temps de sommeil lent [15]. Par la suite, tous les patients ont développé des POCS avec toutefois des fluctuations importantes d'un EEG à l'autre. Ces auteurs concluent que le SLK peut être suspecté avant l'apparition des déficits du langage en cas d'activation importante et de diffusion des DEI au cours du sommeil [15].

Dans la toute nouvelle version de la classification des syndromes épileptiques de l'enfant, le SLK est reconnu comme un sous-type d'encéphalopathie épileptique avec activation des

pointes-ondes par le sommeil, associant 1° une régression survenant entre 2 et 12 ans et touchant principalement le langage sous la forme d'une agnosie auditive acquise, et 2° des DEI à l'EEG, fortement activées par le sommeil lent avec tendance à la diffusion de anomalies à l'ensemble du scalp [16]. Ces encéphalopathies épileptiques avec activation des pointes-ondes par le sommeil sont relativement rares, représentant environ 0,5% des cas d'épilepsie adressés à des centres tertiaires [16].

## Étiologie

Le SLK est de cause inconnue chez la plupart des patients. En particulier, l'IRM cérébrale est normale dans les cas typiques. En 2013, trois études parallèles ont identifié un variant pathogène du gène GRIN2A, hérité ou survenu de novo, codant pour une sous-unité du récepteur au glutamate de type N-méthyl-D-aspartate (NMDA), chez 9 à 20% des patients atteints d'une encéphalopathie épileptique avec activation des pointes-ondes par le sommeil, incluant le SLK [17-19]. Cependant, des variants pathogènes de ce gène ont également été identifiés chez des patients souffrant d'une épilepsie moins sévère, sans régression du langage (épilepsie de l'enfant à pointes centro-temporales), dans des familles où les membres atteints présentaient un trouble du développement de la parole de type dysarthrie et dyspraxie de la parole [20], ou encore chez des enfants avec encéphalopathie épileptique avec activation des pointes-ondes par le sommeil et régression purement expressive de la parole, de type syndrome operculaire épileptique acquis [21]. Le phénotype SLK n'est donc absolument pas spécifique du variant GRIN2A.

## Physiopathologie de l'agnosie auditive

Celle-ci reste mal élucidée. L'agnosie auditive résulte d'un dysfonctionnement bilatéral des aires corticales auditives primaires des régions temporales externes. Dans le SLK, l'hypothèse généralement retenue est que ce dysfonctionnement est d'origine épileptique. Cette hypothèse rend compte de l'absence de lésion structurelle des aires auditives primaires en IRM, et de l'amélioration clinique suite à un traitement antiépileptique efficace, avec récupération de l'aphasie d'autant meilleure que la durée du dysfonctionnement épileptique de type POCS est courte [12]. Cette hypothèse est également soutenue par des études en imagerie fonctionnelle cérébrale réalisées en tomographie par émissions de positrons (TEP) avec le traceur 18F-fluorodeoxyglucose (FDG), montrant chez certains patients un hypermétabolisme pour le glucose dans les régions temporales, à mettre en lien avec l'activité épileptique intense dans ces régions pendant le sommeil, évoluant vers une normalisation après guérison de l'épilepsie suite au traitement médicamenteux [22-26]. Cependant, la physiopathologie de la régression langagière est probablement plus complexe. En effet, des cas typiques de SLK ont été rapportés, dont l'EEG de sommeil initial, réalisé après l'installation de l'aphasie, ne montrait aucune décharge épileptique [25]. De plus, l'amélioration clinique n'est pas toujours immédiate et est même souvent décalée par rapport à l'amélioration de l'EEG. Enfin, les anomalies métaboliques pour le glucose sont

inconstantes en TEP [25]. Pour expliquer cela, on peut avancer la grande fluctuation des anomalies EEG d'un jour à l'autre chez ces patients, ce qui doit inciter le clinicien à contrôler l'EEG de sommeil si le tableau clinique est typique et que l'EEG de sommeil est normal ou montre des anomalies mineures. Certains auteurs ont également avancé l'hypothèse d'une atteinte cérébrale de type inflammatoire sur la base de la mise en évidence d'anticorps contre la myéline [27] ou d'anomalies dans le dosage des cytokines sériques [28], ainsi que d'une réponse de certains patients à des cures d'immunoglobulines [29]. Cette réponse aux immunoglobulines n'a cependant pas été confirmée dans d'autres séries [30].

## Traitement

Le traitement médicamenteux du SLK est un traitement antiépileptique qui a pour but de diminuer l'abondance et la diffusion des décharges épileptiques activées par le sommeil [31]. Différents traitements sont potentiellement efficaces : les médicaments antiépileptiques conventionnels (en particulier le lévétiracetam, l'éthosuximide et le sultiame), les benzodiazépines, et les corticostéroïdes [32]. Aucune étude randomisée n'a comparé ces différents traitements, mais une méta-analyse suggère que les corticoïdes sont les molécules les plus efficaces, suivies des benzodiazépines [33]. En conséquence, lorsque l'agnosie auditive est sévère et d'installation rapide, les corticostéroïdes peuvent être considérés en première intention [31]. Différents schémas de corticostéroïdes existent. Celui classiquement utilisé en France est l'hydrocortisone en commençant à la dose de 5 mg/kg/j [34]. Parmi les approches non médicamenteuses, le régime cétogène est généralement décevant [32]. Certains patients ont montré une amélioration du langage suite à une intervention neurochirurgicale appelée « transections sous-piales » réalisée dans les régions temporales externes incluant l'aire de Wernicke, mais il est difficile de savoir si cette amélioration est liée à la chirurgie ou à l'histoire naturelle de la maladie [35].

La rééducation orthophonique est également très importante et des approches non verbales telles que pratiquées chez les enfants sourds sont à privilégier lorsque la récupération clinique est lente [36].

## Évolution à long terme

Le SLK évolue vers une rémission avec l'âge avec disparition des décharges épileptiques activées par le sommeil lent attendue à l'âge adulte. Sur le plan clinique, les séquelles langagières à long terme sont fréquentes, et seront d'autant plus marquées que la régression initiale du langage a été sévère et que la durée des pointe-ondes continues du sommeil a été longue [12, 37]. Le déficit de mémoire à court terme sur le matériel verbal est particulièrement fréquent [12], et une étude en imagerie fonctionnelle cérébrale réalisée chez des adultes en rémission a montré que ce déficit était associé à un défaut persistant d'activation des régions temporales supérieures [38].

### Résumé

Le syndrome de Landau-Kleffner fait partie des encéphalopathies épileptiques avec activation des pointes-ondes par le sommeil de l'enfant, et associe un trouble du langage acquis expressif et réceptif, de type agnosie phonologique, et des anomalies épileptiques fortement activées par le sommeil à l'EEG. Son étiologie est inconnue dans la plupart des cas. Certains cas sont liés à un variant pathogène du gène GRIN2A. Il est admis que les anomalies épileptiques activées par le sommeil jouent un rôle direct dans la physiopathologie de l'agnosie auditive. Ceci est notamment supporté par des études en imagerie fonctionnelle cérébrale. Dès lors, le traitement doit avoir pour objectif de diminuer l'abondance et la diffusion de ces décharges épileptiques. Bien qu'il n'y ait pas d'étude comparant directement les différents traitements antiépileptiques, les corticostéroïdes sont réputés les plus efficaces, suivis des benzodiazépines puis des antiépileptiques conventionnels (en particulier le lévétiracétam, l'éthosuximide et le sultiame). La rééducation orthophonique a également toute sa place dans la prise en charge. Les approches non verbales doivent être privilégiées lorsque la récupération de l'agnosie auditive est absente ou lente. La maladie évolue vers une rémission avec l'âge. De nombreux patients gardent cependant des séquelles cognitives et langagières à long terme, concernant notamment la mémoire à court terme sur matériel verbal.

## Bibliographie

- [1] Commission. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989;30(4):389-99.
- [2] Landau WM, Kleffner FR. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology*. 1957;7(8):523-30.
- [3] Rapin I, Mattis S, Rowan AJ, Golden GG. Verbal auditory agnosia in children. *Dev Med Child Neurol*. 1977;19(2):197-207.
- [4] Paquier PF, Van Dongen HR, Loonen CB. The Landau-Kleffner syndrome or 'acquired aphasia with convulsive disorder'. Long-term follow-up of six children and a review of the recent literature. *Arch Neurol*. 1992;49(4):354-9.
- [5] Soprano AM, Garcia EF, Caraballo R, Fejerman N. Acquired epileptic aphasia: neuropsychologic follow-up of 12 patients. *Pediatr Neurol*. 1994;11(3):230-5.
- [6] Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L, Billard C, Bureau M. Etat de mal électrique épileptique pendant le sommeil lent (ESES ou POCS) incluant l'aphasie épileptique acquise (syndrome de Landau-Kleffner). In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent*. 3<sup>rd</sup> ed. Eastleigh: John Libbey; 2002. p. 265-83.
- [7] Deonna TW. Acquired epileptiform aphasia in children (Landau-Kleffner syndrome). *J Clin Neurophysiol*. 1991;8(3):288-98.
- [8] Aicardi J. Epilepsy in children. New York: Raven Press; 1986.
- [9] Galanopoulou AS, Bojko A, Lado F, Moshe SL. The spectrum of neuropsychiatric abnormalities associated with electrical status epilepticus in sleep. *Brain Dev*. 2000;22(5):279-95.
- [10] Deonna T, Roulet-Perez E. Early-onset acquired epileptic aphasia (Landau-Kleffner syndrome, LKS) and regressive autistic disorders with epileptic EEG abnormalities: the continuing debate. *Brain Dev*. 2010;32(9):746-52.
- [11] Dulac O, Billard C, Arthuis M. Electroclinical and developmental aspects of epilepsy in the aphasia-epilepsy syndrome. *Arch Fr Pediatr*. 1983;40(4):299-308.
- [12] Robinson RO, Baird G, Robinson G, Simonoff E. Landau-Kleffner syndrome: course and correlates with outcome. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43(4):243-7.
- [13] Hirsch E, Marescaux C, Maquet P, Metz-Lutz MN, Kiesmann M, Salmon E, et al. Landau-Kleffner syndrome: a clinical and EEG study of five cases. *Epilepsia*. 1990;31(6):756-67.
- [14] McVicar KA, Ballaban-Gil K, Rapin I, Moshe SL, Shinnar S. Epileptiform EEG abnormalities in children with language regression. *Neurology*. 2005;65(1):129-31.
- [15] Massa R, de Saint-Martin A, Hirsch E, Marescaux C, Motte J, Seegmuller C, et al. Landau-Kleffner syndrome: sleep EEG characteristics at onset. *Neurophysiol Clin*. 2000;111 Suppl 2:S87-93.
- [16] Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P, et al. International League Against

- Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1398-442.
- [17] Lemke JR, Lal D, Reinthaler EM, Steiner I, Nothnagel M, Alber M, *et al.* Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. *Nat Genet*. 2013;45(9):1067-72.
- [18] Lesca G, Rudolf G, Bruneau N, Lozovaya N, Labalme A, Boutry-Kryza N, *et al.* GRIN2A mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood focal epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction. *Nat Genet*. 2013;45(9):1061-6.
- [19] Carvill GL, Regan BM, Yendle SC, O’Roak BJ, Lozovaya N, Bruneau N, *et al.* GRIN2A mutations cause epilepsy-aphasia spectrum disorders. *Nat Genet*. 2013;45(9):1073-6.
- [20] Turner SJ, Mayes AK, Verhoeven A, Mandelstam SA, Morgan AT, Scheffer IE. GRIN2A: an aptly named gene for speech dysfunction. *Neurology*. 2015;84(6):586-93.
- [21] Sculier C, Tilmant AS, De Tiege X, Giurgea S, Paquier P, Rudolf G, *et al.* Acquired epileptic opercular syndrome related to a heterozygous deleterious substitution in GRIN2A. *Epileptic Disord*. 2017;19(3):345-50.
- [22] De Tiege X, Goldman S, Laureys S, Verheulpen D, Chiron C, Wetzburger C, *et al.* Regional cerebral glucose metabolism in epilepsies with continuous spikes and waves during sleep. *Neurology*. 2004;63(5):853-7.
- [23] De Tiege X, Ligot N, Goldman S, Poznanski N, de Saint Martin A, Van Bogaert P. Metabolic evidence for remote inhibition in epilepsies with continuous spike-waves during sleep. *Neuroimage*. 2008;40(2):802-10.
- [24] De Tiege X, Trotta N, Op de Beeck M, Bourguignon M, Marty B, Wens V, *et al.* Neurophysiological activity underlying altered brain metabolism in epileptic encephalopathies with CSWS. *Epilepsy Res*. 2013.
- [25] Van Bogaert P, King MD, Paquier P, Wetzburger C, Labasse C, Dubru JM, *et al.* Acquired auditory agnosia in childhood and normal sleep electroencephalography subsequently diagnosed as Landau-Kleffner syndrome: a report of three cases. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(6):575-9.
- [26] Maquet P, Hirsch E, Metz Lutz MN, Motte J, Dive D, Marescaux C, *et al.* Regional cerebral glucose metabolism in children with deterioration of one or more cognitive functions and continuous spike-and-wave discharges during sleep. *Brain*. 1995;118(Pt 6):1497-520.
- [27] Nevsimalova S, Tauberova A, Doutlik S, Kucera V, Dlouha O. A role of autoimmunity in the etiopathogenesis of Landau-Kleffner syndrome? *Brain Dev*. 1992;14(5):342-5.
- [28] van den Munckhof B, de Vries EE, Braun KP, Boss HM, Willemsen MA, van Royen-Kerkhof A, *et al.* Serum inflammatory mediators correlate with disease activity in electrical status epilepticus in sleep (ESES) syndrome. *Epilepsia*. 2016;57(2):e45-50.
- [29] Mikati MA, Saab R, Fayad MN, Choueiri RN. Efficacy of intravenous immunoglobulin in Landau-Kleffner syndrome. *Pediatr Neurol*. 2002;26(4):298-300.
- [30] Arts WF, Aarsen FK, Scheltens-de Boer M, Catsman-Berrevoets CE. Landau-Kleffner syndrome and CSWS syndrome: treatment with intravenous immunoglobulins. *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 7:55-8.
- [31] Van Bogaert P. Epileptic encephalopathy with continuous spike-waves during slow-wave sleep including Landau-Kleffner syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2013;111:635-40.
- [32] Lagae L. Rational treatment options with AEDs and ketogenic diet in Landau-Kleffner syndrome: still waiting after all these years. *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 7:59-62.
- [33] van den Munckhof B, van Dee V, Sagi L, Caraballo RH, Veggiotti P, Liukkonen E, *et al.* Treatment of electrical status epilepticus in sleep: A pooled analysis of 575 cases. *Epilepsia*. 2015;56(11):1738-46.
- [34] Buzatu M, Bulteau C, Altuzarra C, Dulac O, Van Bogaert P. Corticosteroids as treatment of epileptic syndromes with continuous spike-waves during slow-wave sleep. *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 7:68-72.
- [35] Cross JH, Neville BG. The surgical treatment of Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 7:63-7.
- [36] Deonna T, Prelaz-Girod AC, Mayor-Dubois C, Roulet-Perez E. Sign language in Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 7:77-82.
- [37] Seegmuller C, Deonna T, Dubois CM, Valenti-Hirsch MP, Hirsch E, Metz-Lutz MN, *et al.* Long-term outcome after cognitive and behavioral regression in nonlesional epilepsy with continuous spike-waves during slow-wave sleep. *Epilepsia*. 2012;53(6):1067-76.
- [38] Majerus S, Laureys S, Collette F, Del Fiore G, Degueldre C, Luxen A, *et al.* Phonological short-term memory networks following recovery from Landau and Kleffner syndrome. *Hum Brain Mapp*. 2003;19(3):133-