



HAL
open science

**Spasmes infantiles : comparaison de deux cohortes
rétrospectives prises en charge à 40 ans d'intervalle à
Nancy**
Gaëlle Véxiau

► **To cite this version:**

Gaëlle Véxiau. Spasmes infantiles : comparaison de deux cohortes rétrospectives prises en charge à 40 ans d'intervalle à Nancy. Sciences du Vivant [q-bio]. 2013. hal-01732912

HAL Id: hal-01732912

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732912>

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

pour l'obtention du grade de

Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Gaëlle VEXIAU,
Née le 31 Mai 1983, Paris

Le 17 Octobre 2013

Spasmes Infantiles : Comparaison de deux cohortes rétrospectives prises en charge à 40 ans d'intervalle à Nancy

Examineurs de la thèse

Monsieur Emmanuel RAFFO	Professeur	Président
Monsieur Pierre OLIVIER	Professeur	Juge
Monsieur Cyril SCHWEITZER	Professeur	Juge
Monsieur Antoine BOURRILLON	Professeur émérite	Juge
Madame Dominique STESCHENKO	Médecin des hôpitaux	Juge
Madame Catherine BARONDIOT	Médecin des hôpitaux	Juge

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine : **Professeur Henry COUDANE**

Vice-Doyen « Pédagogie » : **Mme la Professeure Karine ANGIOI**

Vice-Doyen Mission « Sillon lorrain » : **Mme la Professeure Annick BARBAUD**

Vice-Doyen Mission « Finances » : **Professeur Marc BRAUN**

Asseseurs :

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUÉL
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
• « <i>DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques</i> »	
• « <i>DES Spécialité Médecine Générale</i> »	Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Commission de Prospective Universitaire :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Universitarisation des études paramédicales et gestion des mono-appartenants :	M. Christophe NEMOS
- Vie Étudiante :	Docteur Stéphane ZUILY
- Vie Facultaire :	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Étudiants :	M. Xavier LEMARIE

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick
NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET -

Daniel BURNEL

Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE
Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX
Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET
Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES –
Marie-Claire LAXENAIRE
Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ –
Michel MANCIAUX
Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET
Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET
Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT
Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER –
Gilbert THIBAUT
Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET
Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL
Professeur Michel BOULANGE - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE
Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeure Michèle KESSLER
Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON
Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Hubert
UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur
Michel WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René
ANXIONNAT

**44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET
NUTRITION**

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER - Professeure Marie-Christine BENE

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT
Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien
GIBOT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE
Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteure Aude MARCHAL

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ère} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

40^{ème} Section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE
Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto
(JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure

d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

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

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

A notre Directeur de thèse et Président du jury,

Le Professeur Emmanuel RAFFO

Professeur de Pédiatrie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en présidant et en dirigeant cette thèse.

Nous vous sommes reconnaissante de l'intérêt que vous avez su porter à notre internat tout au long de ces années.

Vous nous avez offert beaucoup d'opportunités, nous vous en remercions.

Nous avons beaucoup appris à vos côtés toujours dans la bonne humeur, nous garderons le souvenir de certains fous rires en consultation.

Nous sommes très heureuse de rejoindre votre équipe au mois de Novembre.

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

A notre juge,

Monsieur le Professeur Pierre OLIVIER

Professeur de Médecine Nucléaire

Nous vous remercions chaleureusement d'accepter aujourd'hui de juger notre thèse.

Nous avons beaucoup apprécié les heures passées à vos côtés à discuter de cette si jolie médecine et de ses protagonistes. Vous nous avez conforté dans nos choix.

Veillez trouver ici l'expression de tout notre respect et de notre amitié.

A notre juge,

Monsieur le Professeur Antoine Bourrillon

Professeur de Pédiatrie

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous vous remercions sincèrement de l'intérêt que vous avez su porter à notre internat et ce avant même notre premier jour d'interne.

Nous vous remercions de l'amitié que vous avez su nous témoigner tout au long de ces années. Vous avez su orienter nos choix de carrière tout en restant toujours si discret.

Nous avons toujours apprécié votre disponibilité.

Nous n'aurons de cesse de nous répéter vos enseignements, la clinique, la clinique avant tout...

Vous faites partie des étoiles de la Pédiatrie... Votre excellence, votre savoir et votre humilité sont reconnus par tous.

Encore une fois, nous vous témoignons ici notre plus grand respect (même « si en amitié les mercis et le respect n'ont pas leur place... »)

A notre juge,

Au Professeur Cyril Schweitzer

Professeur de Pédiatrie

Nous vous remercions sincèrement d'accepter de juger notre travail de thèse.

Nous avons beaucoup apprécié travailler avec vous au cours de nos années d'internat. Nous sommes très heureuse de rejoindre le service dans lequel vous exercez et de prendre part aux fonctions universitaires à vos côtés.

Veillez trouver par ce travail tout notre respect et notre sincère gratitude.

A notre juge,

Madame le Docteur Dominique Steschenko,

Nous vous remercions d'accepter de juger notre thèse. Nous avons beaucoup apprécié travailler à vos côtés toutes ces années et sommes ravie de rejoindre votre équipe pour deux ans.

Nous avons hâte de travailler à nouveau avec vous et de retrouver ces petites pauses thés à vos côtés.

Vous avez été pour nous un soutien à la fois sur le plan professionnel mais surtout personnel, nous vous en remercions.

Vous êtes notre « maman » de neuropédiatrie, toujours là pour nous rassurer...

Veillez trouver ici l'expression de notre plus sincère amitié.

A notre juge,

Madame le Docteur Catherine Barondiot,

Nous vous remercions sincèrement d'accepter de juger notre travail aujourd'hui. Nous avons beaucoup appris en travaillant avec vous et ce toujours dans la bonne humeur et avec le sourire.

Nous sommes très heureuse de vous retrouver dans quelques semaines et de travailler à vos côtés.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

A mes maîtres,

De la Pitié Salpêtrière,

J'ai adoré vos enseignements.

A Nancy,

Les chefs de Metz et Thionville

A Monsieur Monin,

Merci de m'avoir encouragée dans mes premiers pas d'interne.

Aux chefs du premier et du deuxième étage de l'hôpital d'enfants, merci de vos enseignements.

Aux chefs de Médecine Nucléaire,

A Pierre-Yves Marie, merci d'avoir supporté mon caractère, mes remarques et autres pendant un an...

Aux chefs de la maternité, Monsieur Hascoët, Isabelle, Maher, Jean-Marc, Rachel, vous m'avez fait aimer la néonatalogie et même douter...

Et à Paris, Madame Boespflug, Hélène Ogier, Stéphane Auvin, David, Samia, Adina et Nuria. Vous m'avez permis d'apprendre beaucoup. J'ai adoré ce stage à vos côtés.

A toutes les infirmières qui m'ont appris de Metz à Robert Debré, entre autres, Nanou, Marielle, Sylvie, ..., Eve, Aurélie, les Anne..., Aude, Séverine, Lucie, Sandrine, Nadège, Anne, Marion, Caro... les filles vous avez été TOP !!

Un grand merci à tous ceux qui m'entourent,

A mes parents,

Merci pour votre amour inconditionnel. Merci de m'avoir transmis votre passion, votre amour et votre engagement pour ce magnifique métier. Je suis terriblement fière de vous. J'espère faire aussi bien que vous, dans mon métier et ma vie de famille, vous êtes mon modèle, je vous aime.

A ma Maman, j'espère être aussi forte et courageuse que toi... Merci pour ton soutien sans faille à toutes les étapes clés de ma vie... Je t'aime.

A mon Papa, je me suis permis de fouiller dans tes affaires et de t'emprunter quelques ouvrages des années 70... Histoire de comprendre comment on voyait la médecine à ton époque... Merci d'avoir ainsi participé à ma thèse jusqu'au bout... Tu me manques terriblement. Je t'aime.

A mes sœurs,

Les filles, je suis très fière de vous, vous avez su être là pour me soutenir durant ces longues années. Merci d'avoir supporté mon caractère et mes sautes d'humeur ces derniers temps. Sur un plan purement technique, merci de votre aide... L'amour fraternel prend tout son sens avec vous...

A Claire,

Ma potine, continue tout droit sans te retourner...

A Jul,

N'hésite pas à me demander conseil, une « maman Gaëlle » c'est fait pour ça... et ce même si tu te débrouilles très bien...

A Julien mon (beau) frère,

Un nouveau copain qui aime le vélo et la photo... arrive...

A Arthur mon neveu,

Merci pour la bouffée d'oxygène que tu nous apportes tous les jours...

A Wandrille,

Une certaine évidence...

Merci d'avoir enchanté et adouci ma vie. Merci de m'avoir encouragé tous les jours, de m'avoir supporté aux moments où j'étais tout sauf agréable...

Merci pour les sessions « thèse » villervilloises qui auront tant fait parler d'elles...

Il ne faut jamais rien regretter... Avec tout mon amour.

A Micheline, ma marraine,

Merci d'avoir toujours cru en moi...

A ma famille,

A mes grands-parents, encore un médecin dans la famille!

A mes cousins, cousines, oncles et tantes

Et tout particulièrement aux Doignon, à Christelle, Jean-Baptiste, Thomas, Clément, Lucie et Rémi,

Merci de m'avoir encouragée toutes ces années et de m'avoir permis d'exercer mes talents...

A Jérémie et Alizée, « parce qu'il n'y a pas de mal... »

A mes amis, des plus anciens aux plus récents

A Camille, depuis le lycée les années ont passé, tu es toujours là...

A Sophie, merci ma Sophie pour ton soutien toutes ces années.

A mes amies de P1, que de souvenirs... de soirées greluches

Ma Clairette, que ferais-je sans toi ? Tous ces bons moments partagés... Je remercie aussi tout particulièrement ton Julien pour ses conseils avisés... Et j'ai vraiment hâte de rencontrer Junior !!

Ma petite Astrid, merci pour ton amitié fidèle, que la distance n'entame pas... Merci pour tous ces bons petits plats concoctés pour nos soirées ... Et merci d'avoir supporté plus de 10 fois par jour « Jealous Guy » pendant une semaine de vacances...

Ma Fredouille, je te retrouve comme si je t'avais quitté la veille, ma maman m'a toujours dit que c'était comme ça qu'on reconnaissait les vraies amies...

Ma petite Amandine, Ben ou (Hans ?) et maintenant Maïa, que de chemin parcouru...

A mes amis de fac,

A Clo et Jérôme, toujours là quand il faut...

A ma ptite Milie, que de souvenirs et de lits partagés depuis la rue Jenner jusqu'à Marseille...

A Lucie, merci pour toutes ces petites histoires qui font ce que tu es et qui me font toujours rire...

A Ginger, merci mon poulet pour toutes ces vacances partagées, à refaire d'urgence...

A Cécilou, merci pour ta bonne humeur constante et pour ton soutien ces derniers temps...

A tous les autres, Caro et Jo, Rahif, Amir, Hiro...

A ma famille Nancéenne,

A Marjo, Merci ma belle. Tu as su être là pour moi dans les meilleurs comme dans les pires moments. Ton amitié m'est très chère. N'oublie pas ceci est un test ! Merci pour ton aide...

A Romina, la distance n'y fait rien... Ma petite niçoise, merci

A Jean, merci mon petit Jean ou devrais-je dire Michel G... C'est le Nord !!!!.

A Marie Reitter, j'ai hâte de redevenir ta voisine et partager de bonnes soirées à tes côtés.

A Marie Rohr, courage ma belle, demain c'est ton tour !

A Anne-Laure, une jolie amitié née à Thionville, comme quoi...

A Emilie, Bat et Louise, hâte de vous retrouver...

Aux autres amis de Nancy,

A Amélie S, car grâce à toi je ne serai pas « lonely... i am so lonely... » pour mon clinicat. Heureuse de poursuivre cette aventure avec toi !

A Caro, merci pour tes petits dépannages I Phone et autres...

A mes copines de double promo, Marion, Emeline, Hélène L., Amélie G., Ombeline, Laetitia, Hélène R., Laurianne, Emily, Julie, Audrey ...

A mes cointernes nancéens, Amélie G., Emilie M., Claire, Emeline, Marion, Calina, Ombeline, Emily, Sébastien, Caro

A mes cointernes parisiennes, Virginie, Adèle et Marie,

J'ai adoré ces six mois à vos côtés, parfois un peu galère mais quel soutien ! Un merci tout particulier à Romain et Raphaël pour leur sauvetage de dernière minute !!

A tous ceux rencontrés lors de mon année recherche,

En Médecine Nucléaire,

A Erwan, merci d'être venue me sauver à plusieurs reprises lorsqu'il fallait s'occuper des rats...

A Antoine et Oliv', merci de m'avoir acceptée dans votre duo...

A Grégoire, merci pour tes relectures attentives...

A Elo, une super petite maman

A Laetitia, ma copine !!

Au NancyloTEP, Fatiha, Carole, Véro... Pour les excellents moments passés à vos côtés...

A l'équipe des Juniors de Pédiatrie, que j'ai eu la chance de cotoyer, les moments passés à vos côtés m'ont enrichis.

Merci à tous les petits nouveaux de pédiatrie, qui m'appelle leur « maman » de promo...

Attention, maintenant je vais être la chef !!

TABLE DES MATIERES

SERMENT	11
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	25
LISTE DES ABRÉVIATIONS	26
INTRODUCTION	27
1. Historique	27
2. Epidémiologie.....	27
3. Triade électro-clinique.....	28
4. Aspects électro-encéphalographiques.....	28
5. Imagerie	29
6. Etiologies	30
a. Les syndromes neuro-cutanés.....	31
b. Les malformations cérébrales.....	31
c. L'anoxo-ischémie périnatale	32
d. Les erreurs innées du métabolisme	32
e. Les causes génétiques.....	33
f. Les causes infectieuses et traumatiques.....	33
7. Traitements	34
a. Les corticoïdes.....	34
b. Le Vigabatrin.....	35
c. L'Acide valproïque.....	36
d. Le Topiramate	37
e. Nouvelles molécules anti-épileptiques	37
f. Régime cétogène.....	38
g. Les chirurgies de l'épilepsie.....	40
h. Autres thérapeutiques proposées sans effet démontré.....	41
i. Thérapeutiques aggravantes	42
8. Pronostic et évolution	42
a. Pronostic cognitif à long terme.....	42
b. Pronostic en fonction du traitement utilisé.....	43
c. Pronostic du point de vue de l'épilepsie.....	43
d. Facteurs pronostics	43
9. Evolution des techniques en 40 ans.....	44

MATERIEL ET METHODES.....	47
1. Recueil des données.....	47
2. Analyse des résultats.....	48
RESULTATS	49
1. Caractéristiques de la population.....	49
a. Données de naissance	49
b. Retard au diagnostic	49
2. Développement psychomoteur antérieur	49
3. Données électro-encéphalographiques	50
4. Anomalies métaboliques et génétiques.....	50
5. Anomalie à l'imagerie cérébrale.....	51
6. Etiologies	52
7. Différentes thérapeutiques employées.....	53
8. Efficacité des thérapeutiques employées	55
a. En 1973.....	55
b. En 2013.....	56
9. Développement d'une épilepsie ultérieure	57
10. Développement psychomoteur à terme	58
11. Recul du suivi	59
DISCUSSION	60
1. Biais et limites de notre étude.....	60
2. Discussion des résultats	60
3. Evolution des techniques	63
4. Les techniques d'avenir	64
CONCLUSION.....	65
BIBLIOGRAPHIE	66
RESUME DE LA THESE	71

TABLE DES ILLUSTRATIONS

<u>Figure 1</u> : A gauche, IRM cérébrale, séquence T1, agénésie du corps calleux, syndrome d'Aicardi. A droite, IRM cérébrale séquence T1, d'un nouveau né présentant une sclérose tubéreuse de Bourneville. Aspect hyperintense des tubers (4).....	30
<u>Figure 2</u> : Images d'hémisphérotomie dans un cas d'hémimégalencéphalie	41
<u>Figure 3</u> : Encéphalographie gazeuse. A droite aspect normal de face, à gauche, enfant atteint d'un syndrome de West, dilatation ventriculaire et atrophie cérébrale (52).....	44
<u>Figure 6</u> : Anomalies retrouvées à l'IRM des enfants suivis en 2013	52
<u>Figure 7</u> : Efficacité des traitements successifs en 1973	55
<u>Figure 8</u> : Efficacité des traitements successifs en 2013	56
<u>Figure 9</u> : Survenue d'une épilepsie ultérieure en 1973	57
<u>Figure 10</u> : Survenue d'une épilepsie ultérieure en 2013	58
<u>Figure 11</u> : Devenir psychomoteur des enfants à terme en 1973 et en 2013.....	59

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACTH : Adrénocorticotrope Hormone

CMV : Cytomégalovirus

EEG : Electro-encéphalogramme

EGF : Encéphalographie gazeuse

EMG : Electromyogramme

GABA : Acide gamma-aminobutyrique

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

SPECT : Single Photon Emission Computed Tomography

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par Emission de Positons

INTRODUCTION

1. Historique

Les spasmes infantiles, aussi connus sous le nom de syndrome de West, représentent une pathologie d'une particulière gravité. Il s'agit d'une encéphalopathie épileptique dépendante de l'âge, touchant les enfants de moins d'un an.

Ce syndrome est défini par une triade électro-clinique comportant des spasmes, une stagnation ou une régression psychomotrice et un tracé électro-encéphalographique dit hypersyrmique.

La symptomatologie clinique des spasmes ainsi que la régression psychomotrice ont été rapportés initialement par W. J. WEST en 1841, à propos de son propre fils qui présenta dès l'âge de 4 mois des spasmes infantiles (1).

Quant au tracé EEG hypersyrmique, typique du syndrome de West, il a été décrit en 1952 par Gibbs et Gibbs (2).

Le traitement des spasmes a été, de façon empirique, une corticothérapie utilisant en particulier l'ACTH. L'effet potentiellement spectaculaire sur les spasmes infantiles, a été rapporté, avec un arrêt des crises, une amélioration du comportement ainsi qu'une normalisation de l'EEG (3).

Depuis, de très nombreuses autres thérapeutiques ont été proposées ; pourtant, dans de nombreux cas, les spasmes infantiles restent une encéphalopathie épileptique pharmacorésistante. Le pronostic moteur, cognitif et comportemental est alors défavorable.

2. Epidémiologie

Les épilepsies sont le groupe de pathologies les plus fréquentes en neurologie après la migraine. Elles concernent 0,5 à 1 % des enfants de moins de 16 ans (4). Leurs prévalences confondues sont de 7 pour 1000 habitants (5). Le syndrome de West est la plus fréquente des

encéphalopathies épileptiques (6). L'incidence est rapportée entre 2,9 et 4,5 pour 10 000 naissances vivantes avec une prédominance masculine (7).

3. Triade électro-clinique

Le syndrome de West est caractérisé par une triade électro-clinique, comportant des spasmes, une régression psychomotrice et une hypersyndrome à l'EEG.

Les spasmes sont définis par de brèves contractions (supérieures à 200 millisecondes, le plus souvent durant environ 2 secondes) des muscles du tronc et para-axiaux, survenant dans la forme typique de façon bilatérale et symétrique. Les spasmes sont traditionnellement décrits en flexion ou en extension sans que cela ne conditionne l'étiologie ni même le pronostic (6).

Les spasmes épileptiques peuvent être asymétriques sur le plan clinique et/ou électro-encéphalographiques le plus souvent lorsque la cause est lésionnelle. Les spasmes surviennent en salve, par série de plusieurs contractions se répétant toutes les 5 à 30 secondes (3). Ces salves de spasmes sont le plus souvent observées lors de l'endormissement ou du réveil de l'enfant et surviennent plusieurs fois par jour (8).

Le développement psychomoteur des enfants avant la survenue de spasmes peut être normal ou anormal. Une régression psychomotrice est retrouvée le plus souvent, avec une perte des acquisitions psychomotrices.

4. Aspects électro-encéphalographiques

L'aspect typique de l'électroencéphalogramme a été décrit initialement par Gibbs et Gibbs en 1952, dans l'Atlas of Electroencephalography (2).

Les auteurs observent deux aspects typiques sur les EEG des enfants atteints de spasmes. Lors des crises, on observe une grande onde lente suivie d'un aplatissement du tracé appelé électrodécèlement. Sur le tracé EMG recueilli par 2 électrodes placées sur les muscles deltoïdes, on observe une brève contraction musculaire losangique caractéristique (2).

En intercritique, c'est-à-dire en dehors des crises, on observe un aspect complètement désorganisé, dit hypersarythmique.

L'hypsarythmie peut être typique, comme dans les spasmes idiopathiques, sans cause retrouvée chez des enfants au développement initial normal. Elle se définit par une désorganisation totale du tracé, avec la présence d'ondes lentes delta bilatérales et de pointes de grande amplitude et irrégulières, parfois focales, parfois multifocales voire généralisées mais jamais en décharges rythmiques organisées (8). Cet aspect est continu ou subcontinu pendant la veille et fragmenté en bouffées de quelques secondes au sommeil lent.

Des formes atypiques sont également décrites dans 60 % des cas ; elles peuvent constituer un piège diagnostique si l'enregistrement n'a pas été assez long et les mouvements anormaux qui l'ont motivé non documentés. Lorsque l'hypsarythmie est atypique, elle est alors le plus souvent liée à une malformation cérébrale et est de moins bon pronostic (8).

5. Imagerie

Actuellement, différentes techniques d'imagerie permettent d'aider au diagnostic étiologique des spasmes. Les premières, anatomiques, TDM ou IRM permettent d'objectiver des lésions cérébrales. L'IRM est l'examen de choix. Sa sensibilité est nettement supérieure à celle de la tomodensitométrie. Ainsi, pour 15 à 30 % des lésions diagnostiquées en IRM, la TDM est considérée comme normale (9).

La TDM a laissé ainsi sa place à l'IRM, plus fine, qui permet la mise en évidence de lésions non vues sur le scanner, et modifie ainsi la répartition des spasmes cryptogéniques et symptomatiques (4)(10).

Parfois, la TDM peut être utilisée en deuxième intention après l'IRM cérébrale à la recherche, par exemple, de calcifications, comme dans la sclérose tubéreuse de Bourneville ou les infections congénitales à CMV (4).

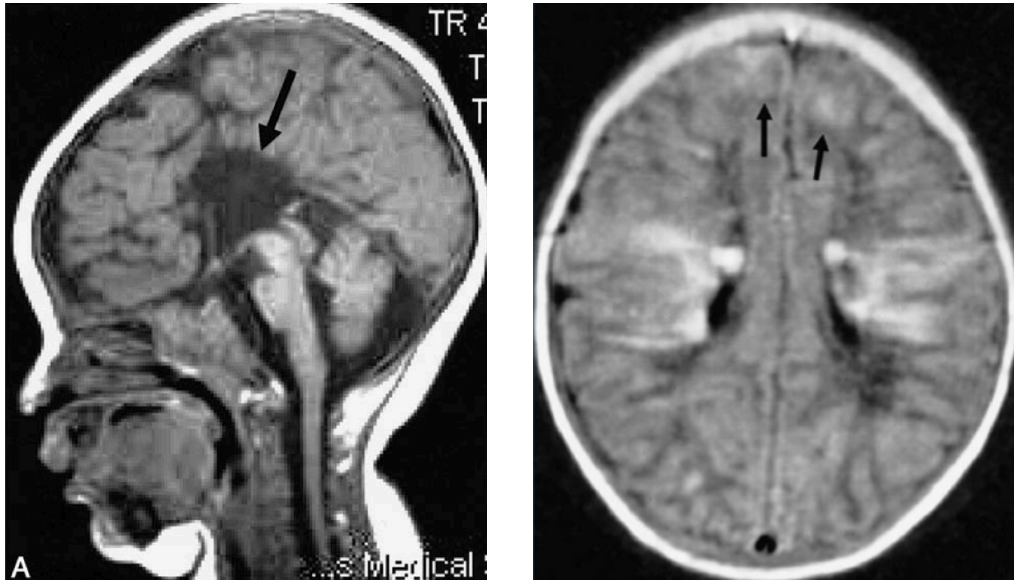


Figure 1 : A gauche, IRM cérébrale, séquence T1, agénésie du corps calleux, syndrome d'Aicardi. A droite, IRM cérébrale séquence T1, d'un nouveau né présentant une sclérose tubéreuse de Bourneville. Aspect hyperintense des tubers (4).

Les dernières, fonctionnelles, TEP et SPECT, analysent les modifications du métabolisme cérébral, et peuvent ainsi permettre de découvrir des lésions passées inaperçues sur les imageries anatomiques, comme des dysplasies corticales focales.

6. Etiologies

Les spasmes infantiles ont été classés en spasmes symptomatiques et cryptogéniques par l'ILAE (International League Against Epilepsy) en 1989 (11), mais la plupart des auteurs décrivent une troisième catégorie d'enfants présentant des spasmes dits idiopathiques (parfois inclus dans le groupe des enfants aux spasmes cryptogéniques).

Chez ces patients, le développement psychomoteur avant le début des spasmes est parfait, les spasmes sont symétriques et à l'EEG, l'hypsarythmie est typique. Ces enfants ont, en général, une évolution cognitive favorable.

L'ILAE a récemment révisé cette Classification des Épilepsies (12); ainsi, actuellement, les spasmes devraient être définis comme d'origine « génétique », « structurelle ou métabolique » ou enfin d'origine « inconnue ».

Cette nouvelle classification répond à la volonté de la commission de classification d'avoir une classification plus pragmatique.

Jusqu'à présent, la plupart des études sur les spasmes infantiles utilisent toujours l'ancienne classification.

Quinze pour cent des enfants présentent des spasmes cryptogéniques, c'est-à-dire sans atteinte neurologique préexistante ni étiologie reconnue (11). Enfin, 5 à 10 % des enfants ont des spasmes idiopathiques (7).

Les spasmes symptomatiques (75 à 88 %) (13) sont caractérisés par l'existence de signes évocateurs de lésions cérébrales préexistantes (retard psychomoteur, présence de symptômes neurologiques, anomalies iconographiques, ou présence d'un autre type de crises) ou alors par l'existence d'une étiologie connue (11). Il existe plus de 200 causes recensées de spasmes. Les principales causes de spasmes symptomatiques peuvent être : les syndromes neuro-cutanés, les malformations cérébrales, les séquelles d'anoxo-ischémie, les anomalies innées du métabolisme, les anomalies génétiques, les infections anté-natales, et les encéphalopathies post-natales (7).

a. Les syndromes neuro-cutanés

Les spasmes infantiles peuvent être secondaires à des phacomatoses, et particulièrement la sclérose tubéreuse de Bourneville, mais aussi la neurofibromatose de Recklinghausen et la maladie de Sturge Weber (14).

La sclérose tubéreuse de Bourneville est très pourvoyeuse de spasmes infantiles. En effet, 25 à 40 % des enfants touchés présenteront des spasmes et représentent à eux seuls 7 à 13 % des causes de spasmes (7).

b. Les malformations cérébrales

Un quart des malformations corticales étendues se compliquent de spasmes infantiles. Dans 2/3 des cas, ces spasmes sont précédés ou associés à des crises partielles (7).

Parmi les malformations cérébrales responsables de spasmes infantiles, les agénésies du corps calleux dont le syndrome d'Aicardi, les holoprosencéphalies, les malformations corticales et les anomalies de migration neuronales, les anomalies de gyration sont particulièrement représentées (14). Parmi les anomalies de gyration, dans les polymicrogyries, les spasmes sont la première cause de crise généralisée (45 % des patients avec crises généralisées et polymicrogyrie) (15).

c. L'anoxo-ischémie périnatale

L'anoxo-ischémie périnatale est classiquement une cause de spasmes infantiles. Les lésions retrouvées peuvent être des lésions porencéphaliques ou des lésions cérébrales plus diffuses, leucomalacies périventriculaires, ou atrophie cérébrale diffuse. Quelle que soit la cause, le pronostic neurologique à terme est toujours mauvais si les spasmes sont pharmacorésistants (16).

d. Les erreurs innées du métabolisme

Elles sont plus rarement en cause, mais doivent être systématiquement envisagées. Plus de 25 maladies métaboliques peuvent provoquer des spasmes infantiles (17). Les principales causes sont : les amino-acidopathies (phénylcétonurie principalement), les aciduries organiques (comme les aciduries méthylmaloniques (18) et propioniques (19)), les leucinoses, les maladies mitochondriales, les anomalies d'oxydation des acides gras, les pathologies lysosomales (principalement la mucopolysaccharidose de type 1) et les anomalies du métabolisme du cuivre (maladie de Menkès), ou encore les hyperglycinémies sans cétose ou les épilepsies pyridoxino-dépendantes (17). Dans les formes à début néonatal, ces épilepsies avec spasmes se présentent alors le plus souvent comme une encéphalopathie myoclonique précoce.

Les spasmes dans la phénylcétonurie sont devenus rares depuis la mise en place en France du dépistage systématique à la naissance. Une étude japonaise révèle que 12 % des enfants de leur série de phénylcétonurie présente un syndrome de West. Aucun des enfants ayant bénéficié d'un régime pauvre en phénylalanine avant 3 mois n'a présenté de spasmes, alors

que respectivement 11 % et 16 % des enfants placés sous régime entre 3 et 12 mois et après 12 mois développent des spasmes infantiles (20). Les autres causes d'hyperphénylalaninémie dites « malignes » peuvent aussi être responsable de spasmes infantiles comme le déficit en dihydrobioptérines réductase (17).

L'acidurie méthylmalonique et l'acidurie propionique sont les deux aciduries organiques principalement décrites comme pourvoyeuses de spasmes.

Dans les maladies mitochondriales, le déficit en pyruvate déshydrogénase peut provoquer des spasmes infantiles, mais seulement 7 cas sont décrits dans la littérature (17).

De même, les enfants atteints de pathologies lysosomales, comme la mucopolysaccharidose de type 1 (21) ou encore la gangliosidose à GM2 peuvent développer un syndrome de West.

Parmi les pathologies du métabolisme de cuivre, la maladie de Menkès, liée à un déficit de transport du cuivre est responsable d'une encéphalopathie avec retard psychomoteur et épilepsie.

L'épilepsie de la maladie de Menkès évolue avec le temps, caractérisée le plus souvent initialement par des crises partielles, puis des spasmes et enfin des crises myocloniques et multifocales après 2 ans (23).

e. Les causes génétiques

Certaines causes génétiques sont liées à des pathologies déjà identifiées comme les syndromes neuro-cutanés. D'autres viennent des analyses génétiques effectuées dans des contextes plus larges d'encéphalopathies épileptiques. On retrouve, le plus souvent, des gènes codant pour des canaux transmembranaires ou pour les voies de migrations neuronales.

f. Les causes infectieuses et traumatiques

Les infections prénatales comme les infections à CMV, la toxoplasmose et la rubéole sont responsables de lésions cérébrales dont les spasmes infantiles seront symptomatiques (14).

On retrouve aussi parmi les spasmes infantiles les causes infectieuses (méningites et encéphalites), les atteintes post traumatiques et les lésions hémorragiques (HSD) (14).

7. Traitements

a. Les corticoïdes

En 1958, l'effet de l'ACTH comme traitement des spasmes infantiles a été décrit comme spectaculaire avec un arrêt des spasmes, une normalisation de l'EEG et une amélioration du comportement (3).

Le mode d'action des corticoïdes sur les spasmes infantiles reste imparfaitement compris. Ces traitements ont été initialement utilisés empiriquement. Des études ont récemment rapporté une modification du taux des différents acides aminés dans le liquide céphalo rachidien (élévation du GABA) (24).

Le traitement de référence est la corticothérapie par ACTH hautes doses, mais l'American Academy of Neurology après analyse de la littérature préconise l'utilisation de l'ACTH faibles doses comme alternative à l'ACTH hautes doses dans le traitement des spasmes infantiles (25).

Les stéroïdes comportent de nombreux effets secondaires, relatés chez les enfants présentant des spasmes infantiles. Ceux-ci sont principalement liés à l'immunodépression induite (risque infectieux), mais aussi une hypertension artérielle, des cardiomyopathies hypertrophiques, une ostéoporose ainsi que des anomalies métaboliques (hypokaliémie) et une hyperexcitabilité ou agitation (7).

Ces effets secondaires surviennent le plus souvent après plusieurs jours de traitement. Il est nécessaire de surveiller régulièrement la tolérance clinique et biologique de ces traitements, sans se limiter à une surveillance des premiers jours, et de la poursuivre jusqu'à l'arrêt de la corticothérapie (26).

Cette thérapeutique est donc devenue le traitement de référence des spasmes infantiles. Cependant, du fait des leurs nombreux effets secondaires, beaucoup d'auteurs ont cherché d'autres molécules pour améliorer la prise en charge des spasmes infantiles.

Actuellement en Europe, les corticoïdes per os, comme la Méthylprednisolone et Hydrocortisone sont préférentiellement utilisés car ils sont mieux tolérés.

b. Le Vigabatrin

Depuis les années 1990, le Vigabatrin a montré son efficacité dans les spasmes infantiles. Ce traitement est utilisé principalement en Europe, et représente le traitement de première intention en France.

Il s'agit d'un antiépileptique GABAergique. Il agit en inhibant la dégradation du GABA dans la fente synaptique (par inhibition de la GABA-transaminase). On observe alors une élévation du taux de GABA, le principal neurotransmetteur inhibiteur (26) (27).

Le Vigabatrin a été comparé à la corticothérapie (28). Il s'est révélé plus efficace chez les patients présentant des spasmes symptomatiques avec une sclérose tubéreuse de Bourneville ou une malformation cérébrale. Néanmoins, il ne semble pas réduire les crises partielles chez ces patients (29).

Quant aux corticoïdes, ils se sont avérés plus efficaces dans les spasmes secondaires à une anoxo-ischémie périnatale.

Enfin une étude randomisée, multicentrique, a testé l'efficacité du Vigabatrin en première intention et en monothérapie (30). Dans cette étude, les spasmes cèdent chez 54% des patients et ce dans un délai de 3,5 jours.

La réponse a été plus importante chez les enfants présentant des spasmes cryptogéniques (71 %). Les enfants de ce groupe n'ayant pas répondu au traitement ont nécessité l'adjonction d'hydrocortisone, et aucune rechute n'a été observée.

En revanche, chez les patients présentant des spasmes symptomatiques, seuls 38 % ont répondu au traitement par Vigabatrin en monothérapie.

Le Vigabatrin comporte comme principaux effets secondaires, une somnolence transitoire ou une agitation importante à l'introduction du traitement (30), mais surtout une réduction du champ visuel circonscrite. Ce rétrécissement du champ visuel débute en nasal, puis on observe un rétrécissement concentrique et bilatéral, symétrique. Il est le plus souvent asymptomatique et l'acuité visuelle est toujours conservée (27). La prévalence serait de 16 à 20 % chez l'enfant (31)(32).

Des anomalies à l'IRM ont été décrites chez les patients sous Vigabatrin à type d'hypersignaux T2 des pallidi, des thalami, des noyaux dentelés et des pédoncules cérébraux. Ces anomalies semblent transitoires (33)(34). Elles ne sont pas décrites dans les populations d'enfants plus grands traités par Vigabatrin, et semblent toucher préférentiellement les enfants plus jeunes et traités par de hautes doses (35). La physiopathologie de ces anomalies n'est pas connue.

En Amérique du Nord, la prescription de Vigabatrin est limitée aux cas de syndromes de West symptomatiques d'une sclérose tubéreuse de Bourneville.

c. L'Acide valproïque

Il s'agit d'un traitement antiépileptique à large spectre. Une étude prospective, a rapporté un taux de réponse de 27 % à l'acide valproïque chez des enfants présentant des spasmes symptomatiques et cryptogéniques et si la posologie était augmentée jusqu'à 100 mg/kg/jour, ce taux s'élevait à 50 % en 4 semaines de traitement (36).

Les principaux effets secondaires de l'acide valproïque sont les troubles gastro-intestinaux, la prise de poids, l'ataxie, l'hyperammoniémie, la thrombocytopenie (7/22) (36) et l'élévation des enzymes hépatiques (26). Le risque de décompensation aiguë d'une pathologie métabolique chez un nourrisson doit être considéré avant sa prescription. Dans certains pays anglo-saxons, il n'est, pour cette raison, que rarement prescrit dans cette tranche d'âge.

d. Le Topiramate

Le Topiramate a montré son efficacité pour réduire le nombre de crises toniques et atoniques chez les enfants présentant un syndrome de Lennox Gastaut, ainsi que sur la sévérité des crises (37) .

Du fait de l'évolution des spasmes infantiles vers un syndrome de Lennox Gastaut ou vers une épilepsie partielle, le Topiramate a été testé chez les enfants ayant des spasmes infantiles pharmacorésistants.

Une étude pilote a été effectuée chez 11 enfants présentant des spasmes résistants à au moins deux lignes de traitement (38). Dans cette étude, 45 % des enfants ne présentaient plus de spasmes et chez 82 % le nombre de spasmes était réduit de plus de 50 %.

Le Topiramate était introduit assez rapidement, puisqu'il était débuté à 25 mg/j et que l'augmentation s'effectuait de 25 mg tous les 2-3 jours. La posologie maximale administrée était de 24 mg/kg/j, et jusqu'à 50 mg/kg/j lors du suivi à long terme (39), alors qu'il est actuellement préféré une posologie inférieure à 20 mg/kg/j pour améliorer la tolérance (26). Par ailleurs, ce traitement doit être introduit de façon très progressive (0,5 mg/kg/j tous les 15 jours).

Le Topiramate est souvent utilisé en troisième ou quatrième ligne de traitement dans les spasmes infantiles pharmacorésistants.

e. Nouvelles molécules anti-épileptiques

Le Felbamate

Ce traitement anti-épileptique, initialement développé comme une molécule d'indication large, a vu son indication se restreindre aux encéphalopathies épileptiques pharmaco-résistantes et en particulier au syndrome de Lennox-Gastaut.

Des effets secondaires lourds ont été décrits sur le plan hématologique et hépatique. Ils justifient une prescription prudente et un contrôle tous les 15 jours de la numération formule sanguine et des transaminases. Ces effets secondaires graves concernent 1 patient pour 4000 à 5000 patients exposés.

Certaines équipes proposent ce traitement lors des spasmes résistants au corticoïdes, au Vigabatrin, et au régime cétogène (27).

Le Zonegran

Ce traitement peut être donné dans les spasmes pharmacorésistants. Dans une étude japonaise, le traitement montre une efficacité chez 41 % des patients, avec une disparition des spasmes en 8 jours en moyenne. Les principaux effets secondaires retrouvés sont une irritabilité et une perte d'appétit (40). Ce traitement a une AMM en Asie depuis plusieurs années.

f. Régime cétogène

L'effet bénéfique du jeûne chez les patients épileptiques est rapporté depuis l'antiquité. Le régime cétogène, qui conduit à certains effets métaboliques similaires au jeûne, a été utilisé dès 1921 à la Mayo Clinic de Rochester, dans les épilepsies réfractaires de l'enfant. On dispose depuis une dizaine d'années de plus en plus d'éléments à la fois clinique et issus de la recherche fondamentale translationnelle pour argumenter l'effet anti-épileptique de ce régime. Il représente une nouvelle arme thérapeutique dans les spasmes infantiles (41).

Ce traitement consiste en un régime dont 90 % des calories sont apportées par les graisses et donc restreint en carbohydrates et protéines.

Différents types de régimes cétogènes existent : le régime classique, le régime à triglycérides à chaîne moyenne, le régime modifié d'Atkins et le régime à index glycémique élevé. Dans ces différents régimes, la part des calories apportées par les graisses fluctue. Un comité d'expert ne fait pas de différence quant à l'efficacité des différents régimes, mais recommande d'utiliser celui qui sera le mieux toléré par l'enfant et la famille en fonction de ses habitudes alimentaires et selon les habitudes du service hospitalier (42).

Dans ces régimes, le ratio des calories apportées par les lipides par rapport à celles apportées par les protéines et glucides est de 4 : 1, 3 : 1 et 2 : 1. Les régimes à 3 : 1 et 2 : 1 peuvent être utilisés plus facilement et en particulier chez le grand enfant ou l'adolescent. Du fait de la restriction engendrée par ce type de régime, les enfants nécessitent une supplémentation vitaminique et calcique.

Ce régime peut être administré, surtout chez le petit, grâce à des préparations commerciales (Nutricia KetoCal[®]) ou par des modifications de l'alimentation solide, en apportant plus de beurre, de crème, d'huile.

Le régime cétogène est traditionnellement instauré au cours d'une brève hospitalisation. Ainsi, les soignants peuvent évaluer la tolérance clinique et apprendre les bases de ce traitement aux parents. Il peut être introduit après une période de jeûne initiale entre 12 et 72 heures, surtout lorsqu'une efficacité rapide est attendue. Lorsqu'on recherche un bénéfice à long terme, il n'est pas utile de débiter par une période de jeûne, d'autant qu'elle s'accompagne d'effets secondaires (42).

Un suivi est ensuite nécessaire pour évaluer la tolérance clinique et en particulier, la croissance, la tolérance digestive et l'efficacité (41). Ce suivi sera effectué tous les 3 mois voire plus fréquemment chez les petits dont la surveillance de la croissance staturo-pondérale est indispensable.

Concernant la tolérance clinique, sur 23 enfants chez qui un régime cétogène a été introduit, celui-ci a dû être arrêté chez un seul enfant, pour mauvaise tolérance digestive. La durée moyenne de poursuite du régime était de 1,6 an et un enfant était toujours sous régime à la fin de l'étude après 5,5 ans (43). Le régime est généralement poursuivi 3 à 6 mois et 2 ans s'il est efficace (42), après surveillance clinique et électro-encéphalographique.

Dans cette étude, une amélioration clinique supérieure à 50 % (réduction des spasmes de plus de 50 %) était observée chez 67 % des patients après 3 mois de régime, 72 % à 6 mois, 93 % à 9 mois et 100 % à 12 mois. Après un an de traitement, entre 43 et 46 % des enfants sous régime présentent une amélioration clinique de plus de 90 % (44)(45). Toutefois, le pronostic du syndrome de West tient au fait que les spasmes soient complètement contrôlés .

Plus le régime était instauré chez des enfants jeunes, plus le régime avait un effet bénéfique, et plus celui-ci était de courte durée (44).

Les effets secondaires de ce régime sont retrouvés dans 33 % des cas (45), il peut s'agir d'une hypercholestérolémie (16 %), d'une acidose métabolique, de troubles du transit (diarrhée ou constipation), de l'apparition d'un reflux gastro-œsophagien, d'une perte de poids, d'une hématurie, de calculs rénaux, d'anomalies des phanères (peau sèche, chute de cheveux) ou encore de déficits en minéraux (42) (45). Les lithiases rénales peuvent apparaître à long terme (se méfier de l'association au topiramate, zonisamide et au diamox) ou bien s'il y a des antécédents de lithiase rénale. Les autres conséquences (effets cardiovasculaires ou osseuses) n'ont pas été évaluées et une surveillance est préconisée (46).

g. Les chirurgies de l'épilepsie

Devant une épilepsie pharmaco-résistante, l'option chirurgicale doit toujours être envisagée. Deux approches sont possibles :

La première est l'approche curative : lorsque les spasmes sont symptomatiques d'une lésion cérébrale, après études des corrélations anatomo-électro-cliniques, une cortectomie focale ou parfois exérèse focale de la lésion en cause peut rendre le patient libre de crises ; ce qui améliore considérablement le pronostic cognitif et comportemental.

La deuxième approche, lorsqu'une chirurgie curative n'est pas envisageable du fait de la localisation de la zone épileptogène, ou le présence de foyers multiples, a pour objectif la diminution de la fréquence des crises ou d'éviter leur généralisation. Il peut s'agir d'une hémisphérectomie dans le cas d'anomalies de gyration unilatérale étendue, de section du corps calleux lors de crises unilatérales dont la généralisation peut ainsi être évitée, mais aussi de techniques neurophysiologiques de stimulation du nerf vague afin de désynchroniser une boucle thalamo-corticale pathologique pour diminuer la fréquence des épisodes critiques (47) (48).

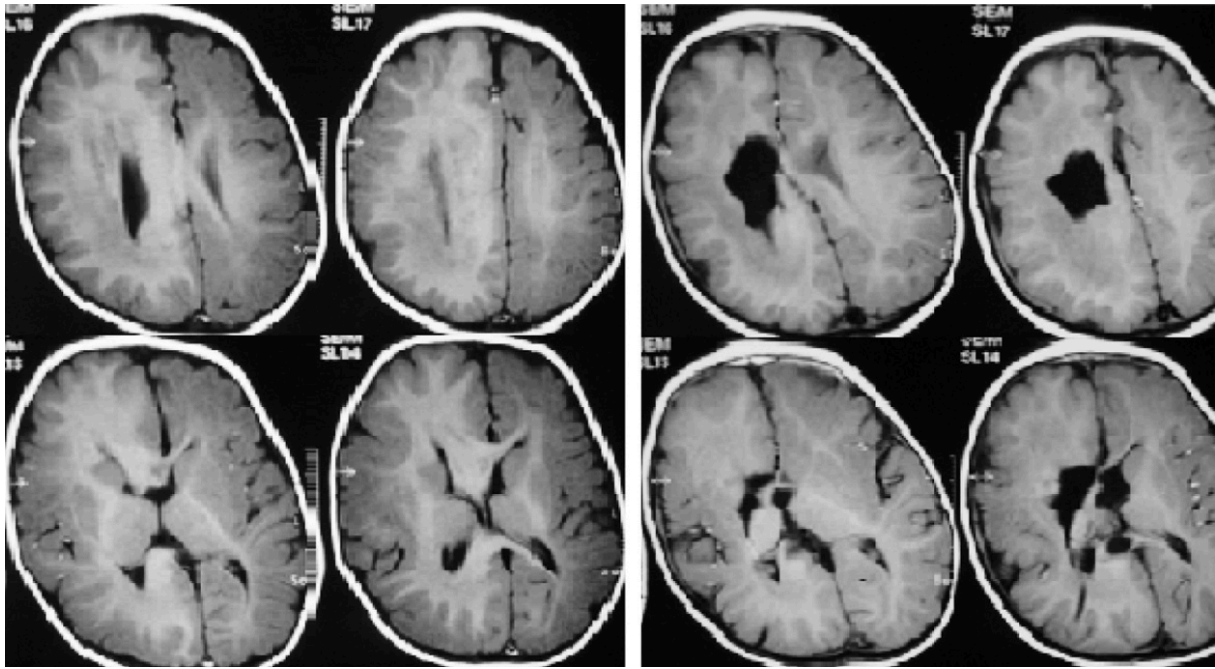


Figure 2 : Images d'hémisphérotomie dans un cas d'hémimégalencéphalie

h. Autres thérapeutiques proposées sans effet démontré

Immunoglobulines intraveineuses

L'efficacité des immunoglobulines intraveineuses dans différentes épilepsies a été publiée. Cependant en 1991, une étude révélait que chez seulement 5 enfants sur 23 l'administration d'immunoglobuline intraveineuse permettait la cessation des spasmes. Et chez 3 autres patients, on observait un effet transitoire. Ce traitement était bien toléré, sauf chez un enfant qui a présenté un choc anaphylactique à la première perfusion. Au vu de ces résultats peu probants, l'administration d'immunoglobulines comme traitement des spasmes infantiles n'est pas recommandée (49).

Phosphate de pyridoxal

Le phosphate de pyridoxal est utilisé en première intention au Japon. Une étude a démontré l'efficacité du phosphate de pyridoxal à haute dose, avec 36 % des enfants présentant des spasmes idiopathiques répondeurs et 10 % des enfants avec spasmes

symptomatiques. Ils recommandent ainsi de traiter tous les patients atteints de syndrome de West pendant au moins une semaine et de les évaluer ensuite tant sur le plan clinique qu'électro-encéphalographique (13).

Il existe une authentique épilepsie B6 sensible, de révélation néonatale, le plus souvent et qui se manifeste comme une encéphalopathie myoclonique précoce avec spasmes.

i. Thérapeutiques aggravantes

Certains traitements ne sont pas adaptés pour la prise en charge des spasmes comme la Carbamazépine (50) et présenteraient même un caractère aggravant.

8. Pronostic et évolution

L'évolution spontanée des spasmes se fait le plus souvent vers l'apparition d'autres types de crises d'épilepsie.

a. Pronostic cognitif à long terme

En 1958, Burnett, Gibbs et Gibbs décrivent le pronostic neurologique des spasmes infantiles. Dans leur cohorte, 11 % des enfants décèdent avant l'âge de 3 ans et 87 % présentent une déficience mentale. Chez la moitié de ces patients, on observe une cessation des crises avec diminution des patterns hypsarythmiques. Dans ce cas, soit l'EEG se normalise soit il apparaît des anomalies focales (51). Les enfants ayant une hypsarythmie à l'EEG présentent pour 87 % un retard mental, alors que lorsque l'EEG s'est normalisé, on n'en retrouve que 45 % (51).

Les spasmes peuvent également avoir des conséquences comportementales avec une évolution fréquente vers un trouble envahissant du développement.

b. Pronostic en fonction du traitement utilisé

Il n'y a pas de différence à long terme entre les enfants traités par corticothérapie de ceux traités par Vigabatrin hormis chez les enfants dont les spasmes sont d'origine cryptogénique, chez qui il semblerait que la corticothérapie soit plus efficace (52). Ainsi, l'American Academy of Neurology recommande l'utilisation de la corticothérapie en première intention chez ces enfants (25). De même, le pronostic des patients atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville est meilleur s'ils sont traités par Vigabatrin.

c. Pronostic du point de vue de l'épilepsie

Chez l'ensemble des patients affectés de spasmes infantiles, 60 % présentent toujours des crises après 5 ans (spasmes ou autres) alors que 40 % des enfants sont libres de crises (53). L'évolution de l'EEG révèle qu'après 3 ans, 53 % des enfants présentent toujours une hypersyrythmie et 27 % ont des anomalies focales. Néanmoins, 20 % des enfants ont après 3 ans un EEG normal. Après 5 ans, le pourcentage d'enfants dont l'EEG révèle des anomalies focales augmente (52 %), alors que ceux ayant un EEG hypersyrythmique diminue (31 %). La part des enfants avec un EEG normal reste stable (17 %) (53).

d. Facteurs pronostics

Le pronostic des spasmes idiopathiques est généralement bon alors qu'il est défavorable dans les spasmes d'origine symptomatique (54). Les spasmes cessent et le développement cognitif est normal ou subnormal dans 80 % des cas alors qu'il ne l'est que dans 20 % des cas de spasmes symptomatiques. Cependant, certaines étiologies de spasmes symptomatiques sont associées à un pronostic plutôt favorable comme la trisomie 21, ou encore la leucomalacie périventriculaire des enfants nés prématurément (16).

Différentes études ont cherché à évaluer les facteurs pouvant influencer le pronostic neurologique à long terme. Celui-ci étant évalué sur la présence de crise ou de retard psychomoteur à l'âge de 2 ans. Différents facteurs de risque ressortent dont un délai diagnostique supérieur à 30 jours et la préexistence d'un retard psychomoteur (55).

Le diagnostic de syndrome de West n'est le plus souvent pas suspecté d'emblée. Le nombre médian de médecins consultés pour des spasmes avant le diagnostic est de 2 à 4 (55). Le plus souvent, lors de ces premières consultations aucun diagnostic n'est évoqué (83 %), ou alors des troubles gastro-intestinaux (reflux, constipation) (55).

9. Evolution des techniques en 40 ans

En 1973, l'icétophographie cérébrale pour l'exploration des spasmes infantiles était surtout représentée par la réalisation d'encéphalographie gazeuse. Cette technique consistait à injecter une certaine quantité d'air par voie lombaire. Celle-ci se substitue donc au liquide céphalo-rachidien. Ainsi, nous pouvions observer une image des citernes et des ventricules cérébraux. Le patient était ensuite installé sur un siège inclinable et orientable dans toutes les directions. Il était ainsi possible d'observer les mouvements de l'air injecté. Enfin, un examen tomographique était réalisé de façon concomitante (56).

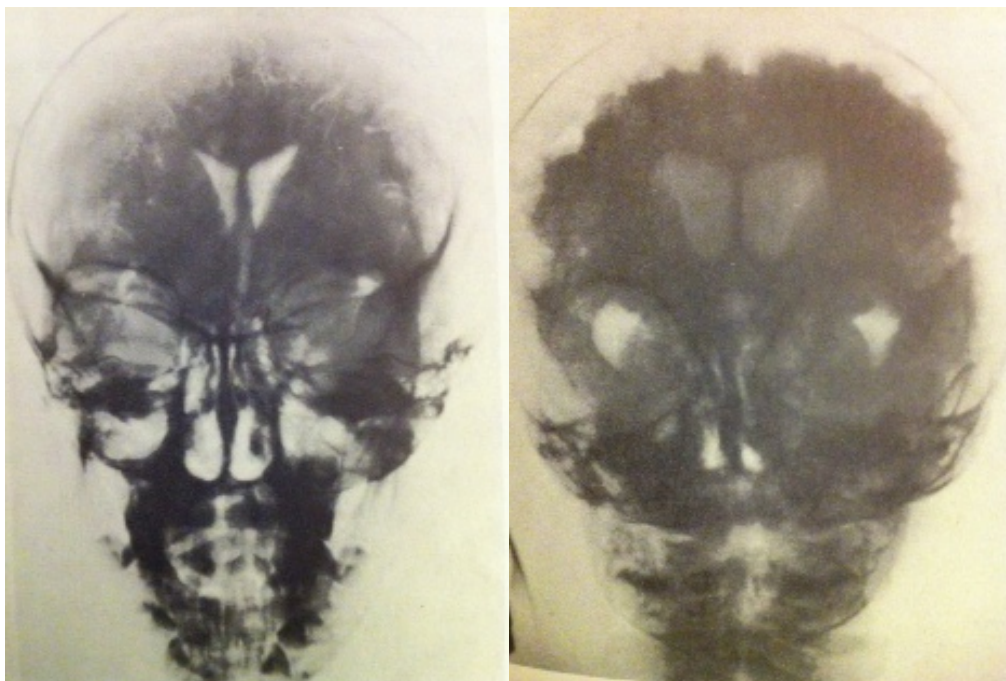


Figure 3 : Encéphalographie gazeuse. A droite aspect normal de face, à gauche, enfant atteint d'un syndrome de West, dilatation ventriculaire et atrophie cérébrale (57).

Par ailleurs, des radiographies de crâne pouvaient être effectuées, principalement dans les contextes post traumatiques.

Dans les années 70, les scanners étaient de plus en plus utilisés. Ils permettaient ainsi de pouvoir analyser sans injection de produit de contraste les différentes parties de l'encéphale. La résolution de l'image était toutefois nettement moins fine qu'actuellement.

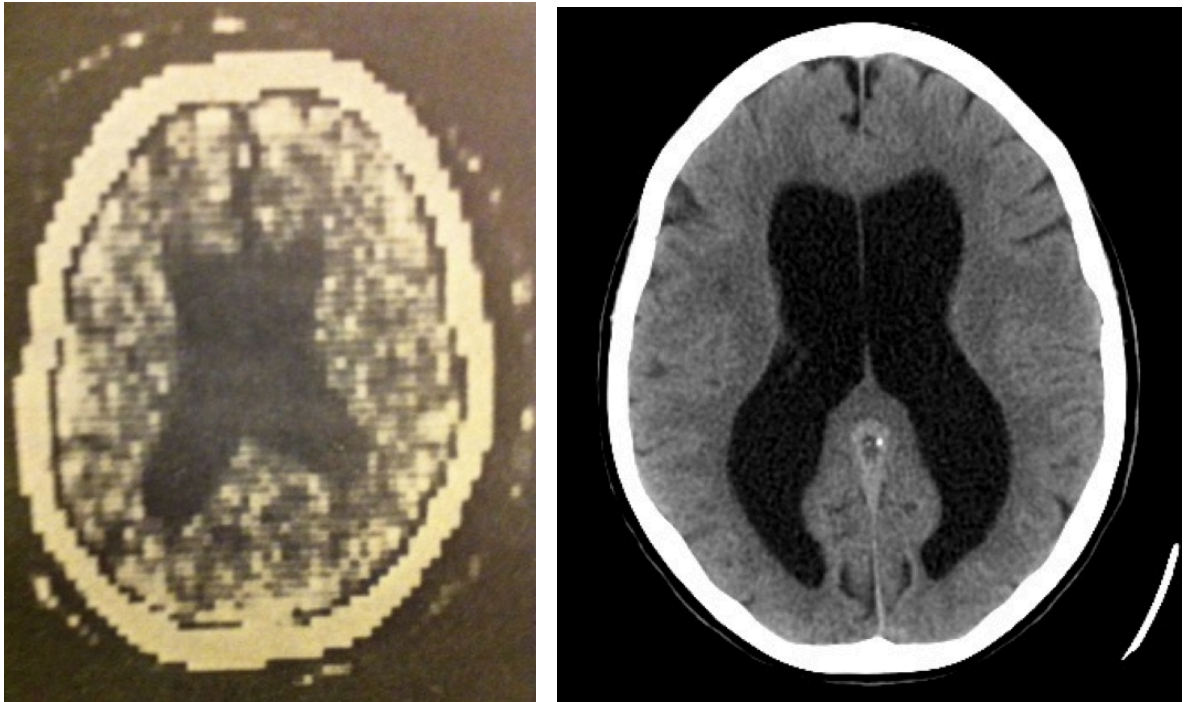


Figure 4 : Tomodensitométrie avec une dilatation ventriculaire, à droite images des années 70, à gauche examen actuel

Les explorations isotopiques telles que les gamma-encéphalogrammes et les transits isotopiques n'étaient pas réalisés de façon courante chez l'enfant (56). Toutefois, des scintigraphies cérébrales ont pu être proposées.

En 2013, l'iconographie est plus vaste, avec notamment la possibilité de réaliser des images anatomiques, grâce à la TDM et à l'IRM, et des images fonctionnelles comme la SPECT et la TEP comme nous l'avons décrit plus haut.

L'électroencéphalogramme était déjà largement utilisé, après avoir été développé en 1924. La principale innovation concernant l'EEG est le fait de le coupler systématiquement à la vidéo. Ainsi, nous pouvons plus aisément différencier les mouvements normaux d'origine épileptique et ceux d'origine non épileptique. La vidéo permet de aussi de détecter une asymétrie lors des spasmes, que les parents n'ont peut être pas vu, comme une asymétrie des yeux, de la tête ou des membres. Une asymétrie peut en effet avoir une valeur d'orientation étiologique (30)

MATERIEL ET METHODES

Dans notre étude, nous avons souhaité comparer deux cohortes nancéennes d'enfants ayant présenté des spasmes infantiles à 40 ans d'intervalle. La première cohorte reprend les patients ayant développé des spasmes infantiles de 1963 à 1973. Cette étude a fait l'objet d'une thèse de médecine à la faculté de médecine de Nancy (58). La deuxième cohorte qui a fait l'objet de notre travail de recherche rétrospectif concerne les enfants accueillis au CHU pour la même pathologie entre août 2003 et mars 2013.

Notre objectif n'est pas de valider une stratégie de prise en charge des spasmes, mais d'évaluer sur un même territoire géographique dont le centre médical de référence est le CHU de Nancy l'impact en terme de pronostic de l'évolution dans l'approche étiologique et thérapeutique des spasmes infantiles.

1. Recueil des données

Pour chacune des cohortes, les données concernent les patients atteints de spasmes infantiles sur une période de 10 ans. Les données concernant la cohorte de 1973 sont extraites des données extensives présentées dans la thèse originale qui détaille chacune des observations. Les données concernant la cohorte récente sont issues de l'analyse des dossiers médicaux avec une relecture des examens électroencéphalographiques.

Pour chaque cohorte, nous avons colligé les données suivantes : les antécédents familiaux d'épilepsie, le terme de naissance, les données anthropométriques néonatales, l'adaptation à la vie extra-utérine, développement initial sur le plan moteur et relationnel, l'âge du début des spasmes, l'EEG au diagnostic, le délai entre le début des spasmes et le diagnostic, la réalisation d'imageries cérébrales, la présence d'anomalie à l'imagerie, la présence d'anomalie génétique ou métabolique.

Ensuite, nous avons recueilli les différentes lignes de thérapeutiques médicamenteuses entreprises, et la réponse à chacun de ces traitements, ainsi que les autres options thérapeutiques testées.

Enfin, nous avons étudié le devenir de ces enfants, en recherchant, l'existence ou non d'une épilepsie ultérieure, la présence ou non d'un déficit moteur, cognitif, d'un polyhandicap.

2. Analyse des résultats

Les résultats sont présentés de façon descriptive.

Les caractéristiques qualitatives des 2 populations ont été comparées par de tests du Chi².

Les variables quantitatives ont été comparées à l'aide d'un test t de Student.

Le seuil de significativité retenu est $p < 0,05$ %.

RESULTATS

1. Caractéristiques de la population

a. Données de naissance

En 1973, les enfants sont nés à terme, hormis 4 enfants nés à « 8 mois de grossesse », 1 enfant né à 7 mois et 3 enfants nés post terme. Pour le terme de naissance, nous n'avons pas les données en semaines d'aménorrhée. Pour la cohorte de 2013, les enfants étaient nés en moyenne à 38,7 semaines d'aménorrhée (31 à 41 SA).

La médiane des poids de naissance était en 1973 de 3350 g (2900 - 3800) et de 3100 g (2830 – 3210) en 2013. Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes ($p = 0,07$).

L'âge moyen au début des spasmes était de 6,2 mois (1 mois – 33 mois) en 1973 et de 6,3 mois (15 jours -11 mois) en 2013. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre nos 2 cohortes ($p = 0,79$).

Le sexe ratio était de 2 garçons pour 1 fille dans les 2 cohortes.

b. Retard au diagnostic

Le délai moyen au diagnostic était de 1,2 mois (36 jours) en 1973 et de 0,54 mois (14 jours) en 2013. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les 2 groupes ($p = 0,16$). Le délai le plus long au diagnostic était de 3 mois en 1973 et de 7 mois en 2013.

2. Développement psychomoteur antérieur

En 1973, le développement moteur n'était pas renseigné dans 7 dossiers sur les 54. Il était initialement bon chez 53 % des enfants (25/47), anormal chez 47 % des enfants (22/47).

En 2013, le développement moteur était initialement bon chez 37 % des enfants (14/29), anormal chez 63 % des enfants (15/29). Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes ($p = 0,67$).

En 1973, le développement relationnel était initialement bon chez 67 % des enfants (25/37), mauvais chez 33 % des enfants (12/37) et non renseigné dans 17 cas.

En 2013, le développement relationnel était initialement bon chez 52 % des enfants (15/29), mauvais chez 48 % des enfants (14/29). Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes ($p = 0,19$).

3. Données électro-encéphalographiques

En 1973, un EEG a été réalisé chez 51 des 54 enfants. Pour les 3 autres, les praticiens ont retenu le diagnostic sur la clinique de spasmes.

L'EEG révélait une hypersynergie dans 94 % (48/51) ; en revanche, il ne retrouvait pas d'hypersynergie chez un patient. Il retrouvait d'autres anomalies chez 2 patients soit 4 % (pointes ondes prédominant à droite chez un enfant suspect d'hématome sous dural dans un contexte de déshydratation majeure ; chez un autre enfant, l'EEG révèle une dysrythmie lente avec des éléments paroxystiques).

En 2013, l'EEG révélait une hypersynergie chez 16 enfants (64 %), alors qu'on ne retrouvait pas d'hypersynergie dans 9 cas (36 %). Pas ailleurs chez 3 enfants, on pouvait retrouver des anomalies unifocales (dans un cas associé à une hypersynergie et dans 2 cas à un EEG ne retrouvant pas d'hypersynergie).

4. Anomalies métaboliques et génétiques

En 1973, deux anomalies métaboliques ont été diagnostiquées : un enfant présentait une phénylcétonurie, diagnostiquée à l'âge de 28 mois et un enfant chez qui une homocystinurie a été retrouvée.

Sur le plan génétique, un enfant a bénéficié de la réalisation d'un caryotype qui s'est avéré normal et un enfant présentait cliniquement une sclérose tubéreuse de Bourneville.

En 2013, une anomalie métabolique a été retrouvée chez 2 enfants soit 12 % (une enfant présentant une hyperglycinémie sans cétose et un enfant avec déficit complexe de la chaîne respiratoire mitochondriale). Aucune anomalie n'était retrouvée dans 88 % des cas. Le bilan est dorénavant systématique et fait l'objet de protocole pour tous les patients atteints de spasmes infantiles.

Une anomalie génétique était retrouvée dans 47 % des cas pour lesquels elle avait été recherchée (9/19), aucune anomalie n'était retrouvée dans 53 % des cas (10/19). Au CHU de Nancy, le bilan est systématique mais les recherches les plus spécifiques dépendent des autres arguments cliniques et d'imagerie ainsi que de l'avis du généticien.

5. Anomalie à l'imagerie cérébrale

En 1973, tous les enfants n'ont pas bénéficié d'une imagerie cérébrale. Chez un patient, une radiographie du crâne a été effectuée, elle révélait une fracture pariétale gauche (les spasmes étaient apparus dans la suite d'un traumatisme crânien).

Un enfant a bénéficié d'une artériographie cérébrale qui retrouvait un spasme de l'artère cérébrale antérieure dont l'origine n'est pas détaillée.

Sept patients ont passé une encéphalographie gazeuse. Celle-ci était normale chez 2 d'entre eux. Une scintigraphie a été réalisée chez l'un d'entre eux, révélant une hyperfixation droite.

Chez les 5 autres patients, l'EGF retrouvait soit une atrophie corticale plus ou moins associée à une atrophie sous corticale, à une dilatation ventriculaire. Dans un autre cas, elle révélait une agénésie du corps calleux et un kyste du septum pellucidum.

En 2013, à l'IRM, différentes anomalies ont été retrouvées. Il pouvait s'agir de malformations corticales, d'agénésies du corps calleux, de séquelles d'anoxo-ischémie,

d'anomalies de la substance blanche ou des noyaux gris centraux, d'anomalies de la fosse postérieure ou de séquelles de traumatisme.

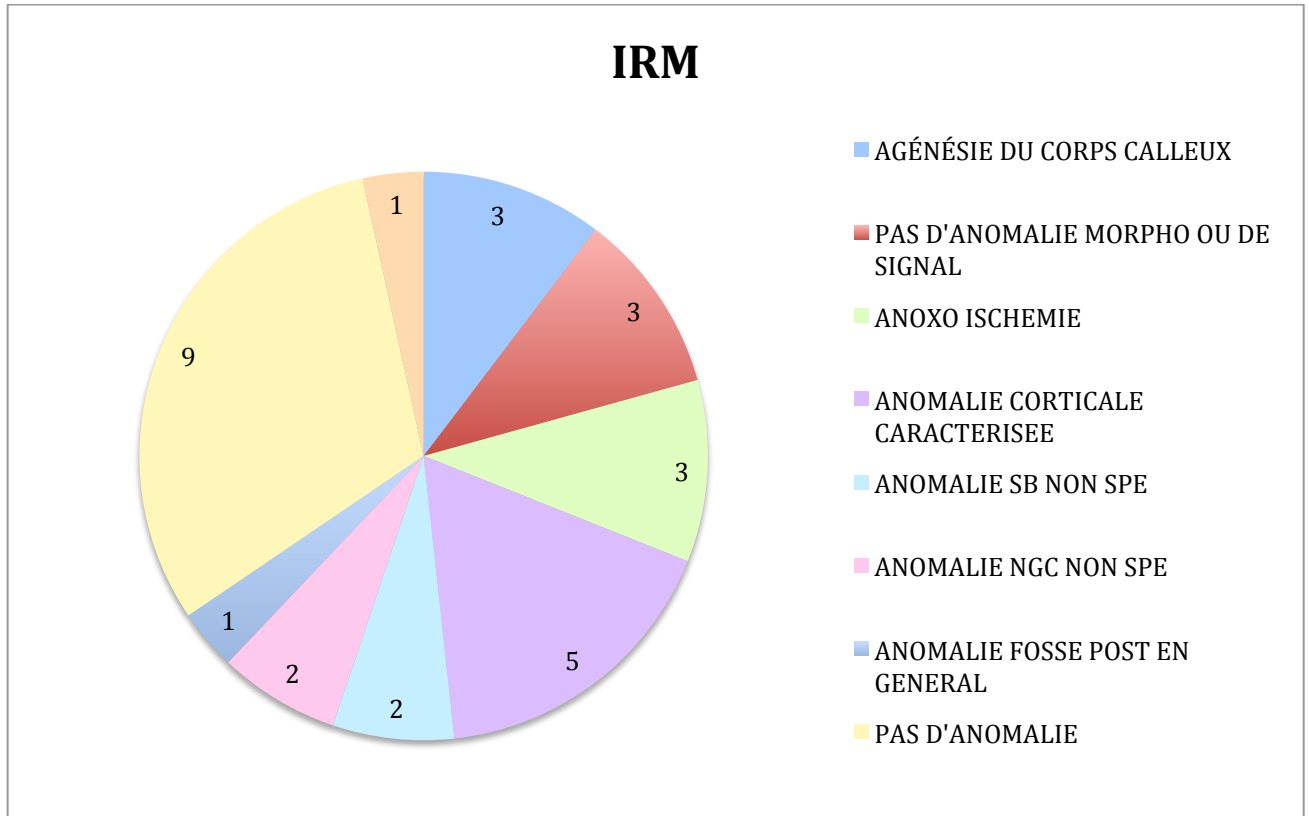


Figure 5 : Anomalies retrouvées à l'IRM des enfants suivis en 2013

6. Etiologies

Les spasmes étaient pour 63 % d'origine symptomatique (34/54) et pour 37 % d'origine idiopathique (20/54) en 1973.

Les principales causes retrouvées sont les encéphalopathies anoxo-ischémiques (n = 6), les foetopathies (rubéole n = 1 et rougeole n = 1) et les infections du système nerveux central (n = 4), les syndromes neurocutanés (sclérose tubéreuse de Bourneville n = 2, et maladie de Recklinghausen n = 1), les séquelles de prématurité, post traumatiques ou les

encéphalopathies néonatales convulsivantes non étiquetées. Un cas de phénylcétonurie est retrouvé, diagnostiqué à l'âge de 28 mois.

Alors qu'en 2013, 79 % des spasmes étaient d'origine symptomatique (23/29), et 21 % étaient d'origine cryptogénique (6/29).

Les syndromes de West symptomatiques étaient principalement représentés par les malformations cérébrales (hémimégalencéphalie, agénésie et hypoplasie du corps calleux n = 3, lissencéphalie n = 1), les anomalies de migration neuronales (hétérotopies nodulaires sous épendymaires n = 1), les encéphalopathies anoxo-ischémiques (n = 3).

Nous retrouvons aussi dans cette cohorte, un cas de foetopathie à CMV, un enfant atteint d'une cytopathie mitochondriale, un enfant atteint d'un syndrome de Cockayne, des séquelles post traumatiques chez un patient et enfin, un enfant atteint d'une sclérose tubéreuse de Bourneville.

7. Différentes thérapeutiques employées

En 1973, la classe thérapeutique la plus couramment utilisée dans les spasmes infantiles de l'enfant était les corticoïdes par voie parentérale ou orale. Ainsi, en première intention, les enfants recevaient pour 70 % de l'ACTH, pour 13 % une association d'anti-épileptiques, le plus souvent de l'acide valproïque avec du phénobarbital ou encore du Phénobarbital seul.

En Deuxième intention, 45 % des enfants étaient traités par une association Hydrocortisone -Acide valproïque, 24 % par ACTH, et 14 % par Hydrocortisone.

En troisième intention, 41 % des enfants recevaient une association thérapeutique, et 44 % était traités par corticothérapie per os, Hydrocortisone ou Prednisone.

En quatrième intention, les enfants de 1973 nécessitaient une polythérapie anti-épileptique pour 73 % d'entre eux, et 27 % étaient traités par une corticothérapie (ACTH ou Hydrocortisone).

Alors qu'en 2013, 83 % des enfants étaient traités par Vigabatrin, les autres patients recevaient du Vigabatrin associé à une autre thérapeutique.

En deuxième intention, cinquante neuf pour cent des enfants ont nécessité une bithérapie (41 % par Hydrocortisone associée au Vigabatrin et 18 % par une autre bithérapie, comme par exemple l'association vigabatrin régime cétogène).

En troisième intention, 35 % des enfants étaient traités par association par Vigabatrin, Hydrocortisone et Topiramate, 23 % par Topiramate seul et 18 % par ACTH.

En quatrième intention, les enfants étaient traités par corticoïdes (ACTH ou Hydrocortisone), par Keppra et par régime cétogène.

Actuellement, la prise en charge thérapeutique des spasmes infantiles à Nancy est protocolisée. Ainsi, les enfants sont traités initialement par Vigabatrin à la posologie de 100 mg/kg/j pendant une semaine. Puis, si l'on ne retrouve pas d'efficacité électroclinique, cette posologie est augmentée à 150 mg/kg/j pendant de nouveau une semaine. Enfin, si cette augmentation n'est pas suffisante pour faire céder les spasmes, un traitement par hydrocortisone ou Topiramate ou régime cétogène, selon le contexte clinique et l'âge de l'enfant est instauré.

Chez certains patients, d'autres thérapeutiques ont été proposées. En 1973, une patiente a nécessité d'un régime pauvre en Phénylalanine dans un contexte de phénylcétonurie, une autre a bénéficié d'un traitement par vitamine B6 ; elle présentait une homocystinurie. Enfin, un enfant aurait été très nettement amélioré après une chirurgie de craniosténose.

En 2013, un enfant a nécessité une hémisphérotomie, elle présentait une hémimégalencéphalie.

8. Efficacité des thérapeutiques employées

a. En 1973

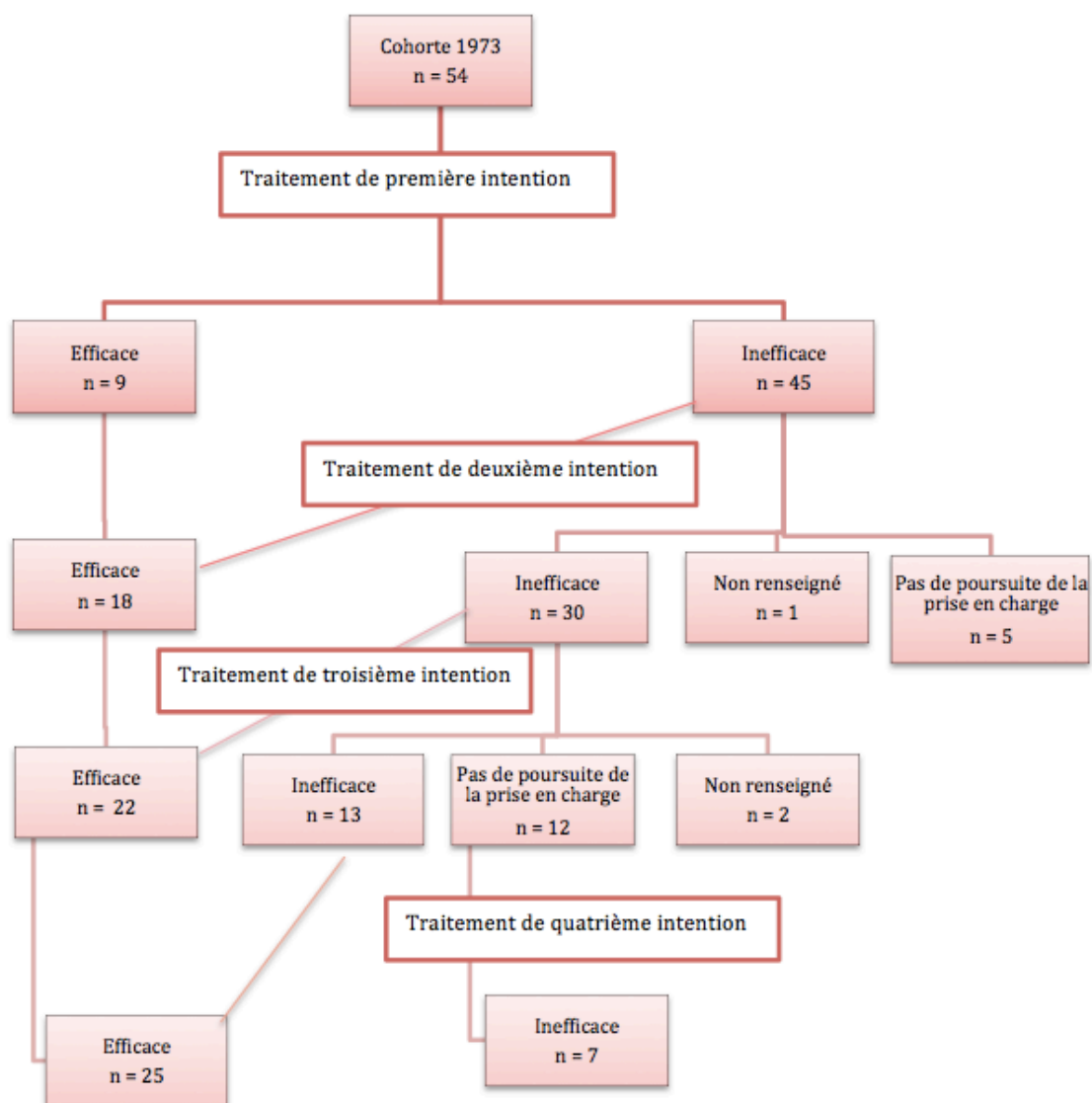


Figure 6 : Efficacité des traitements successifs en 1973

b. En 2013

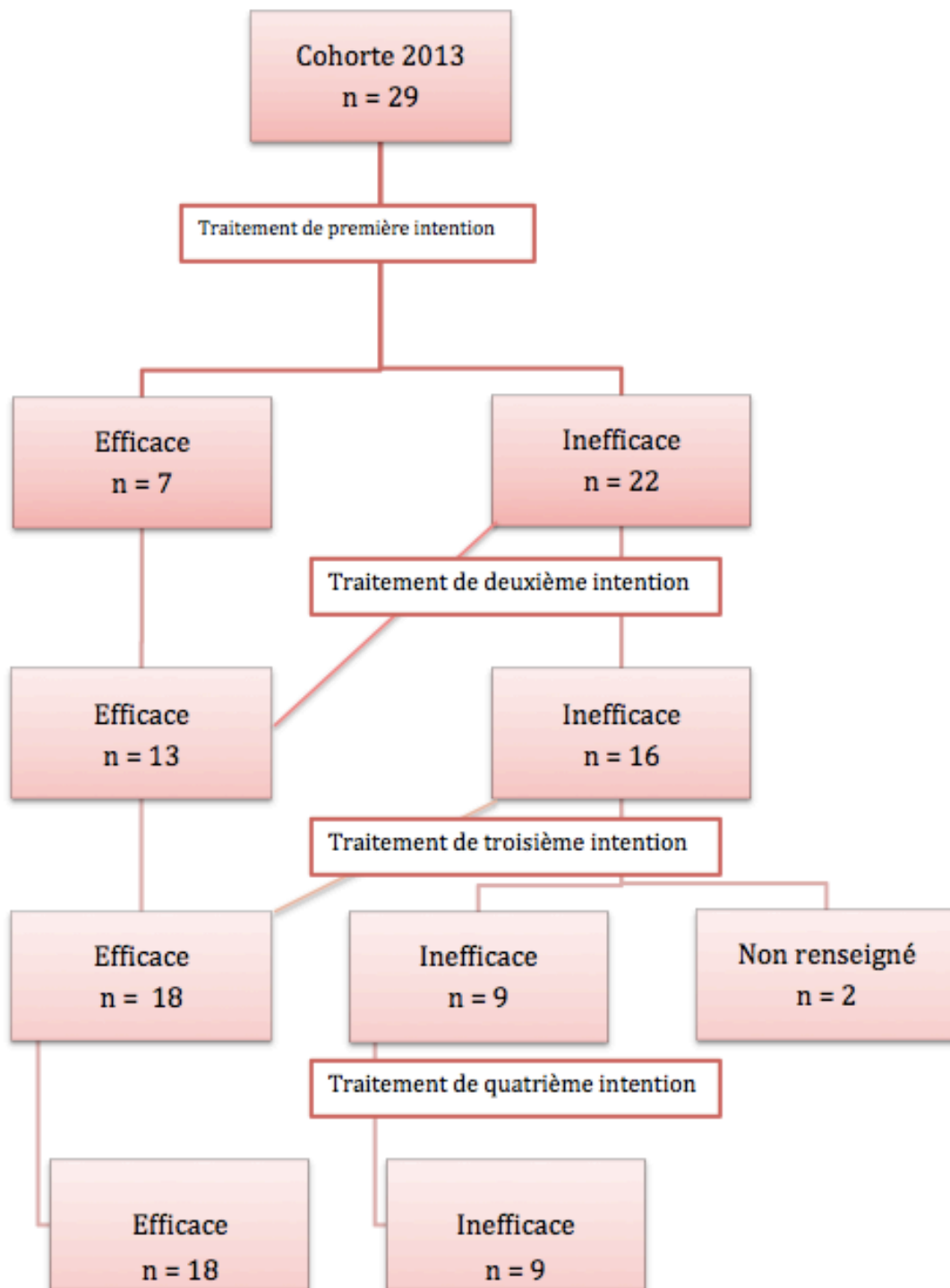


Figure 7 : Efficacité des traitements successifs en 2013

9. Développement d'une épilepsie ultérieure

En 1973, vingt et un patients ont présenté une autre épilepsie dans les suites de leur syndrome de West, vingt deux étaient libres de crises. Le développement d'une épilepsie ultérieure n'était pas renseigné dans 11 dossiers.

Lorsque les patients développaient une épilepsie secondairement aux spasmes infantiles, celle-ci était syndromique pour 18 patients (le plus souvent il s'agissait de spasmes tardifs ou de syndrome de Lennox Gastaut), focale chez un enfant et n'était pas renseignée chez 2 enfants.

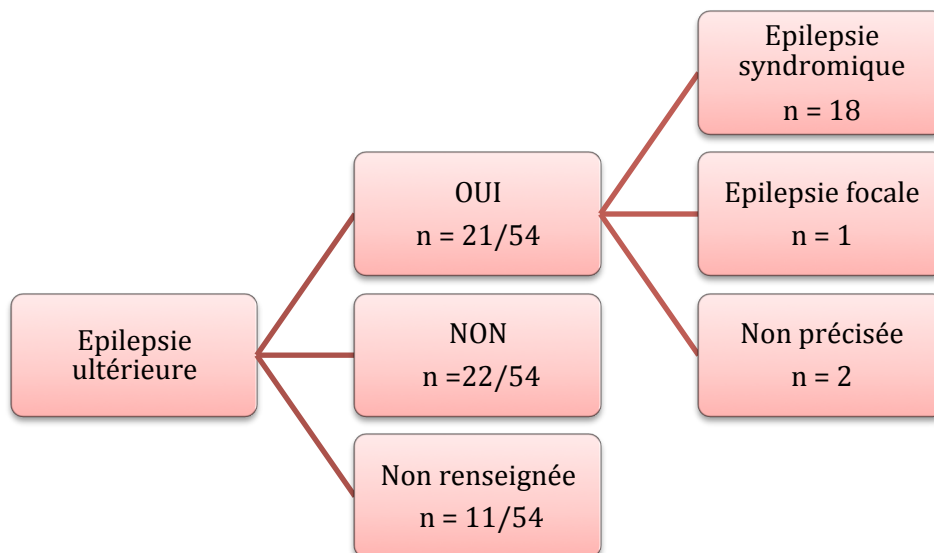


Figure 8 : Survenue d'une épilepsie ultérieure en 1973

En 2013, dix sept patients ont développé une épilepsie suite à leur syndrome de West, alors que 12 patients sur 29 sont libres de crise.

Lorsqu'ils ont développé une épilepsie ultérieure, les enfants présentent une épilepsie syndromique dans 4 cas (il s'agissait le plus souvent de spasmes tardifs ou de syndrome de Lennox Gastaut, une épilepsie focale ou généralisée mais non associée à une encéphalopathie associée dans 13 cas et une association épilepsie focale et généralisée dans 5 cas.

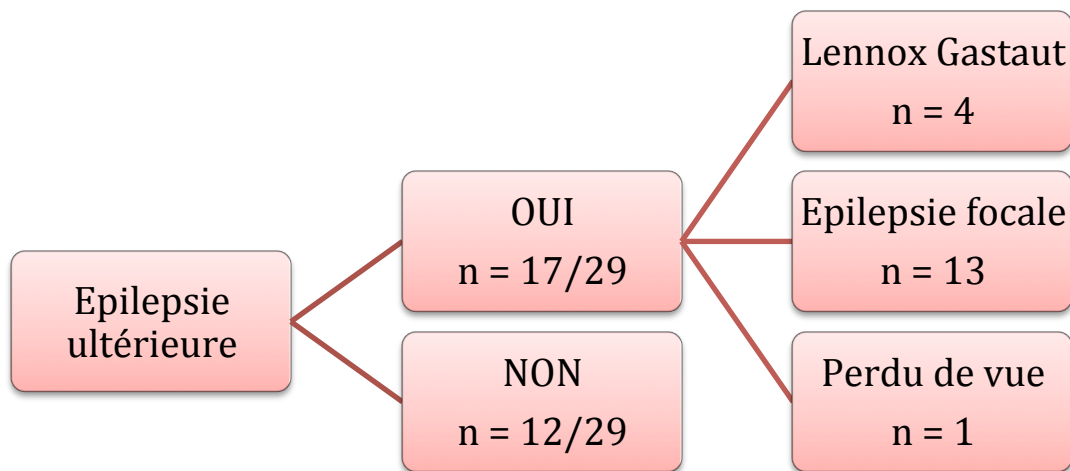


Figure 9 : Survenue d'une épilepsie ultérieure en 2013

Ces différences ne sont pas significatives quant à l'évolution vers une épilepsie partielle ou généralisée. En revanche, on retrouve moins d'enfants qui développent une encéphalopathie épileptique de type Lennox Gastaut, avec 4 enfants/29 qui présentent une épilepsie de type Lennox Gastaut en 2013 contre 18 enfants/ 43 en 1973. Cette différence est significative ($p = 0,009$).

10. Développement psychomoteur à terme

Le développement moteur était altéré pour 32 enfants /51 en 1973 (soit 63 %) et chez 19 enfants/ 29 en 2013 (65 %). Il n'y a donc pas de différence significative entre les déficits des patients suivis en 1973 et ceux de 2013 ($p = 0,8$).

Le développement cognitif des enfants était altéré chez 38 patients/ 53 (soit 72 %) des enfants en 1973 et, chez 22 enfants / 29 (soit 76 %) en 2013. Il n'y a pas de différence significative entre les déficits cognitifs pour les enfants suivis en 1973 et ceux de 2013 ($p = 0,6$).

Pour ce qui est du polyhandicap, 55 % des enfants suivis en 1973 sont polyhandicapés et 57 % en 2013. Cette différence n'est pas significative ($p = 0,8$).

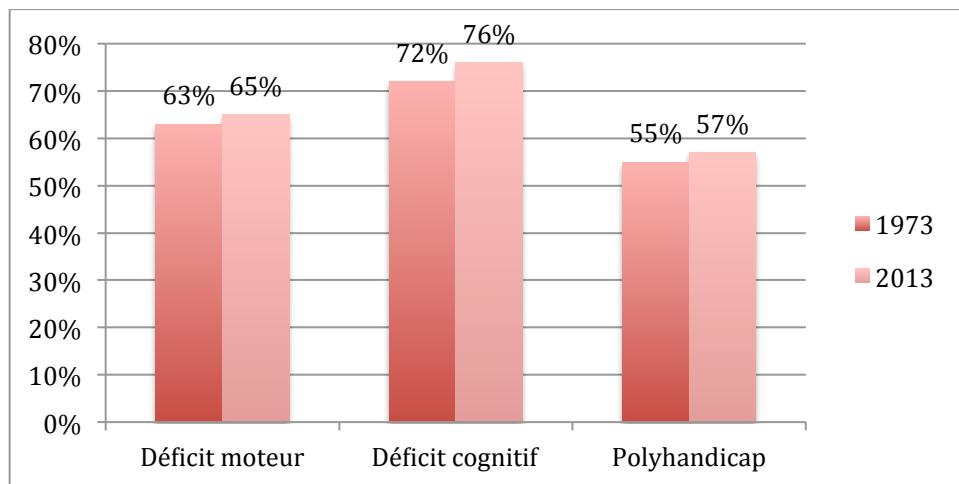


Figure 10 : Devenir psychomoteur des enfants à terme en 1973 et en 2013.

11. Recul du suivi

En 1973, la médiane du recul était de 3 ans (1-13 ans).

En 2013, la médiane de recul était de 5 ans 3 mois (18 mois- 8 ans 6 mois).

Cette différence n'est pas significative ($p = 0,12$).

12. Décès

Dans nos 2 cohortes, 7 % des enfants sont décédés avant l'âge de 4 ans (soit 4 enfants/ 54 en 1973 et 1 enfant/ 29 en 2013).

DISCUSSION

1. Biais et limites de notre étude

Cette étude est rétrospective pour les 2 périodes d'études. Ainsi, certaines données étaient manquantes dans les dossiers. Par ailleurs, nos effectifs sont faibles et certaines statistiques peuvent ne pas être le reflet de la réalité clinique.

Toutefois, cette étude est représentative des enfants suivis en Lorraine pendant ces deux périodes de 10 ans. En effet, tous les enfants présentant des spasmes infantiles sont adressés au CHU, au moins pour la réalisation d'un EEG vidéo, car les centres périphériques de Lorraine ne le font pas. Et ce même si les enfants sont ensuite pris en charge en hôpital périphérique.

Par ailleurs, la prise en charge des enfants était relativement codifiée et protocolisée pour les 2 groupes de patients.

2. Discussion des résultats

Caractéristiques de nos populations

Nos deux populations sont comparables, tant sur le plan du poids de naissance, de l'âge au début des symptômes et du sexe ratio. Néanmoins, le diagnostic est porté 21 jours plus tôt dans la cohorte de 2013 (14 jours versus 36 jours) ; cette différence n'est pas significative au plan statistique ; mais sur un plan clinique, il a été démontré qu'un retard de prise en charge grevait le pronostic à terme. Ainsi un délai entre le début des spasmes et le diagnostic de plus de 30 jours est corrélé avec un mauvais pronostic neurologique à terme (55).

De même les caractéristiques de nos populations sont semblables à celles de la littérature. En effet, l'âge moyen de début de spasmes dans nos 2 cohortes est proche de 6 mois. Quant au sexe ratio, la littérature décrit une prédominance masculine que nous retrouvons dans cette étude avec un sexe ratio de 2 garçons pour 1 fille (7).

Nous retrouvons aussi une plus grande proportion de tracés hypersarhythmiques en 1973, par rapport au tracé de 2013. En 1973 aucun tracé EEG ne révélait la présence d'anomalie unifocale, alors qu'ils en retrouvent 3 en 2013. Ceci est peut être lié au fait qu'en 1973 l'attention des praticiens n'était pas portée sur les potentielles lésions focales qui peuvent engendrer des spasmes infantiles. D'autre part, les techniques d'enregistrement étaient plus limitées : les EEG étaient de courte durée. De plus, les techniques d'enregistrement numérisé permettent de travailler le signal pour mettre en évidence des foyers de pointes focaux qui étaient difficilement distinguables sur les tracés papier du fait de l'amplitude du signal du tracé de fond. L'utilisation de benzodiazépines a été proposée avant les EEG numérisés pour diminuer cette amplitude et permettre une meilleure analyse du tracé. Ceci n'a pas été réalisé dans la cohorte historique, antérieure à cette recommandation. Quant à la cohorte de 2013, tous les tracés sont numérisés ce qui permet facilement de traiter le signal après son acquisition sans avoir recours à des thérapeutiques qui par ailleurs peuvent modifier par elles mêmes certaines caractéristiques fondamentales du tracé EEG.

Spasmes symptomatiques ou cryptogéniques

Dans notre cohorte de 2003 à 2013, 79 % des syndromes de West sont symptomatiques. Ces résultats concordent avec la littérature (75 à 88 %) (11)(13).

En 1973, seulement 63 % des enfants présentent des spasmes symptomatiques. Cette plus faible proportion est certainement liée à l'évolution des techniques de diagnostic, avec en premier lieu l'imagerie cérébrale. En effet, les progrès les plus récents de l'imagerie cérébrale permettent actuellement de déceler des lésions de très petite taille, comme certaines dysplasies corticales focales qui peuvent provoquer chez certains enfants de spasmes infantiles.

Le recul de suivi

Le recul de suivi était plus faible en 1973 qu'en 2013, avec une durée médiane de suivi de 3 ans en 1973 et de 5 ans 3 mois en 2013. Cette différence n'est statistiquement pas significative. Toutefois sur un plan pragmatique, on peut facilement envisager qu'une différence de suivi de 2 ans, surtout pendant la première enfance, puisse biaiser les résultats. En effet, les acquisitions psychomotrices à ces âges sont très variées et il est peut arriver

qu'un déficit cognitif ou moteur léger ne soit pas démasqué à l'âge de 3 ans alors qu'il le serait à l'âge de 5 ans.

Efficacité des traitements entrepris

Nous remarquons qu'en 1973, chez 17 patients aucun nouveau traitement n'était proposé alors que les spasmes persistaient chez ces patients, et ce alors que les enfants n'avaient reçu que 2 à 3 lignes de traitement. Actuellement, beaucoup plus de lignes de traitement sont proposées aux patients et à leurs parents en cas d'inefficacité de la ligne de traitement précédente, probablement grâce l'augmentation du nombre de thérapeutiques dont le spectre peut couvrir les spasmes infantiles ; et peut être aussi par la demande croissante des parents et des familles pour qu'un traitement efficace soit mis en place.

Epilepsie ultérieure et devenir à long terme

En 2013, l'évolution vers une épilepsie syndromique de type Lennox Gastaut est très significativement moins fréquente qu'en 1973. Les innovations thérapeutiques et surtout l'adaptation constante des traitements en cas d'inefficacité avec pour objectif de faire cesser les spasmes ont permis d'améliorer le pronostic. Ce résultat est capital car l'évolution vers une encéphalopathie épileptique des enfants souffrant d'un syndrome de West est une complication grave. Elle grève le pronostic sur le plan cognitif et comportemental.

Dans notre étude, on ne retrouve pas de différence significative pour le nombre d'enfants présentant un déficit cognitif, moteur ou encore un polyhandicap.

Il est néanmoins important de noter qu'en quarante ans, la qualité de vie des enfants a été nettement améliorée, même si aucune échelle d'évaluation n'a été mise en place. En effet, sur le plan des traitements, en 1973, la majorité des enfants était traitée par une corticothérapie par voie intramusculaire ou per os.

Ces thérapeutiques sont grevées par de nombreux effets secondaires, qui altèrent la qualité de vie des enfants et augmentent la morbi-mortalité. Les effets secondaires du Vigabatrin altèrent moins la qualité de vie, mais nécessitent toutefois une surveillance à long terme, que ce soit pour l'altération du champ visuel ou les anomalies de la substance blanche dont nous ne connaissons actuellement pas les répercussions à long terme.

Mortalité

Nous notons dans notre étude un taux de mortalité à 7 % dans nos 2 cohortes. Ces décès sont tous survenus avant l'âge de 4 ans. Ce taux est inférieur à celui de 11 % avant 3 ans retrouvé dans la littérature (51). Ce taux est peut être lié à l'amélioration de la prise en charge globale de ces patients avec une meilleure prise en charge des surinfections pulmonaires et autres complications du handicap.

3. Evolution des techniques

Si l'évolution de la prise en charge des enfants ne permet pas d'améliorer le pronostic à long terme, il permet aux parents et aux familles de poser un diagnostic étiologique au syndrome de West de leur enfant. Ainsi, pour les grossesses ultérieures, une surveillance échographique accrue ainsi que des IRM fœtales pourront être proposées dans les cas secondaires à une malformation cérébrale (9)(10). De même, les techniques les plus récentes en génétique permettent de retrouver des anomalies spécifiques grâce à un diagnostic prénatal pour les futures grossesses.

Par ailleurs, nous avons retrouvé dans la cohorte de 1973 un cas de phénylcétonurie. Depuis 1972, l'Association Française pour le Dépistage des Handicaps de l'Enfant rend le dépistage systématique. Ainsi, les enfants sont pris en charge dès la naissance avec un régime adapté. Grâce à cette prise en charge précoce, les enfants ne présentent pas les complications classiques de la phénylcétonurie.

Une autre avancée est la prévention des foetopathies, avec la vaccination systématique des enfants contre la rougeole, la rubéole ou encore la vaccination des femmes en âge de procréer qui ne seraient pas immunisées. Néanmoins, il n'y a actuellement plus de dépistage fait de façon régulière pour le CMV, nous retrouvons encore parfois des enfants présentant des séquelles d'infections à CMV.

Enfin, la vaccination contre le pneumocoque permet de limiter le nombre d'enfants et de nourrissons atteints de méningite à pneumocoque qui représentaient une cause de spasmes dans notre cohorte de 1973. La médiatisation des risques liés aux méningites conduit les

parents à consulter plus précocement et peut être à limiter les conséquences des infections du système nerveux central si elles sont prises en charge à temps.

4. Les techniques d'avenir

De nouvelles thérapeutiques peuvent être envisagées dans le traitement des spasmes infantiles, et en particulier chez les enfants atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville. De récents essais thérapeutiques portant sur la Rapamycine, un inhibiteur de la voie mTOR (mammalian target of rapamycin) montrent que cette molécule pourrait avoir un effet spécifique. Ce traitement aurait un effet sur les angiomyolipomes rénaux, la lymphangiomeiomyomatose pulmonaire et l'astrocytome à cellules géantes. Il permettrait de diminuer la taille des lésions mais seulement de façon transitoire. De même, il pourrait avoir un effet sur l'épilepsie, les troubles cognitifs et du comportement de ces patients (59).

CONCLUSION

Les spasmes infantiles sont une pathologie d'une particulière gravité. Leur prise en charge a beaucoup évolué en 40 ans, tant au niveau diagnostique que thérapeutique. Dans cette étude, nous souhaitons évaluer l'impact sur le pronostic, de l'évolution de l'approche étiologique et thérapeutique, des spasmes infantiles.

Sur le plan du diagnostic étiologique, l'essor de la neurogénétique et de la connaissance des erreurs innées du métabolisme, combinés aux techniques d'imagerie anatomique et fonctionnelle, de biochimie et de biologie moléculaire a transformé l'enquête étiologique devant un syndrome de West. Ainsi, l'identification de l'étiologie de cette encéphalopathie épileptique est maintenant beaucoup plus fréquente, alors que les causes acquises, comme les séquelles de méningites, sont moins fréquentes du fait des progrès de la pédiatrie dans son ensemble. Certaines étiologies comme les dysplasies corticales focales permettent d'envisager un traitement chirurgical pour les formes pharmacorésistantes. L'identification des pathologies génétiques et/ou métaboliques permet plus précocement d'envisager une prise en charge adaptée pour certains enfants, de connaître leur pronostic, et éventuellement de proposer un conseil génétique aux familles.

L'évolution des thérapeutiques anti-épileptiques permet de diminuer les effets secondaires des traitements entrepris. Elle permet également d'envisager une stratégie de prise en charge en cas de résistance aux traitements de première et deuxième ligne. On montre ainsi une significative diminution d'évolution vers une encéphalopathie épileptique de type Lennox-Gastaut. L'ensemble concourt à une amélioration de la qualité de vie des enfants.

BIBLIOGRAPHIE

1. WEST WJ. On A Peculiar Form Of Infantile Convulsions. *Lancet*. 1841, pp 724-725.
2. GIBBS FA, GIBBS EL. Infantile Spasms. *Atlas Of Electroencephalography*. 1952.
3. SOREL L, DUSAUCY-BAULOYE A. Findings In 21 Cases Of Gibbs' Hypsarrhythmia; Spectacular Effectiveness Of ACTH. *Acta Neurol Psychiatr Belg*, 1958, Feb,58(2): pp130-141.
4. GUISSARD G, DAMRY N, DAN B, DAVID P, SEKHARA T, ZIEREISEN F, ET AL. Imagerie De L'épilepsie Chez L'enfant. *Archives De Pédiatrie*, 2005 Mar,12(3), pp 337-346.
5. HOLDEN EW, THANH NGUYEN H, GROSSMAN E, ROBINSON S, NELSON LS, GUNTER MJ, ET AL. Estimating Prevalence, Incidence, And Disease-Related Mortality For Patients With Epilepsy In Managed Care Organizations. *Epilepsia*, 2005 Feb,46(2): pp311-319.
6. DULAC O, TUXHORN I. Spasmes Infantiles Et Syndrome De West. *Les Syndromes Epileptiques De L'enfant Et De L'adolescent*. 2005, Ed. John Libbey, pp 53-72.
7. VILLENEUVE N. Epilepsies Du Nourrisson. *Neurologie Pédiatrique*. Médecine-Sciences Flammarion.
8. PLOUIN P, KAMINSKA A, MOUTARD M-L, SOUFFLET C. Spasmes Infantiles. *L'EEG En Pédiatrie*. 2005, Ed. John Libbey.
9. BERG AT, TESTA FM, LEVY SR, SHINNAR S. Neuroimaging In Children With Newly Diagnosed Epilepsy: A Community-Based Study. *Pediatrics*, 2000 Sep,106(3), pp 527-532.
10. VAN BOGAERT P, CHIRON C, ADAMSBAUM C, ROBAIN O, DIEBLER C, DULAC O. Value Of Magnetic Resonance Imaging In West Syndrome Of Unknown Etiology. *Epilepsia*, 1993 Aug, 34(4), pp701-706.
11. Proposal For Revised Classification Of Epilepsies And Epileptic Syndromes. Commission On Classification And Terminology Of The International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 1989 Aug,30(4), pp 389-399.
12. BERG AT, BERKOVIC SF, BRODIE MJ, BUCHHALTER J, CROSS JH, VAN EMDE BOAS W, ET AL. Revised Terminology And Concepts For Organization Of Seizures And Epilepsies: Report Of The ILAE Commission On Classification And Terminology, 2005-

2009. *Epilepsia*, 2010 Apr,51(4), pp 676-685.

13. OHTSUKA Y, MATSUDA M, OGINO T, KOBAYASHI K, OHTAHARA S. Treatment Of The West Syndrome With High-Dose Pyridoxal Phosphate. *Brain Dev*, 1987, 9(4), pp 418-421.

14. AICARDI J, CHEVRIE J-J. Les Spasmes Infantiles. *Archives Françaises De Pédiatrie*. 1978, 35, pp 1015-1023.

15. SHAIN C, RAMGOPAL S, FALLIL Z, PARULKAR I, ALONGI R, KNOWLTON R, ET AL. Polymicrogyria-Associated Epilepsy: A Multicenter Phenotypic Study From The Epilepsy Phenome/Genome Project. *Epilepsia*, 2013 Aug,54(8), pp 1368-1375.

16. CUSMAI R, RICCI S, PINARD JM, PLOUIN P, FARIELLO G, DULAC O. West Syndrome Due To Perinatal Insults. *Epilepsia*, 1993 Aug, 34(4), pp 738-742.

17. GKAMPETA A, PAVLOU E. Infantile Spasms (West Syndrome) In Children With Inborn Errors Of Metabolism: A Review Of The Literature. *J Child Neurol*, 2012 Oct, 27(10), pp 1295-1301.

18. CAMPEAU PM, VALAYANNOPOULOS V, TOUATI G, BAHI-BUISSON N, BODDAERT N, PLOUIN P, ET AL. Management Of West Syndrome In A Patient With Methylmalonic Aciduria. *J Child Neurol*, 2010 Jan, 25(1), pp 94-97.

19. ALDAMIZ-ECHEVARRIA AZUAR L, PRATS VIÑAS JM, SANJURJO CRESPO P, PRIETO PERERA JA, LABAYRU ECHEVERRIA MT. Infantile Spasms As The First Manifestation Of Propionic Acidemia. *An Pediatr (Barc)*, 2005 Dec, 63(6),pp 548-550.

20. ZHONGSHU Z, WEIMING Y, YUKIO F, CHENG-LNING Z, ZHIXING W. Clinical Analysis Of West Syndrome Associated With Phenylketonuria. *Brain Dev*, 2001 Nov, 23(7), pp 552-557.

21. GUDIÑO MA, CAMPISTOL J, CHAVEZ B, CONILL J, HERNANDEZ S, VILASECA MA. Hurler's Syndrome, West's Syndrome, And Vitamin D-Dependent Rickets. *Journal Of Child Neurology*, 2002 Feb,17(2), p 149.

22. GKAMPETA A, PAVLOU E. Infantile Spasms (West Syndrome) In Children With Inborn Errors Of Metabolism: A Review Of The Literature. *J Child Neurol*, 2012 Oct,27(10), pp 1295-1301.

23. BAHI-BUISSON N, KAMINSKA A, NABBOU R, BARNERIAS C, DESGUERRE I, DE LONLAY P, ET AL. Epilepsy In Menkes Disease: Analysis Of Clinical Stages. *Epilepsia*, 2006,47(2), pp 380-386.

24. MAEDA H, FURUNE S, NOMURA K, KITOU O, ANDO Y, NEGORO T, ET AL. Decrease Of N-Acetylaspartate After ACTH Therapy In Patients With Infantile Spasms.

Neuropediatrics, 1997 Oct, 28(5), pp 262-267.

25. GO CY, MACKAY MT, WEISS SK, STEPHENS D, ADAMS-WEBBER T, ASHWAL S, ET AL. Evidence-Based Guideline Update: Medical Treatment Of Infantile Spasms. Report Of The Guideline Development Subcommittee Of The American Academy Of Neurology And The Practice Committee Of The Child Neurology Society. *Neurology*, 2012 Jun 12, 78(24), pp 1974-1980.
26. NABBOUT R. A Risk-Benefit Assessment Of Treatments For Infantile Spasms. *Drug Saf*, 2001, 24(11), pp 813-828.
27. KAMINSKA A. [New Antiepileptic Drugs In Childhood Epilepsies: Indications And Limits]. *Epileptic Disord*, 2001, 3 Spec No 2, SI37- 46.
28. VIGEVANO F, CILIO MR. Vigabatrin Versus ACTH As First-Line Treatment For Infantile Spasms: A Randomized, Prospective Study. *Epilepsia*, 1997 Dec, 38(12), pp 1270-1274.
29. CHIRON C, DUMAS C, JAMBAQUE I, MUMFORD J, DULAC O. Randomized Trial Comparing Vigabatrin And Hydrocortisone In Infantile Spasms Due To Tuberos Sclerosis. *Epilepsy Res*, 1997 Jan, 26(2), pp 389-395.
30. VILLENEUVE N, SOUFFLET C, PLOUIN P, CHIRON C, DULAC O. [Treatment Of Infantile Spasms With Vigabatrin As First-Line Therapy And In Monotherapy: Apropos Of 70 Infants]. *Arch Pediatr*, 1998 Jul, 5(7), pp 731-738.
31. PRASAD AN, PENNEY S, BUCKLEY DJ. The Role Of Vigabatrin In Childhood Seizure Disorders: Results From A Clinical Audit. *Epilepsia*, 2001 Jan, 42(1), pp 54-61.
32. IANNETTI P, SPALICE A, PERLA FM, CONICELLA E, RAUCCI U, BIZZARRI B. Visual Field Constriction In Children With Epilepsy On Vigabatrin Treatment. *Pediatrics*, 2000 Oct, 106(4), pp 838-842.
33. THELLE T, GAMMELGAARD L, HANSEN JK, ØSTERGAARD JR. Reversible Magnetic Resonance Imaging And Spectroscopy Abnormalities In The Course Of Vigabatrin Treatment For West Syndrome. *European Journal Of Paediatric Neurology*, 2011 May, 15(3), pp 260-264.
34. DESGUERRE I, MARTI I, VALAYANNOPOULOS V, BAHU-BUISSON N, DULAC O, PLOUIN P, ET AL. Transient Magnetic Resonance Diffusion Abnormalities In West Syndrome: The Radiological Expression Of Non-Convulsive Status Epilepticus? *Dev Med Child Neurol*, 2008 Feb, 50(2), pp 112-116.
35. PEARL PL, VEZINA LG, SANETO RP, MCCARTER R, MOLLOY-WELLS E, HEFFRON A, ET AL. Cerebral MRI Abnormalities Associated With Vigabatrin Therapy.

Epilepsia, 2009 Feb, 50(2), pp 184-194.

36. SIEMES H, SPOHR HL, MICHAEL T, NAU H. Therapy Of Infantile Spasms With Valproate: Results Of A Prospective Study. *Epilepsia*, 1988 Oct, 29(5), pp 553- 560.
37. GLAUSER TA. Topiramate. *Semin Pediatr Neurol*, 1997 Mar, 4(1), pp 34-42.
38. GLAUSER TA, CLARK PO, STRAWSBURG R. A Pilot Study Of Topiramate In The Treatment Of Infantile Spasms. *Epilepsia*, 1998 Dec, 39(12), pp 1324-1328.
39. GLAUSER TA, CLARK PO, MCGEE K. Long-Term Response To Topiramate In Patients With West Syndrome. *Epilepsia*, 2000, 41 Suppl 1:S91-94.
40. YUM M-S, KO T-S. Zonisamide In West Syndrome: An Open Label Study. *Epileptic Disord*, 2009 Dec, 11(4), pp 339-344.
41. KOSSOFF EH, WANG H-S. Dietary Therapies For Epilepsy. *Biomed J*, 2013 Feb, 36(1), pp 2-8.
42. KOSSOFF EH, ZUPEC-KANIA BA, AMARK PE, BALLABAN-GIL KR, CHRISTINA BERGQVIST AG, BLACKFORD R, ET AL. Optimal Clinical Management Of Children Receiving The Ketogenic Diet: Recommendations Of The International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*, 2009 Feb, 50(2), pp 304-317.
43. KOSSOFF EH, HARTMAN AL. Ketogenic Diets: New Advances For Metabolism-Based Therapies. *Curr Opin Neurol*, 2012 Apr, 25(2), pp 173- 178.
44. KOSSOFF EH, PYZIK PL, MCGROGAN JR, VINING EPG, FREEMAN JM. Efficacy Of The Ketogenic Diet For Infantile Spasms. *Pediatrics*, 2002 May, 109(5), pp780-783.
45. HONG AM, TURNER Z, HAMDY RF, KOSSOFF EH. Infantile Spasms Treated With The Ketogenic Diet: Prospective Single-Center Experience In 104 Consecutive Infants. *Epilepsia*, 2010 Aug,51(8), pp 1403-1407.
46. VILLENEUVE N. Epilepsie: Autres Possibilités Thérapeutiques. *Neurologie Pédiatrique, Medecine-Sciences Flammarion*;
47. FOHLEN M, DELALANDE O, PINARD J, DULAC O. Indications De La Chirurgie De L'épilepsie Chez L'enfant. *Archives De Pédiatrie*, 1996 Jan, 3:S359-S360.
48. DELALANDE O, FOHLEN M, DORFMULLER G, BULTEAU C, JALIN C. La Chirurgie De L'épilepsie Chez L'enfant. *Archives De Pédiatrie*, 2007 Jun, 14(6), pp 579-582.
49. ECHENNE B, DULAC O, PARAYRE-CHANEZ MJ, CHIRON C, TAILLEBOIS L, COGNOT C, ET AL. Treatment Of Infantile Spasms With Intravenous Gamma-Globulins. *Brain Dev*, 1991 Sep, 13(5), pp 313-319.
50. WHELESS JW, CLARKE DF, ARZIMANOGLU A, CARPENTER D. Treatment

Of Pediatric Epilepsy: European Expert Opinion, 2007. *Epileptic Disord*, 2007 Dec, 9(4), pp 353-412.

51. BURNETT LL, GIBBS EL, GIBBS FA. Prognosis In Infantile Spasms. *Pediatrics*, 1958 May 1, 21(5), pp 719-721.

52. DARKE K, EDWARDS SW, HANCOCK E, JOHNSON AL, KENNEDY CR, LUX AL, ET AL. Developmental And Epilepsy Outcomes At Age 4 Years In The UKISS Trial Comparing Hormonal Treatments To Vigabatrin For Infantile Spasms: A Multi-Centre Randomised Trial. *Arch Dis Child*, 2010 May, 95(5), pp 382-386.

53. GIBBS EL, FLEMING MM, GIBBS FA. Diagnosis And Prognosis Of Hypsarhythmia And Infantile Spasms. *Pediatrics*, 1954 Jan 1, 13(1), pp 66-73.

54. RIIKONEN RS. Favourable Prognostic Factors With Infantile Spasms. *Eur J Paediatr Neurol*, 2010 Jan, 14(1), pp 13-18.

55. AUVIN S, HARTMAN AL, DESNOUS B, MOREAU A-C, ALBERTI C, DELANOE C, ET AL. Diagnosis Delay In West Syndrome: Misdiagnosis And Consequences. *Eur J Pediatr*, 2012 Nov, 171(11), pp 1695-1701.

56. CAMBIER J, MASSON M, DEHEN H. Examens Complémentaires. *Abrégé De Neurologie*, 1975.

57. LAPLANE R, ETIENNE M, GRAVELEAU D, LASFARGUES G, LEPERCQ G, POLONOVSKI C. Problèmes Neurologiques De La Première Enfance. *Abrégé De Pédiatrie. Abrégés De Médecine*, 1973.

58. FOURATI M, PIERSON M. Pronostic Eloigné Du Syndrome De West (A Propos De 54 Observations), 124, Nancy, 1973.

59. CHIPAUX M, CHIRON C, TOURAINE R, OUSS L, DULAC O, NABBOUT R. *Sclérose Tubéreuse De Bourneville : Mise Au Point Et Actualités*, 2009.

RESUME DE LA THESE

Titre : Spasmes infantiles : Comparaison de deux cohortes rétrospectives prises en charge à 40 ans d'intervalle à Nancy.

Les spasmes infantiles sont une encéphalopathie épileptique d'une particulière gravité touchant les enfants de moins d'un an. Ils sont caractérisés par une triade électro-clinique associant des spasmes épileptiques, une régression psychomotrice et un tracé électro-encéphalographique dit hysarythmique. Les spasmes peuvent être symptomatiques de pathologies malformatives, génétiques, métaboliques, infectieuses ou post-traumatiques. Le traitement de référence de première ligne est la corticothérapie. Le Vigabatrin est également proposé en première intention en Europe.

Nous avons effectué une étude monocentrique rétrospective d'une cohorte de patients atteints de syndrome de West pris en charge au CHU de Nancy depuis 10 ans en 2013. Nous l'avons comparée à une cohorte historique constituée 40 ans auparavant en 1973 dans la même structure hospitalière et rapportée dans une précédente Thèse de Médecine à la Faculté de Nancy. Nous avons analysé les données concernant la naissance des enfants, le développement psychomoteur initial, l'âge au début des spasmes, le retard diagnostique, le développement psychomoteur ultérieur, la survenue secondaire d'une épilepsie et particulièrement d'une encéphalopathie épileptique.

L'essor combiné de la neurogénétique, de la neuro-imagerie et de la connaissance des erreurs innées du métabolisme permet, bien que les étiologies acquises de diagnostic plus aisé soient moins fréquentes, d'identifier l'étiologie des spasmes épileptique plus souvent en 2013 qu'en 1973 (79% vs 63%).

Le pronostic psychomoteur et comportemental ainsi que la proportion d'épilepsies secondaires pharmacorésistantes n'est pas significativement différent dans les 2 séries. En revanche, l'évolution vers une encéphalopathie épileptique de type Lennox-Gastaut est significativement moins fréquente en 2013, probablement liée à la précocité du diagnostic et l'efficacité des différentes lignes thérapeutiques. Par ailleurs, la qualité de vie des patients est meilleure avec les nouvelles thérapeutiques présentant moins d'effets secondaires que les corticoïdes.

TITRE EN ANGLAIS

Infantile spasms: Comparison of a 10 years retrospective cohort in 2013 to a historic one dating of 1973. Academic Children Hospital of Nancy, France,

THESE: PEDIATRIE ANNEE - 2013

MOTS CLEFS: Spasmes infantiles- Développement psychomoteur- Etiologie- Pronostic

KEY WORDS: Infantile spasms – Psychomotor development –Etiology- Prognosis

INTITULE ET ADRESSE : UNIVERSITE DE LORRAINE
Faculté de médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex