

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2006

THESE N° 134/1

**LE SYNDROME DE WEST : A PROPOS DE 23
PATIENTS TRAITES AU CHRU DE LIMOGES**

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 151900 6

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 22 Septembre 2006

par

Clotilde LAUNAY épouse THUILLIER

Née le 30 Octobre 1977 à GUERET

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur DE LUMLEY WOODYEAR.....Président
Monsieur le Professeur COURATIER.....Juge
Monsieur le Professeur GAROUX.....Juge
Madame le Professeur LIENHARDT-ROUSSIE.....Juge
Madame le Docteur LAROCHE-RAYNAUD.....Membre invité
Monsieur le Docteur TAPIE..... Membre invité

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

MOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ADJUSSESSEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
A DENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (Surnombre 31/08/2006)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE
AERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
AESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
AONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
AONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE
AORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
AHAPOT René	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
AHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
A CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
A CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
A COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
A COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
A CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
A COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
A CUBERTAFOND Pierre (Surnombre 31/08/2006)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
A DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
A DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
A DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
A DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
A DESCOTTES Bernard (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
A DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
A DUMAS Jean-Philippe (C.S)	CHIRURGIE UROLOGIQUE ET ANDROLOGIE
A DUMONT Daniel (C.S)	MEDECINE DU TRAVAIL
A FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
A FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
A GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
A GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
A GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
A JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
A LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
A LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
A LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
A LE MEUR Yannick	NEPHROLOGIE
A LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
A MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
A MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE

MAUBON Antoine (C.S)
MELLONI Boris
MERLE Louis (C.S)
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique (C.S)
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PARAF François
PILLEGAND Bernard (Surnombre 31/08/2008)
PIVA Claude (C.S)
PLOY Marie-Cécile
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (C.S)
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis (C.S)
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
STURTZ Franck
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNEGRE Alain (C.S)
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)
YARDIN Catherine (C.S)

RADIOLOGIE
PNEUMOLOGIE
PHARMACOLOGIE
NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
ANATOMIE PATHOLOGIQUE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE – CHIRURGIE GENERALE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
MEDECINE INTERNE
REANIMATION MEDICALE
CARDIOLOGIE
MALADIES INFECTIEUSES
HISTOLOGIE-CYTOLOGIE, CYTOGENETIQUE ET BIOLOGIE
CELLULAIRE ET DE LA REPRODUCTION

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALAIN Sophie
ANTONINI Marie-Thérèse
BOUTEILLE Bernard
CHABLE Hélène
DAVIET Jean-Christophe
DRUET-CABANAC Michel
DURAND-FONTANIER Sylvaine
ESCLAIRE Françoise
JULIA Annie
LAPLAUD Paul
MOUNIER Marcelle
PETIT Barbara
QUELVEN Isabelle
RONDELAUD Daniel
TERRO Faraj
VERGNE-SALLE Pascale
VINCENT François

Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
 Explorations Fonctionnelles Physiologiques
 Parasitologie - mycologie
 Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles
 Médecine physique et réadaptation
 Epidémiologie, économie de la santé et prévention
 Anatomie – Chirurgie Digestive
 Biologie Cellulaire
 Hématologie
 Biochimie et Biologie Moléculaire
 Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
 Anatomie et cytologie pathologiques
 Biophysique et Médecine Nucléaire
 Laboratoire Cytologie et Histologie
 Biologie Cellulaire
 Thérapeutique
 Physiologie

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel
BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE
MEDECINE GENERALE

REMERCIEMENTS

A Madame le Docteur LAROCHE,

Neuropédiatre, praticien hospitalier, CHU Dupuytren, Limoges

Pour m'avoir confié ce sujet passionnant et me faire l'honneur d'être mon directeur de mémoire. Merci de m'avoir fait découvrir et aimer cette belle spécialité, de m'avoir recommandée auprès du Professeur Dulac. Merci pour ta gentillesse, ta disponibilité, ton aide et tes bons conseils.

A Monsieur le Professeur DE LUMLEY,

Chef de service de Pédiatrie, CHU Dupuytren, Limoges

Pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse. Merci de m'avoir permis de réaliser ce beau cursus dans cette belle spécialité.

A Monsieur le Professeur COURATIER,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Service de Neurologie, CHU Dupuytren, Limoges

Pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail.

A Monsieur le Professeur GAROUX,

Chef de service de Pédopsychiatrie, CHU Dupuytren, Limoges

Pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail.

A Madame le Professeur LIENHARDT,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Pédiatrie, CHU Dupuytren, Limoges

Pour avoir fait l'honneur de juger ce travail. Merci d'avoir toujours été de bon conseil, de m'avoir encouragée, soutenue tout au long de ma formation.

A Monsieur le Docteur TAPIE,

Praticien Hospitalier, Service d'Exploration Fonctionnelle Neurologique, CHU Dupuytren, Limoges

Pour avoir accepté d'être Membre invité à cette thèse. Merci de m'avoir formée à la lecture de l'EEG, merci de votre disponibilité et de vos bons conseils.

Je tiens également à remercier

Monsieur le Professeur Vallat, Chef de Service de Neurologie, Hôpital Dupuytren, Limoges, pour m'avoir acceptée dans son service et m'avoir permis de me former à l'EEG.

Monsieur le Professeur Dulac, chef de Service de Neuropédiatrie, Hôpital Necker, Paris, pour m'avoir accueillie et formée lors de mon inter-CHU.

Tous les autres médecins du service de Pédiatrie et du service d'Exploration Fonctionnelle Neurologique de Limoges, tout particulièrement Madame le Docteur Tuilas pour son précieux enseignement à l'EEG ainsi que les médecins de Neuropédiatrie de l'Hôpital Necker, particulièrement les Docteurs Desguerre et Bahi Buisson.

A tous ceux qui mon soutenue,

Frédéric, pour ton aide, ta patience ; en espérant que ton avenir professionnel soit aussi prometteur que ta vie personnelle, tu le mérites amplement.

Mes parents, pour leurs encouragements et l'aide qu'ils m'ont apportés tout au long de mes études et encore actuellement.

Ma famille et belle famille, pour leur soutien permanent.

INTRODUCTION, HISTORIQUE, EPIDEMIOLOGIE

I.	INTRODUCTION.....	11
II.	HISTORIQUE.....	13
III.	EPIDEMIOLOGIE.....	15
	III.1 L'INCIDENCE.....	15
	III.2 LA PREVALENCE.....	15
	III.3 LA REPARTITION GEOGRAPHIQUE.....	16
	III.4 LA RACE	16
	III.5 LE SEXE	16
	III.6 L'AGE DE SURVENUE	16

ETUDE RETROSPECTIVE

I.	OBJECTIF	20
II.	POPULATION ET METHODE.....	20
	II.1 POPULATION.....	20
	II.2 METHODE.....	20
	II.3 DEFINITION DES PRINCIPALES VARIABLES RELEVÉES.....	21
	II.3.1 Données biographiques générales.....	21
	II.3.2 Antécédents personnels et familiaux.....	21
	II.3.3 Etude de la maladie épileptique initiale.....	21
	II.3.4 Classification étiologique.....	22
	II.3.5 Etude de l'évolution de la maladie épileptique.....	22
	II.3.6 Etude du devenir neurologique, cognitif et comportemental.....	22
III.	TABLEAUX DESCRIPTIFS.....	24
IV.	RESULTATS.....	41
	IV.1 PRECISIONS SUR LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES.....	41
	IV.2 L'INCIDENCE DU SYNDROME DE WEST EN LIMOUSIN.....	42
	IV.3 LES DONNEES BIOGRAPHIQUES.....	42
	IV.3.1 La consanguinité.....	42
	IV.3.2 Le sexe.....	43

IV.4 LES ANTECEDENTS PERSONNELS.....	43
IV.4.1 Les périodes pré, péri et néonatales.....	43
IV.4.2 La période avant la survenue des spasmes.....	44
IV.5 SYNDROME DE WEST : PHASE INITIALE.....	44
IV.5.1 L'âge au début de la maladie.....	44
IV.5.2 Le délai au diagnostic et à la prise en charge.....	45
IV.5.3 Les caractéristiques des spasmes.....	45
IV.5.4 L'examen clinique lors du diagnostic.....	46
IV.5.5 Les caractéristiques EEG.....	46
IV.5.5.a L'EEG intercritique.....	46
IV.5.5.b L'EEG critique.....	47
IV.6 ETIOLOGIES DU SYNDROME DE WEST.....	47
IV.7 EVOLUTION DU SYNDROME DE WEST.....	49
IV.7.1 L'évolution de la maladie épileptique.....	49
IV.7.1.a Schémas et efficacité thérapeutiques.....	49
IV.7.1.b Effets secondaires des traitements.....	50
IV.7.1.c Délai de réponse au traitement.....	51
IV.7.1.d Rechutes et autres crises.....	51
IV.7.2 Devenirs neurologique, cognitif et comportemental.....	52
IV.7.2.a L'atteinte neurologique.....	52
IV.7.2.b L'atteinte cognitive.....	53
IV.7.2.c Les troubles du comportement.....	54

REVUE DE LA LITTERATURE

I. PHYSIOPATHOLOGIE.....	56
I.1 LE DEVELOPPEMENT CEREBRAL.....	57
I.2 APPORT DES EXPLORATIONS NEUROLOGIQUES FONCTIONNELLES	58
I.2.1 Apport de l'électrophysiologie.....	58
I.2.2 Apport de l'imagerie cérébrale.....	59
I.2.2.a Apport de l'imagerie conventionnelle.....	59
I.2.2.b Apport de l'imagerie fonctionnelle : PET et SPECT.....	59
I.2.3 Apport de la biologie et de l'histologie.....	62
I.2.3.a Etude des neurotransmetteurs et de leurs métabolites.....	62
I.2.3.b Les anomalies anatomopathologiques.....	62
I.3 LES DIFFERENTES HYPOTHESES ET MODELES.....	63

Syndrome de West : Table des matières

I.3.1 L'hypothèse des neurotransmetteurs.....	63
I.3.1.a La sérotonine.....	63
I.3.1.b Le tryptophane.....	64
I.3.1.c Le GABA.....	65
I.3.2 L'hypothèse hormonale : la CRH.....	66
I.3.3 L'hypothèse du dysfonctionnement du système immunitaire.....	70
I.3.4 L'hypothèse génétique.....	71
I.3.5 Différentes hypothèses suggérant une implication des structures corticales et sous corticales dans la genèse du syndrome de West.....	71
I.3.5.a Le modèle du dysfonctionnement isolé du tronc cérébral.....	71
I.3.5.b Le modèle de l'interaction « cortex-structures sous corticales ».....	72
I.3.5.c Le modèle de la « déafférentation fonctionnelle entre le cortex et les structures sous corticales ».....	74
I.3.5.d Le modèle de la « désynchronisation développementale ».....	77
II. DEFINITION ET DIAGNOSTIC POSITIF.....	79
II.1 DEFINITION.....	79
II.2 DIAGNOSTIC POSITIF CLINIQUE.....	80
II.2.1 Les spasmes infantiles.....	80
II.2.1.a Caractéristiques générales.....	80
II.2.1.b Formes cliniques des spasmes.....	84
II.2.1.c Spasmes et crises partielles.....	86
II.2.2 La régression psychomotrice.....	88
II.3 MANIFESTATIONS EEG.....	88
II.3.1 Le tracé critique.....	88
II.3.2 Le tracé intercritique : l'hypsarythmie.....	91
II.3.2.a L'hypsarythmie typique.....	91
II.3.2.b L'hypsarythmie atypique ou modifiée.....	92
II.3.2.c Hypsarythmie et vigilance.....	96
II.3.2.d Evolution de l'hypsarythmie.....	98
II.3.2.e Hypsarythmie et étiologies du syndrome de West.....	98
II.3.2.f Hypsarythmie et pronostic.....	99
II.3.3 Autres patterns EEG intercritiques.....	99
III. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS.....	100
III.1 LES SPASMES BENINS NON EPILEPTIQUES.....	100
III.2 LES CRISES TONIQUES ET LES MYOCLONIES.....	100

III.3 LES ENCEPHALOPATHIES NEONATALES.....	100
III.4 L'HYPEREKPLEXIA	100
III.5 LE SPASMUS NUTANS.....	101
III.6 LE MYOCLONUS BENIN DU NOURRISSON.....	101
III.7 LES ACCES DE DECEREBRATION CHEZ ENFANTS TETRAPARETIQUES.....	101
III.8 LES PHENOMENES MASTURBATOIRES.....	101
III.9 LE SYNDROME DE LENNOX GASTAUT.....	101
III.10 LES DOULEURS ABDOMINALES.....	102
IV. EXAMENS COMPLEMENTAIRES	103
V. ETIOLOGIES.....	105
V.1 CLASSIFICATION.....	105
V.2 LE SYNDROME DE WEST SYMPTOMATIQUE.....	106
V.2.1 Les causes prénatales.....	107
V.2.1.a Les malformations et anomalies cérébrales.....	107
V.2.1.b Les syndromes cutanéomuqueux (STB, NFI).....	112
V.2.1.c Les anomalies chromosomiques.....	114
V.2.1.d Les syndromes congénitaux.....	116
V.2.1.e Les anomalies héréditaires du métabolisme.....	117
V.2.2 Les causes périnatales.....	118
V.2.3 Les causes postnatales	119
V.3 LE SYNDROME DE WEST CRYPTOGENIQUE	119
V.4 LE SYNDROME DE WEST IDIOPATHIQUE.....	120
VI. TRAITEMENTS.....	121
VI.1 LES TRAITEMENTS MEDICAUX.....	121
V.1.1 L'ACTH.....	121
V.1.2 L'Hydrocortisone.....	125
V.1.3 Le Vigabatrin.....	126
V.1.4 Les autres traitements médicamenteux.....	129
VI.2 LES TRAITEMENTS NON MEDICAMENTEUX.....	135
VI.2.1 Le régime cétogène.....	135
VI.2.2 Le traitement chirurgical.....	137

VII. EVOLUTION ET FACTEURS PRONOSTIQUES.....	140
VII.1 LA MORTALITE.....	140
VII.2 L'EPILEPSIE.....	140
VII.3 LE DEVENIR NEUROLOGIQUE	141
VII.4 LE DEVENIR COGNITIF.....	141
VII.5 LE DEVENIR COMPORTEMENTAL.....	142
VII.6 LE DEVENIR EN FONCTION DE L'ETIOLOGIE.....	144
VII.6.1 Les formes cryptogéniques.....	144
VII.6.2 Les formes symptomatiques.....	146
VII.6.2.a Généralités.....	146
VII.6.2.b La Neurofibromatose de type I.....	147
VII.6.2.c La Sclérose tubéreuse de Bourneville.....	147
VII.7 LES FACTEURS PRONOSTICS	148
DISCUSSION.....	153
I. LE SEXE.....	154
II. LA CONSANGUINITE.....	154
III. L'AGE DE SURVENUE.....	154
IV. LES CARACTERISTIQUES DES SPASMES.....	154
V. LES CARACTERISTIQUES EEG.....	155
VI. LES ETIOLOGIES.....	156
VII. L'EVOLUTION DE LA MALADIE.....	156
VII.1 La mortalité.....	157
VII.2 Evolution de l'épilepsie.....	157
VII.3 Evolution neurologique.....	158
VII.4 Evolution cognitive.....	158
VII.5 Evolution comportementale.....	158
CONCLUSION.....	159
BIBLIOGRAPHIE.....	161

- INTRODUCTION -

I. INTRODUCTION

Le syndrome de West est une maladie épileptique sévère affectant le nourrisson dans sa première année de vie.

Cette affection est connue depuis fort longtemps, le Docteur West en ayant fait le premier sa description clinique au XIX siècle.

Avec l'avènement de l'électroencéphalographie, un pattern EEG a pu être associé à ce syndrome.

Grâce aux examens radiologiques, biologiques, nous connaissons de mieux en mieux cette maladie même si de nombreux points d'ombre persistent.

Ses origines sont diverses, son traitement est limité et l'avenir des enfants atteints reste sombre.

L'abondance des publications scientifiques depuis les années 1850 montre combien le syndrome de West est un sujet passionnant. Grâce aux différentes études réalisées, la connaissance de cette maladie s'est améliorée permettant d'établir des critères pronostics et des conduites thérapeutiques optimales.

Depuis dix ans, une vingtaine d'enfants atteints du syndrome de West sont suivis à l'hôpital de Limoges. Par ce travail, nous avons souhaité étudier les caractéristiques de ces patients afin de comparer nos résultats avec ceux de la littérature ; le but final étant toujours le même, améliorer notre prise en charge pour leur donner le meilleur avenir possible.

II. HISTORIQUE

Le Syndrome de West a été décrit pour la première fois dans *The Lancet* par le Docteur William James West [1, 2].

Dans cette lettre datant de janvier 1841, il décrivait l'état clinique de son propre fils James Edwin West, alors âgé de 4 mois au début des symptômes, dans les termes suivants: « *a particular form of infantile convulsion* », « *a strange casting of the eyes toward the ceiling* », « *sudden bowings of the head, drawing up of the legs, and closing of the hands tightly, sometimes clenching his thumbs, and generally screaming during the attack : he sometimes woke shrieking and appeared much frightened* ».

James Edwin West présentait donc une « forme particulière d'épilepsie infantile » qui se manifestait par « des accès de révolutions oculaires (étranges rejets des yeux vers le plafond), de flexion de la tête, de redressement des jambes, de fermeture brutale des mains enserrant parfois les pouces, de cri. Parfois l'enfant se réveillait en criant et apparaissait très effrayé ».

A l'âge de 6 mois, J.E West présentait toujours des convulsions et « avait perdu toute capacité de mouvement volontaire ».

Ces manifestations disparurent un mois après le troisième anniversaire de l'enfant qui continua de temps en temps à présenter des crises convulsives différentes des spasmes.

A 4 ans, la marche autonome n'était toujours pas acquise. J.E West acquit progressivement une compréhension verbale mais pas le langage.

Il présentait des « accès de rire stupide, d'enroulement de la tête », était « fasciné par la musique et les couleurs gaies », ce qui laisse suspecter l'existence de traits autistiques chez cet enfant.

L'enfant fut interné dans un asile pour idiots et mourut à 20 ans de tuberculose.

En 1952, Gibbs et Gibbs [3] décrivent un pattern EEG spécifique associé à ces spasmes infantiles: l'hypsarythmie.

Avant l'adoption finale du terme « syndrome de West » par la Ligue Internationale Contre l'Epilepsie en 1960, de nombreuses dénominations ont été proposées.

Fukuyama en 2001 en a recensé 41 différentes [4].

En voici quelques unes, anglaises et françaises résumées dans le tableau ci-dessous:

Salaam convulsions	Clarke	1841 [4]
Eclampsia nutans	Newnham	1849 [5]
Spasme salutatoire	Jacquet	1903 [6]
Infantile spasms and hypsarythmia	Gibbs et Gibbs	1952 [3]
Maladie des spasmes en flexion de la première enfance	Gastaut	1953 [7]
Massive spasms of infancy and childhood	Druckman & Chao	1955 [8]
Encéphalopathie myoclonique infantile avec hypsarythmie (syndrome de West)	Gastaut	1964 [9]

La littérature scientifique sur le syndrome de West est très riche.

Des années 1850 aux années 1950, la plupart des publications portaient sur les manifestations cliniques de ce syndrome.

Par la suite, les recherches ont porté sur ses caractéristiques électroencéphalographiques.

Depuis les années 1950 les études s'attachent à trouver le meilleur traitement.

Enfin, avec l'avènement des examens complémentaires, notamment l'imagerie et la génétique, les publications les plus récentes s'orientent sur les étiologies possibles et la physiopathologie de cette maladie.

III. EPIDEMIOLOGIE

III.1 INCIDENCE DU SYNDROME DE WEST:

L'incidence se définit comme le nombre de nouveaux cas atteints d'une maladie donnée, dans une population donnée pendant une période définie, souvent une année.

Dans les années 70, l'incidence du syndrome de West a été mesurée entre 0,16 et 0,29/ 1000 naissances aux Etats-Unis, entre 0,25 et 0,42/ 1000 naissances en Europe (Danemark, Finlande) [10, 11].

Sur des études plus récentes [11-20] (cf tableau), cette incidence reste stable dans le temps, entre 0,21 et 0,45/ 1000 naissances.

De plus, il n'y a pas de différence significative quel que soit le continent étudié : 0,4/1000 en Europe, 0,3/ 1000 en Asie et aux Etats-Unis. Cette différence d'incidence peut être due au faible nombre de cas inclus dans certaines études.

Le syndrome de West est donc une maladie rare, le nombre de nouveaux cas en France chaque année pouvant être estimé d'après ces données à 300.

III.2 PREVALENCE DU SYNDROME DE WEST :

La prévalence correspond au nombre de cas atteints d'une maladie donnée, anciens et nouveaux, dans une population donnée, à un moment donné.

La prévalence a été mesurée à 0,2/1000 aux Etats-Unis dans les années 70, à 0,14/1000 au Japon en 1981[11, 19] et 0,16/ 1000 en 1994 (tableau).

Ces valeurs sont là encore proches, quelle que soit la zone géographique étudiée ou l'époque à laquelle l'étude a été menée.

III.3 LA REPARTITION GEOGRAPHIQUE :

Comme nous venons de le voir, le syndrome de West est présent sur tous les continents. Cette maladie ne semble pas sévir dans une région plus qu'une autre.

III.4 LA RACE :

Peu de données sont disponibles à ce sujet.

Trevathan, lors de son étude aux Etats-Unis n'a pas montré de différence d'incidence significative selon la couleur de peau des sujets étudiés.

III.5 LE SEXE :

Le sexe ratio varie selon les études.

Avec des extrêmes allant de 0,5/1 à 3,3/1, le sexe ratio est fréquemment mesuré autour de 1. Il n'y a donc pas de différence entre les sexes, les filles étant autant atteintes que les garçons.

III.6 L'AGE DE SURVENUE :

Le syndrome de West fait partie des épilepsies sévères du nourrisson.

Il survient classiquement pendant la première année de vie ; 89% des cas ont été recensés entre 0 et 8 mois dans l'étude lilloise. [12]

Syndrome de West : Introduction, Historique, Epidémiologie

L'âge moyen de survenue est de 6 mois. Toutefois, des cas tardifs ont été décrits, survenant dans la deuxième année de vie ou plus tard.

Les manifestations initiales peuvent être subtiles rendant le délai de diagnostic plus long, souvent supérieur à un mois.

Epidémiologie : à partir de 12 études

Sources	Période d'étude	Lieu d'étude	Nombre de cas	Sexe Sexe ratio	Age de début Age moyen	Incidence	Prévalence
Lombroso et al (1983) [10]	1958-1976	Boston, USA	286	M : 167 F : 119 SR : 1,4/1	3-7 mois +++ NC	NC	
Trevathan et al (1999) [11]	1975-1977	Atlanta, USA	18	NC	NC	0,29/1000	0,2/1000
Ferraz et al (1986) [12]	1957-1984	Lille, France	66	M : 39 F : 27 SR : 1,4/1	3-8 mois : 68 % 0-8 mois : 89 %	NC	
Luovingsson et al (1994) [13]	1981-1990	Iceland	13	M : 10 F : 3 SR : 3,3/1	2-11 mois M : 5,6 mois	0,33/1000	
Sidenvall et al (1995) [14]	1987-1991	Suède	57	M : 38 F : 19 SR : 2/1	M : 5,9 mois	0,45/1000	
Rantala et al (1999)	1976-1993	Finlande	27	M : 18 F : 19 SR : 0,9/1	2-34 mois M : 6 mois	0,41/1000	NC
Riikonen et al (2001) [15]	1960-1991	Finlande	209	NC	NC	1960-1976 : 0,41/1000 1977-1991 : 0,43/1000	
Wong et al (2001) [16]	1970-2000	Hong Kong	105	M : 55 F : 50 SR : 1,1/1	0-6 mois : 66% 0-12 mois : 86%	NC	NC
Young et al (2001) [17]	1998-1999	Taiwan	35	M : 16 F : 19 SR : 1/1,2	2-11 mois M : 6 mois	NC	NC
Matsuo et al (2001) [18]	1989-1998	Préfecture Nagasaki Japon	47	M : 26 F : 21 SR : 1,2/1	M : 6 mois	0,31/1000	NC
Oka et al (2001) [19]	1994	Préfecture Okayama Japon	6	NC	NC	NC	0,16/1000
Lee et al (2001) [20]	1998-1999	Singapour	9	M : 3 F : 6 SR : 0,5/1	7/9 < 8 mois	0,31/1000	NC

- ETUDE RETROSPECTIVE -

ETUDE RETROSPECTIVE

I. OBJECTIF

L'objectif de ce travail était de réaliser une étude rétrospective sur les enfants suivis pour un syndrome de West dans le service de pédiatrie de Limoges depuis 10 ans afin de comparer nos résultats avec ceux de la littérature.

II. POPULATION ET METHODE

II.1 Population

L'étude a finalement porté sur 23 cas, 20 enfants diagnostiqués ces dix dernières années auxquels nous avons ajoutés trois autres enfants diagnostiqués entre 1989 et 1992.

II.2 Méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective donc uniquement descriptive. Aucune statistique n'a été réalisée, la population étudiée étant trop petite.

Aucune enquête n'a été réalisée auprès des parents, médecins traitants ou structures d'accueil : seules les données contenues dans les dossiers médicaux des patients ont été exploitées.

L'analyse a porté sur les informations fournies par les différents examens cliniques, examens complémentaires, courriers adressés aux médecins traitants, informations communiquées par les structures d'accueil et les personnes prenant en charge ces enfants.

II.3 Définition des principales variables relevées

II.3.1 Données biographiques générales :

- Une consanguinité parentale
- La date de naissance
- Le sexe

II.3.2 Antécédents personnels et familiaux :

Le recueil des antécédents familiaux avait pour but de rechercher l'existence d'une maladie héréditaire, génétique notamment.

Le recueil des antécédents personnels portait sur les informations concernant :

- la grossesse : prise de toxique, de médicaments, affection intercurrente,
- l'accouchement : le terme, l'existence d'une dystocie, l'utilisation de forceps, le recours à une césarienne, la notion de souffrance fœtale aiguë.
- la période néonatale : examen clinique (anomalie somatique, neurologique), réanimation néonatale, affection néonatale (infection materno fœtale, détresse respiratoire)

Ces informations pouvaient orienter vers une origine pré ou périnatale.

- la période avant la survenue des spasmes infantiles ; le développement psychomoteur fournissant des informations orientant vers une origine cryptogénique (normal) ou symptomatique du syndrome de West (anormal).

II.3.3 Etude de la maladie épileptique initiale :

Elle a porté sur :

- l'âge du nourrisson au début des symptômes,
- l'âge du nourrisson, son examen clinique au moment du diagnostic

Syndrome de West : Etude rétrospective

- les caractéristiques des spasmes (flexion, extension, mixtes, autres manifestations associées)
- l'existence d'une régression psychomotrice associée ou non aux spasmes

II.3.4 Classification étiologique :

En se basant sur les définitions établies par la Commission de la Ligue Internationale contre l'Epilepsie, nous avons classé l'origine du syndrome de West en symptomatique, cryptogénique et idiopathique. Dans le groupe symptomatique nous avons ensuite identifié les causes prénatales (anomalie génétique, malformation ou anomalie cérébrale, maladie héréditaire du métabolisme), les causes périnatales (souffrance fœtale aigue) et les causes post natales.

Cette classification a été établie à partir des informations concernant l'histoire de l'enfant, son examen clinique et des examens complémentaires réalisés.

II.3.5 Etude de l'évolution de la maladie épileptique :

Nous nous sommes intéressés aux différents schémas thérapeutiques utilisés en première intention, à leur efficacité ; au recours à un traitement de deuxième ou troisième ligne pour contrôler les spasmes.

Nous avons aussi pris en compte la survenue d'effets secondaires.

Nous avons étudié le délai d'efficacité du traitement, la survenue de rechute et l'apparition d'autres crises.

II.3.6 Etude du devenir neurologique, cognitif et comportemental :

Concernant le devenir neurologiques, nous avons relevé les principales séquelles neurologiques rencontrées dans le syndrome de West : microcéphalie, trouble du tonus, déficit moteur, ataxie, troubles visuels.

Concernant le devenir cognitif, aucune information objective « chiffrée » n'était disponible : ces enfants n'ayant pas passé de test à l'aide d'échelles préétablies comme le Brunet Lezine, le WISC... A partir des données de l'examen clinique et des commentaires des personnes prenant en charge ces enfants (psychomotricité, orthophonie), en fonction du degré de retard psychomoteur par rapport à la normale et du retentissement dans la vie courante, le devenir cognitif a été arbitrairement subdivisé en normal, modéré si l'enfant était capable d'avoir une vie sociale même restreinte et sévère lorsque l'enfant était encéphalopathe profond, grabataire.

Les tableaux suivants récapitulent les informations concernant les 23 enfants étudiés dans l'ordre décrit précédemment.

Identité / date naissance	Sexe	Antécédents familiaux	Grossesse : Infection- toxique- traitements	Terme	Apgar	Paramètres de naissance : PN, TN, PCN	Période néonatale
1. B Rac (08/92)	F	0	0	41 SA		3010 g 47,5 cm 33,5 cm	0
2. B Jul (09/99)	F	0	Vaginite à 5 mois/2 Anémie au 6 ^{ème} mois	40 SA		2890 g 49,5 cm 33,5 cm	dysmorphie (oreilles bas implantées, nez crochu, filtrum bombant, fente palatine postérieure, angiome plan territoire V1 et nuque, pieds valgus, coup de vent cubital des mains infection urinaire à E faecalis
3. B Tho (10/97)	M	0	0	40 SA		2760 g 49 cm 31 cm	0
4. B Tho (07/01)	M	0	0	40 SA Césarienne/ dystocie		3630 g 52 cm 36 cm	J0-J3 : pleurs, torticoli gauche
5. C Mae (10/02)	F	0	0	40 SA Forceps	10	2730 g 47 cm 33 cm	0
6. D Ana (05/05)	F	0	0	40 SA		3280 g 49,5 cm 34,5 cm	0
7. D Mat (03/00)	M	NR	NR	NR	NR	NR	NR
8. D Maxi (08/01)	M	0	MAP à 6 mois	38 SA Césarienne/ stagnation pondérale	10	2900 g 49 cm 33 cm	0
9. D Mar (12/96)	F	0	0	40 SA	10	2740 g 48 cm 33 cm	0
10. EW Ant (04/97)	M	0	0	40 SA Césarienne/toxémie gravidique	10	3200 g 48,5 cm 36 cm	0

11. G Sim (09/97)	M	0	0	41 SA	10	3440 g 53 cm 35,5 cm	0	
12. G Jor (12/99)	M	0	Infection urinaire 1 ^{er} trimestre	41SA+ 5j Forceps/ non progression	10	3720 g 51 cm 36,3 cm	0	
13. G Vic (09/06)	M	0	Séroconversion toxoplasmose à 1 mois (pas de contamination fœtale)	40 SA	NR	4300 g 52 cm 36,5 cm	7 taches achromiques	Diagnostic de sclérose tubéreuse de Bourneville
14. L Tho (06/89)	M	0	Convulsion fébriles grand- mère et oncle maternel Mère : STBourneville 1 frète normal 2 fausses couches	41 SA	10	3600 g 51 cm 36 cm	0	
15. M Ass (08/05)	F	0	0	37 SA	10	3010 g 49 cm 33 cm	0	
16. M Mar (09/04)	F	0	0	41 SA	10	? 51 cm 35 cm	0	
17. P Sol (09/99)	F	0	HTA régressive	40 SA Césarienne/ SFA (anoxie périnatale)	2 - 7	3025 g 48,5 cm 33,5 cm	Réanimation néonatale (intubée) J2 : état de mal épileptique : GARDENAL, DILANTIN IV puis GARDENAL per os J5 : examen neurologique anormal (alternance hyper et hypotonie)	
18. R Th (01/06)	M	0	Myorelaxant	40 SA	7- 8	4200 g 54 cm 37 cm	Ventilé au masque pdt 1 min Trémulations : hyperekplexia (tonus NI, ROT vifs, trémulation des 4 membres, trépidation épileptoïde inépuisable des Minf , biologie sang, LCR normale, EEG NI, ETF NI, FO NI) ; RIVOTRIL Réanimation/ épisodes de vomissements avec bradycardie	

19. S Clem (07/98)	F	0	2 ^{ème} jumelle grossesse bianniotique MAP à 29 SA : tocolyse	32 SA Rupture prématurée des membranes Forceps/ SFA (anomalie RCF)	9-10- 10	2050 g 45 cm 31 cm	Réanimation néonatale/ détresse respiratoire (MMH) Infection materno fœtale à E Coli avec septicémie Examen neuro: hypotonie initiale puis hypertonie diffuse
20. T Jul (06/05)	F	0	0	40 SA	10	3280 g 49,5 cm 32,5 cm	0
21. T J Ba (03/96)	M	Grand frère : difficultés scolaires, orthophonie	Diabète gestationnel	37 SA Césarienne/ utérus cicatriciel	9-10	3140 g 50 cm 35,5 cm	Transfert en réanimation néonatale à H4 de vic/ détresse respiratoire sur retard de résorption du liquide amniotique Examen neuro initial : hypotonie globale ETF J2: Nle
22. T Gui (01/01)	M	Un cousin germain maternel : troubles du langage et du comportement	0	40 SA ½	10	3320g 50 cm 35 cm	0
23. T Ton (03/96)	M	0	NC	NC	NC	NC	NC

Identité	Développement psychomoteur avant le début des spasmes/ examens complémentaires	Age lors des lères manifestations	Age au diagnostic : motif de consultation
1. B Rac	Normal	7mois : - hypotonie axiale, - perte sourire, communication - fuite du regard - plafonnement du regard 6 mois : spasmes en flexion	8 mois : crise tonico clonique de 5 min
2. B Jul	2 mois : crise tonico clonique généralisée 5 mois : hypertonie des MInf		8 mois : - stagnation psychomotrice, - perte du CO - hypotonie - spasmes en flexion au réveil 4 mois
3. B Tho	1 mois: hypertonie 2 mois: mouvements oculaires anormaux, CO difficile	4 mois : malaise avec fixité du regard et cyanose péri buccale 4 mois 1/2 :	5 mois
4. B Tho	3 mois: - déviation permanente de la tête et des yeux à gauche, - nystagmus gauche - CO, PO difficiles - sourire réponse=0 - tenue tête= +/- - asymétrie de tonus : spasticité hémicorps gauche - EEG : activité trop lente		
5. C Mae	Normal	5mois 1/2: - salve de spasmes en flexion le matin au réveil - puis régression psychomotrice	5 mois 1/2
6. D Ana	Normal	6 mois : - régression psychomotrice (agitation, perte du sourire, CO mauvais) - spasmes en extension au réveil	6 mois
7. D Mat	5 mois : état de mal convulsif dans un contexte de maltraitance : - CO : 0 - hypotonie axiale, irritation pyramidale - FO : hémorragies bilatérales - Scinti osseuse : hyperfixation an niveau du crâne et de la face - TDM cérébrale : saignements anciens et récents, hématome extra dural - EEG : tracé de souffrance cérébrale diffuse GARDENAL Signalement : AEMO	10 mois : - salves de spasmes en flexion suivis de pleurs - pas de régression psychomotrice	10 mois

	<p>7 mois : Neuro : - CO : mauvais - tenue tête : + - tenue assise : 0 - préhension : 0 - hypertonie périph.</p> <p>Exam compl : - TDM cérébrale : HSD bilatéral d'âge différent, atrophie cortico sous corticale majeure - ophtalmo, PEA : Nx - EEG : pointes prédominantes à gauches</p> <p>GARDENAL* puis DEPAKINE* Signalement : placement en famille d'accueil</p>		
8. D Max	Normal	<p>6 mois ½ : - spasmes en flexion - pas de régression psychomotrice d'après les parents</p> <p>2 mois ½ : - tremblements des membres supérieurs, accès d'hypertonie - pleurs importants</p>	6 mois ½
9. D Mar	Normal	<p>2 mois : - spasmes en extension (tête en arrière + flexion des MSup) en salve - régression psychomotrice</p> <p>7 mois ½ : - spasmes en flexion - régression psychomotrice (dort beaucoup, moins tonique)</p>	2 mois ½
10. E W Ant	Normal	<p>4 mois ½ : Accès de révulsion oculaire en salve</p>	3 mois
11. G Sim	Normal	3 mois : spasmes en flexion	8 mois
12. G Jor	Normal		<p>6 mois : - accès de révulsion oculaire associés à une flexion des MSup en salve - diminution du sourire et de la communication</p> <p>NR</p>
13. G Vic	<p>NR Bilan STB : TDM cérébrale : nodules sous épendymaires et intra parenchymateux Bilan cardiaque, ophtalmo : NI</p>		

14. L Tho	- nourrisson nerveux depuis l'age de 4 mois	15 mois : spasmes en flexion	15 mois
15. M Ass	4 mois : pas de préhension	7 mois ½ : - spasmes en flexion en salve, au réveil - régression psychomotrice : moins de sourire, plus triste	8 mois : malaise
16. M Mar	Normal	5 mois : - spasmes en flexion avec révulsion oculaire - pas de régression psychomotrice	5 mois
17. P Sol	Premiers mois de vie: difficultés alimentaires, pleurs	3 mois : - spasmes en flexion + régression psychomotrice - neuro : hyperexcitabilité, hypotonie axiale, Sd pyramidal - TDM cérébral : NI - EEG : activité pseudo périodique POL bilat, synchrones, trace plus lent à gauche DEPAKINE	7 mois
18. R Thi	1 mois : - CO, PO : + - sourire réponse: 0 - hypotonie axiale - tressaillement épileptiques des MInf 4 mois : - mouvements d'errance oculaire - dysmorphie : yeux creux, joues proéminentes, mamelons écartés : suspicion de CDG syndrome	5 mois : Spasmes en flexion	5 mois
19. S Cle	2 mois: - hypotonie axiale, tétrapésie spastique - strabisme	7 mois (age corrigé : 5 mois) : - spasmes en flexion - régression psychomotrice : perte du CO	7 mois
20. T Jul	Normal	5 mois ½: - spasmes en flexion en salve le matin au réveil - régression psychomotrice : perte du sourire, du CO, de la communication ?	5 mois ½
21. T J Ba	Normal jusqu'à 6 mois : arrêt du développement psychomoteur		9 mois : retard psychomoteur isolé
22. T Gui	Retard psychomoteur	2-3 mois: salves de spasmes en flexion	10 mois ½ : retard psychomoteur
23. T Ton	NC	8 mois : spasmes en flexion	11 mois

Identité	Examen clinique	EEG	Bilan étiologique
1. B Rac	Anormal - mobilité anarchique - hypotonie axiale (tenue tête, assise=0) PO +	Interictal : hypsarythmie typique Ictal : onde lente ample à droite (spasme en flexion + déviation des yeux)	Biologie standard NI, CAApl : NI Caryotype standard : NI TDM cérébrale : Normaux
2. B Jul (09/99)	Somatique : dysmorphie Neuro : - PC : 46 cm - gesticulation anarchique, sous utilisation hémicorps droit - CO fugace, PO=0 - sourire=0 - hypotonie axiale (tenue assise=0), hypertonie périph - ROT vifs à droite	Interictal : hypsarythmie typique	B. ophtalmo:NI PEA:Nx Echo abdominale, radio squelette: Nles Echo Coeur: CIV musculaire Caryotype standard : NI IRM cérébrale : hypoplasie postérieure du corps calleux Caryotype : délétion sub télométrique de la région 1p36
3. B Tho	Somatique : NI Neuro : - PC : 37 cm - gesticulation anarchique - CO, PO fugaces - préhension=0 - hypotonie axiale (tenue tête=0), syndrome pyramidal, dystonie des MSup	Interictal : hypsarythmie atypique constituée essentiellement par une activité lente bilatérale asynchrone Ictal : onde lente ample généralisée suivie d'une activité rapide de bas voltage	Biologie standard sang et LCR : Nle B. métabolique :NI B dermat, ophtalmo, rein, cœur : NI Radio squelette : raccourcissement de la base antérieure du crâne, déformation des métaphyses des os longs, diaphyses trapues IRM cérébrale : agénésie du corps calleux, atrophie cortico sous corticale Caryotype : t (3 ; 14)
4. B Tho	Somatique : NI Neuro : - PC : 42 cm - gesticulation anarchique - déviation oculaire permanente à gauche, CO mauvais, PO=0 - sourire réponse=0 - préhension=0 - hypotonie axiale - main gauche fermée - spasmes : déviation de la tête et des yeux à droite puis flexion des membres	Interictal : asymétrie inter hémisphérique : tracé pauvre et lent à gauche, activité paroxystique permanente à droite	TDM et IRM cérébrales : séquelles d'ischémie dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne gauche (TDM : lésions de l'hémisphère gauche, calcifications de la capsule interne, IRM: leucomalacie multikystique du territoire sylvien superficiel gauche, de la capsule, du thalamus, des noyaux gris centraux)

5. C Mac	<p>Somatique : NI</p> <p>Neuro :</p> <ul style="list-style-type: none"> - PC : 41,5 cm - tenue tête : + - CO : + mais fuyant - sourire réponse : + - préhension volontaire + - spasmes en flexion précédés d'une déviation de la tête et des yeux à droite 	<p>Interictal : hypsarythmie atypique avec décharges paroxystiques synchrones</p>	<p>Biologie standard : Nle</p> <p>Bilan métabolique : NI</p> <p>Caryotype : NI</p> <p>Bilan dermat, ophthalmo : Nx</p> <p>IRM cérébrale normale</p> <p><i>Bilan négatif</i></p>
6. D Ana	<p>Somatique : NI</p> <p>Neuro :</p> <ul style="list-style-type: none"> - PC : 44,5 cm - CO +/- - tonus axial correct - spasmes en extension 	<p>Interictal : hypsarythmie atypique avec décharges paroxystiques synchrones</p>	<p>Biologie standard : Nle</p> <p>Bilan métabolique : NI</p> <p>Caryotype : NI</p> <p>Bilan dermat, ophthalmo, cardio : Nx</p> <p>IRM cérébrale: Nle</p> <p><i>Bilan négatif</i></p>
7. D Mat	<p>Neuro :</p> <ul style="list-style-type: none"> - PC : 46 cm - geignard, - CO : 0 - grasping + - préhension volontaire : 0 - hypertonie axiale - Sd pyramidal : 0 	<p>Interictal : hypsarythmie atypique : avec décharges paroxystiques synchrones</p> <p>Ictal : onde lente ample suivie d'une baisse diffuse de l'activité électrique</p>	<p>TDM cérébrale : atrophie cortico sous corticale</p>
8. D Max	<p>Somatique : NI</p> <p>Neuro :</p> <ul style="list-style-type: none"> - gesticulation anarchoique - CO fugace - PO : + - difficulté pour entrer en communication - gazouille - tenue assise en parachute : + - retournements : + - préhension volontaire : + - port à la bouche : + 	<p>Interictal : hypsarythmie atypique avec décharges synchrones mais asymétriques</p> <p>Ictal : onde lente ample suivie d'une baisse de l'activité électrique (spasme en flexion plus marqué à gauche)</p>	<p>Biologie standard : Nle</p> <p>Bilan métabolique : NI</p> <p>Caryotype : NI</p> <p>Bilan dermat, ophthalmo : NI</p> <p>TDM cérébrale : hypodensité pariéto occipitale gauche arrondie, en nappe</p> <p>IRM cérébrale : saignement sans malformation vasculaire individualisée</p>
9. D Mar	<p>Somatique : NI</p> <p>Neuro :</p> <ul style="list-style-type: none"> - PC : 39 cm - gesticulation anarchoique - CO : 0 	<p>Interictal : hypsarythmie atypique constituée essentiellement d'une activité lente bilatérale asynchrone</p> <p>Ictal : onde lente suivie d'une baisse d'activité</p>	<p>Biologie standard : Nle</p> <p>Caryotype : NI</p> <p>IRM cérébrale :Nle</p>

		électrique	
10. E W Ant	<ul style="list-style-type: none"> - sourire réponse : 0 - contrôle tête au tiré assis : + - spasmes en extension du tronc, associés à une flexion des MSup, réulsion oculaire puis déviation de la tête et des yeux vers la droite <p>Somatique : NI</p> <p>Neuro :</p> <ul style="list-style-type: none"> - PC : 42 cm - gégnard - CO : 0 - tenue tête : 0 - hypotonie axiale 	<p>Interictal : hypsarythmie atypique constituée essentiellement d'une activité lente bilatérale asynchrone</p> <p>Ictal : aplatissement du tracé</p>	<p>Biologie standard : Nle</p> <p>Bilan métabolique : NI</p> <p>Bilan ophtalmo : NI</p> <p>IRM cérébrale : atrophie cortico sous corticale diffuse de l'hémisphère gauche</p>
11. G Sim	<p>Somatique : 2 taches hypochromiques</p> <p>Neuro :</p> <ul style="list-style-type: none"> - grognon - gesticulation anarchique - CO : + - PO fugace - sourire réponse : 0 - préhension volontaire : + - station assise : 0 - ROT vifs, pas de Sd pyramidal 	<p>Interictal : hypsarythmie atypique constituée essentiellement d'une activité lente bilatérale asynchrone</p>	<p>Biologie standard : Nle</p> <p>Bilan métabolique : NI</p> <p>Bilan dermat, ophtalmo : NI</p> <p>IRM : Nle</p> <p><i>Bilan négatif</i></p>
12. G Jor	<p>Somatique : surcharge pondérale</p> <p>Neuro :</p> <ul style="list-style-type: none"> - PC : 46 cm - gesticulation anarchique - cri plaintif - tenue tête : + - tenue assise : 0 - CO, PO : + - préhension volontaire : + - passage main à l'autre, port à la bouche : + - examen normal 	<p>Interictal : hypsarythmie typique</p>	<p>Biologie standard : Nle</p> <p>Bilan métabolique : NI</p> <p>Caryotype : NI</p> <p>Bilan ophtalmo, PEA : Nx</p> <p>IRM cérébrale: atrophie fronto pariétale</p>
13. G Vic	NR	NR	NR
14. L Tho	<p>Somatique : NI</p> <p>Neuro :</p> <ul style="list-style-type: none"> - PC : 47,5 cm - agitation permanente - tient debout avec appui 	<p>Interictal : hypsarythmie typique</p>	<p>Biologie standard</p> <p>Bilan métabolique</p> <p>TDM cérébral : Nx</p>

			<ul style="list-style-type: none"> - langage : dissyllabes - joue avec ses mains - ne s'intéresse à rien d'après ses parents 		
15. M Ass				<p>Interictal : hypsarythmie atypique constituée essentiellement d'une activité lente diffuse asynchrone</p> <p>Ictal : onde lente ample suivie d'une activité rapide de bas voltage</p>	<p>Biologie standard : NIe</p> <p>Bilan métabolique : NI</p> <p>Caryotype : NI</p> <p>Bilan dermatologique : NI</p> <p>Ophthalmologie : NI</p> <p>Echo abdo, echo Coeur: Nles</p> <p>IRM cérébrale: NIe</p>
16. M Mar	<p>Somatique : NI</p> <p>Neuro :</p> <ul style="list-style-type: none"> - PC : 42,5 cm - tenue tête : + - préhension volontaire, passage d'une main à l'autre, port à la bouche : + - sourire réponse : + - CO fluctuant 			<p>Interictal : hypsarythmie atypique avec décharges paroxystiques synchrones</p>	<p>Biologie standard : NIe</p> <p>Bilan métabolique : NI</p> <p>Bilan dermatologique, ophtalmologie, cardio : NI</p> <p>IRM cérébrale: NIe</p>
17. P Sol	<p>Somatique : NI</p> <p>Neuro :</p> <ul style="list-style-type: none"> - PC : 41,2 cm - hyperexcitable - gesticulation anarchique - CO : 0 - hypertonie axiale et périphérique - dystonie des MSup 			<p>Interictal : hypsarythmie atypique constituée essentiellement d'une activité lente diffuse asynchrone</p>	NR
18. R Tho	<p>Neuro :</p> <ul style="list-style-type: none"> - CO : 0 - hypotonie axiale et périphérique 			<p>Interictal : hypsarythmie atypique constituée essentiellement d'une activité lente diffuse asynchrone</p>	<p>4 mois :</p> <p>Biologie standard : cytolysé hépatique à 5 fois la normale</p> <p>Bilan métabolique : électrophorèse des sialotransférines en faveur d'un CDG syndrome</p> <p>Caryotype : NI</p> <p>Bilan ORL, ophtalmologie, cardio : NI</p> <p>IRM cérébrale: NIe</p>
19. S Cie	<p>Neuro :</p> <ul style="list-style-type: none"> - CO : 0 - hypotonie axiale - tétraparésie spastique 			<p>Interictal : hypsarythmie typique</p>	<p>2 mois :</p> <p>ETF : leucomalacie fronto pariétale bilatérale</p> <p>3 mois :</p> <p>IRM : leucomalacie périventriculaire prédominant à droite, cavité porencéphalique fronto pariétale droite communicante avec la corne du ventricule latéral</p>

20. T Jul	<p>Somatique : NI</p> <p>Neuro :</p> <ul style="list-style-type: none"> - PC : 43,6 cm - CO : 0 - sourire réponse : 0 - examen normal 	<p>Interictal : hypsarythmie atypique avec décharges paroxystiques synchrones</p> <p>Ictal : onde lente ample suivi d'une activité rapide de bas voltage</p>	<p>Biologie standard : Nle</p> <p>Bilan métabolique : NI</p> <p>Caryotype : NI</p> <p>Bilan ophtalmo, cardio, rénal : NI</p> <p>IRM cérébrale : Nle</p>
21. T J Ba	<p>Somatique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - avance stature pondérale - dysmorphie : visage asymétrique, front haut, fentes palpébrales horizontales, racine du nez enfoncée, filtrum peu marqué, lèvres minces, mamelons écartés et ombiliqués, micropénis - pas d'organomégalie <p>Neuro :</p> <ul style="list-style-type: none"> - cri plaintif - CO : +/- - hypotonie axiale (pas de tenue assise) - préhension volontaire : 0 - salves de spasmes en flexion 	<p>Interictal : hypsarythmie typique</p>	<p>Biologie standard : Nle</p> <p>Bilan métabolique : NI</p> <p>Caryotype: NI</p> <p>Bilan ophtalmo, ORL (examen , PEV, PEA) : NI</p> <p>Radio osseuse, thoracique, echo rénale: Nles</p> <p>IRM cérébrale: atrophie bifrontale</p>
22. T Gui	<p>Somatique : NI</p> <p>Neuro :</p> <ul style="list-style-type: none"> - tenue assise, retournements : + - marche à 4 pattes - gesticulation anarchique - CO, PO : mauvais - sourire : 0 - examen : ROT un peu vifs 	<p>Interictal : hypsarythmie atypique ?</p>	<p>Biologie standard : Nle</p> <p>Bilan métabolique : NI</p> <p>Caryotype : NI</p> <p>B. dermato : 1 tache hypochrome</p> <p>Bilan ophtalmo, cardiaque : NI</p> <p>Echo abdo: Nle</p> <p>IRM: hypersignal de la substance blanche périventriculaire autour des cornes occipitales, corps calleux mince</p>
23. T Ton	<p>Somatique : taches achromiques</p> <p>Neuro :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pleurs quotidiens - pas d'autre information - spasmes en flexion 	<p>Interictal : rythme de fond organisé, ralentissements dans les régions bifrontotemporales, plus marqué à gauche</p> <p>Ictal : onde lente ample suivie d'une baisse d'amplitude du tracé</p>	<p>TDM cérébrale : calcifications périventriculaires</p> <p>Diagnostic de Sclérose tubéreuse de Bourneville</p> <p>4 ans :</p> <p>Bilan ophtalmo, cardiaque : NI</p> <p>10 ans :</p> <p>Echo rénale : angiomyolipomes</p> <p>IRM : tubers multiples, nodules sous épandymaires</p>

Identité	Traitement		Prise en charge autre	Evolution : épilepsie
	Médicamenteux			
1. B Rac	HC (10 mg/Kg/J) + VPA Puis VPA jusqu'à l'âge de 13 ans	12 ans : IME Kiné motrice Psychomotricité Orthophonie	Arrêt des spasmes Tracé EEG jamais normalisé (rythme de fond trop lent plus ou moins marqué dans les régions frontales, avec ou sans asymétrie) Crises généralisées tonico cloniques à 3 et 5 ans	
2. B Jul	- GVG + VPA puis - GVG + HC + VPA HC pendant 3 mois GVG pendant 2 ans 3 mois VPA poursuivi	6 ans ½ : IME (externat)	Sous GVG + HC + VPA : arrêt des spasmes et anomalies paroxystiques (après 2 mois de traitement) Libre de crise ensuite EEG : rythme de fond lent	
3. B Tho	GVG puis GVG + PHT (crises toniques associées ?) puis GVG + HC + PHT GVG + HC + PHT + RIVOTRIL* HC pendant 6 mois BZP pendant 2 ans	7 ans : IME Autres prises en charge : - 7 ans : gastrostomie - 9 ans : ténotomie des membres inférieurs Décès à 9 ans de détresse respiratoire majeure.	Suspicion de crises toniques Récidive des spasmes après 2 mois de GVG 10 mois : crises partielles	
4. B Tho	BZ (RIVOTRIL*) IV puis GVG + VPA GVG + VPA + HC HC pendant 2 mois VPA pendant 21 mois GVG + OXC puis GVG + OXC + KEPPRA*	IME Kiné Psychomotricité Appareillage	Arrêt des spasmes mais persistance d'anomalies paroxystiques à 1 mois ½ Récidive des spasmes à 3 mois ½ de GVG contrôlée par HC Crises partielles droites à 4 ans pharmacorésistantes	
5. C Mae	GVG puis GVG + HC HC pendant 5 mois	3 ans : petite section de maternelle + CAMSP	Contrôle des spasmes à 2 mois de traitement Rechute à 4 mois de traitement	
6. D Ana	GVG puis GVG + HC HC pendant 2 mois		Arrêt des spasmes, EEG normal à 2 mois de traitement	
7. D Math	GVG + VPA	ESSAD psychomotricité, orthophonie, éducation puis IME	Arrêt des spasmes en 2 jours Persistance de PO occipitales	

8. D Max	GVG pendant 2 ans, relais VPA		Arrêt des spasmes en 4 jours, disparition des anomalies paroxystiques
9. D Mar	VPA puis Vit B6 puis GVG + VPA puis GVG + VPA + HC VPA pendant 6 mois HC pendant 3 mois puis pendant 6 mois GVG + BZ (URBANYL*) puis GVG + BZ + VPA puis BZ + VPA + TPM	CAMPS 8 ans : IME Psychomotricité Ergothérapie Orthophonie Education	Contrôle des spasmes après 2 mois de traitement, par l'introduction de l'HC 1 an : récidive des spasmes en extension, épilepsie pharmaco résistante
10. E W Ant	VPA puis VPA + HC puis VPA + HC + GVG HC pendant 3 mois GVG pendant 5 ans	Kiné motrice Psychomotricité Appareillage Puis méthode de Glenn Domene (hyper stimulation)	Contrôle des spasmes après et des manifestations paroxystiques après 1 mois de traitement EEG : tracé trop lent, plus à gauche avec parfois des anomalies paroxystiques Convulsions fébriles occasionnelles
11. G Sim	GVG pendant 18 mois 24 mois : VPA puis VPA + LTG puis VPA + LTG + BZ (URBANYL*)	CAMSP 8 ans : CLJS Psychomotricité Orthophonie Prise en charge psychiatrique en HDJ	Contrôle des spasmes, normalisation de l'EEG sous GVG (délai < 1 mois) 24 mois : épilepsie généralisée avec CTCG, crises toniques et atoniques, myoclonies <i>Lennox Gastaut ?</i>
12. G Jor	GVG pendant 3 ans ½	3 ans : maternelle CMP Psychomotricité Orthophonie	Arrêt des spasmes et normalisation de l'EEG (délai < 1 mois)
13. G Vic	GVG pendant 6 ans	CMPP 8 ans : IME	Arrêt des spasmes (délai < 1 mois)
14. L Tho	HC + VPA + BZ (RIVOTRIL*) HC pendant ? BZ pendant 2 mois VPA pendant 2 ans Puis VGV pendant 3 ans VPA arrêtée	15 ans : IME	3 ans ½ : crises généralisées : chutes atoniques Contrôle des crises ? Récidive des spasmes à 4 mois de traitement 5 ans : crises généralisées
15. M Ass	GVG puis GVG + HC	0	Arrêt des spasmes et des anomalies paroxystiques

				0	Arrêt des spasmes après 1 mois de traitement
16. M Mar	GVG				
17. P Sol	VPA + GVG puis VPA + GVG + HC VPA pendant 2 mois HC pendant 6 mois GVG + BZ + TPM			8 ans : CMPP puis IME Kiné Psychomotricité Appareillage Gastrostomie	Arrêt des spasmes et des anomalies paroxystiques en un mois de traitement Crises partielles (foyer centro temporal gauche)
18. R Tho	GVG puis GVG + HC				Persistance des spasmes ; autres crises Décès à 6 mois 1/2 : état de mal épileptique
19. S Cle	GVG puis GVG + HC			IME Kiné	Contrôle des crises en 1 mois
20. T Jul	GVG			Kiné	Arrêt des spasmes et des anomalies paroxystiques en 2 semaines
21. T J Ba	GVG puis VPA + HC HC pendant 3 mois			CAMSP puis IME Kiné Ergothérapie	Arrêt spasmes et anomalies paroxystiques après 1 mois de traitement
22. T Gui	GVG puis GVG + HC HC pendant 5 mois			CAMSP psychomotricité	Arrêt des spasmes et des anomalies paroxystiques après 2 mois de traitement 2ans 10 mois : crises partielles et généralisées
23. T Ton	GVG pendant 10 ans			10 ans : CLIS + SESSAD	Libre de crises

Identité	Evolution		
	Neurologique	Cognitive	Comportementale
1. B Rac	Microcéphalie à -3DS Strabisme Syndrome pyramidal des membres inférieurs Ataxie	Retard mental sévère : - 1 an: retournements - 5 ans : tenue assise seule, debout avec aide - 7 ans : marche ataxique - 9 ans : vocalises	Syndrome autistique dès 5 ans : - CO fugace puis transfixiant - isolement - stéréotypies manuelles - utilisation inappropriée des objets
2. B Jul	Ataxie	Retard mental modéré - 10 mois : tenue de tête, CO, sourire réponse - 11 mois : tenue assise, préhension volontaire bilatérale - 17 mois : pince pouce-index - 27 mois : marche à 4 pattes - 3 ans : marche avec aide, manipule les objets - 4 ans : marche autonome	- 11 mois : traits autistiques isolement, attirée par les lumières, les objets> adulte, - 27 mois : reconnaît sa mère, explore son environnement, manipule les objets, communication verbale (dissyllabes) et non verbale - 5 ans : isolement, ignore l'adulte, fuite du regard, pas de communication verbale, pas d'expression du plaisir, nombreuses stéréotypies
3. B Tho	Microcéphalie majeure (-6DS) Syndrome tétrapyramidal Dystonie des membres Hypermétropie + astigmatisme		Retard mental sévère
4. B Tho	Hémiplégie droite Strabisme	IMOC - 1 an : CO, PO + - 19 mois : tenue assise autonome, préhension volontaire gauche, dissyllabes - 3 ans : marche à 4 pattes - 4 mois : quelques mots	19 mois : isolement, regarde ses mains, balancements,
5. C Mae	Normal	Retard mental modéré - 9 mois : préhension volontaire, vocalises - 12 mois : tenue assise autonome - 16 mois : rampe, dissyllabes, manipule les objets - 21 mois : marche - 3 ans : associations de mots, pas de phrase	Normal
6. D Ana	Normal	9 mois : examen normal	Normal

7. D Mat	Cassure courbe de PC (-2 DS) Syndrome pyramidal modéré des membres inférieurs Strabisme, hypermétropie	Retard mental modéré - 2 ans : tenue assise, rampe, - 2 ans ½ : marche autonome, préhension palmaire	Traits autistiques : - 2 ans : CO fugace, stéréotypies, mouvements de balancement - 5 ans : hyperactivité, intolérance à la frustration, isolement, trouble de la communication verbale et non verbale, rituels, stéréotypies
8. D Max	Normal	8 mois : gesticulation un peu anarchique, pas de retard psychomoteur 1 an : marche 3 ans : normal	Normal
9. D Mar	Strabisme Monoparésie MSup gauche Ataxie	Retard mental sévère - 1 an : station assise, redressement - 16 mois : dissyllabes - 4 ans : marche à 4 pattes, préhension volontaire	Traits autistiques : - 2 ans ½ : isolement, stéréotypies, attirée par la lumière
10. E W Ant	Strabisme Hypotonie axiale Tétraparésie spastique	Retard mental sévère - 13 mois : vocalises - 4 ans ½ : tenue assise	Traits autistiques : - 13 mois : pas d'interaction avec l'entourage, stéréotypies manuelles - 21 mois : isolement, pas de réaction à la voix, - 3 ans : refus du contact, gesticulation anarchique - 6 ans : stéréotypies, tendance à l'automutilation
11. G Sim	24 mois : ataxie	Retard mental modéré - 22 mois : retard de langage, reste normal - 4 ans ½ : trouble de coordination - 5 ans : phrases	Autisme : - 22 mois : isolement, jeux répétitifs - 3 ans ½ : peu de communication - 4 ans : idées fixes, rituels, intolérance à la frustration
12. G Jor	0	Retard mental modéré - 8 mois : tenue assise, syllabes, communication+ - 1 an : préhension palmaire - 4 ans ½ : motricité globale précaire, faible compréhension	Traits autistiques : - 8 mois : tape avec les objets - 1 an : CO fugace, pas de réaction à son prénom, désintérêt pour les personnes, cris, flapping - 3 ans : difficulté d'intégration, agressivité - 4 ans ½ : regard fuyant, rituels, peu de communication
13. G Vic	0	Retard mental modéré - 10 mois : tenue assise - 24 mois : marche non autonome, monosyllabes	Traits autistiques : - 2 ans : stéréotypies - 3 ans ½ : regard fuyant, pas de communication verbale ou non verbale, stéréotypies - 6 ans : postures anormales
14. L Tho	Ataxie	Probable retard mental sévère - 35 mois : marche à 4 pattes ? pas de compliance au traitement ou au suivi	Traits autistiques : - 1 an ½ : pas de communication, stéréotypies, stimulations buccales, - persistance des troubles à 14 ans

15. M Ass		10 mois : examen normal	
16. M Mar	Ataxie ROT vifs	Retard mental modéré - 1 an : tenue assise, dissyllabes, reste normal - 15 mois : marche autonome, syllabes	Traits autistiques : - 17 mois : isolement, ne montre pas ce qu'elle veut, fuite du regard, stéréotypies
17. P Sol	Hypotonie axiale Tétraparésie spastique Dystonie des Mb	Retard mental sévère - 2 ans : tenue de tête instable, pas de préhension, vocalises	
18. R Thi		Encéphalopathie sévère	
19. S Cle	Hypotonie axiale Tétraparésie spastique	6 mois : encéphalopathie sévère Perdue de vue ensuite	
20. T Jul		9 mois ½ : examen normal	
21. T J Ba	Hypotonie axiale Tétraparésie spastique	Encéphalopathie sévère 9 ans : pas de tenue de tête, malvoyance, réactivité au bruit	
22. T Gui	Normal	Normal en dehors du retard de langage Puis difficulté d'attention, de concentration	Trait autistiques : - 1 an : isolement, CO fugace, cris, stéréotypies - 22 mois : balancement, flapping
23. T Ton	Normal	Retard mental modéré : 14 mois : marche autonome 4 ans : ébauche de phrases	Troubles du comportement (enfant inexaminable)

IV. RESULTATS

IV.1 PRECISIONS CONCERNANT LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Concernant les examens complémentaires, tous les enfants ont bénéficié d'un bilan biologique, métabolique, radiologique plus ou moins exhaustif en fonction de l'étiologie suspectée.

Lorsqu'une origine périnatale suspectée par l'anamnèse (souffrance fœtale aigüe) et les données cliniques néonatales était confirmée par l'imagerie cérébrale, aucun autre bilan n'a été réalisé.

Lorsqu'une origine génétique était suspectée, le bilan comportait un bilan radiologique complet (IRM cérébrale, radio du squelette, du thorax, échographies abdominale, rénale, cardiaque), un bilan ophtalmologique, un bilan génétique (caryotype standard +/- biologie moléculaire en fonction des éléments d'orientation clinique) ; le bilan métabolique plus ou moins exhaustif était réalisé en fonction des données cliniques (suspicion de maladie de surcharge par exemple).

En dehors de ces cas, tous les enfants ont bénéficié d'un bilan de débrouillage biologique, métabolique, génétique mais aussi d'un bilan dermatologique et ophtalmologique. Le bilan de débrouillage comportait :

- pour le bilan biologique standard :
 - o dans le plasma : NFS, glycémie, ionogramme sanguin, bilan phosphocalcique, ammoniémie, bilan hépatique, rénal, thyroïdien
 - o dans le LCR : biochimie standard, électrophorèse des protéines
- pour le bilan métabolique de débrouillage :
 - o dans le plasma : Gaz du sang veineux, points rédox, chromatographie des acides aminés

- dans les urines : recherche de corps cétoniques, chromatographie des acides aminés et des acides organiques
- dans le LCR : lactate
- un caryotype standard
- une imagerie cérébrale : TDM et IRM
- un bilan dermatologique (troubles de pigmentation)
- un bilan ophtalmologique avec fond d'œil.

En fonction de l'orientation clinique, la recherche de CDG syndrome et l'étude du profil des acylcarnitines ont été réalisées chez certains enfants.

IV.2 L'INCIDENCE DU SYNDROME DE WEST EN LIMOUSIN :

Si l'on fait abstraction des trois cas antérieurs à 1996, deux nouveaux cas sont diagnostiqués à Limoges chaque année.

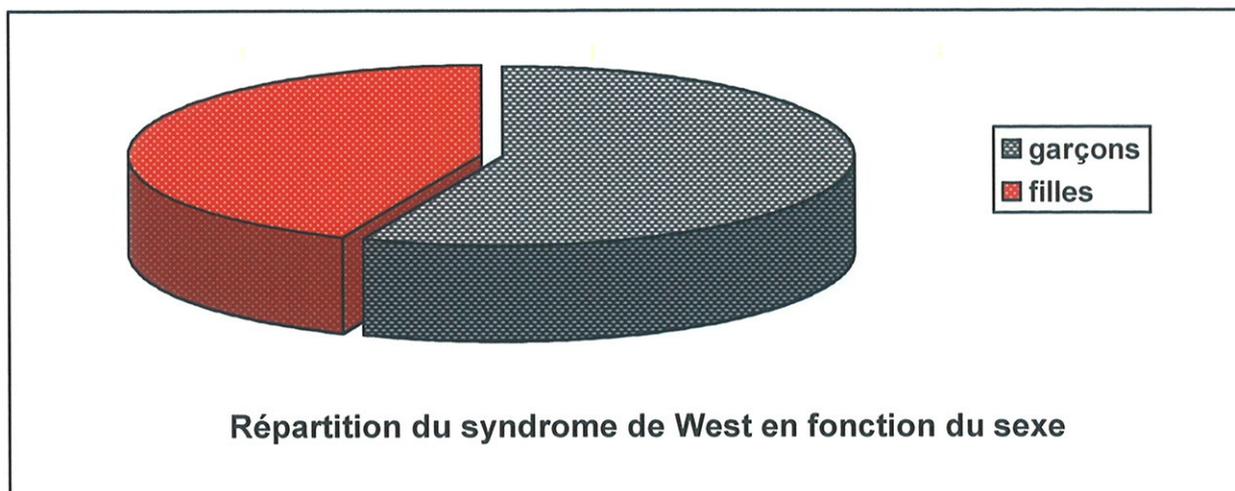
En 2005, le taux de natalité en Limousin était de 7200. Si l'on considère que ce taux n'a pas changé ces dix dernières années, l'incidence du syndrome de West dans notre région serait de 0,3/1000 nouvelles naissances.

IV.3 LES DONNEES BIOGRAPHIQUES :

IV.3.1 La consanguinité :

Aucun enfant n'était issu de parents consanguins.

IV.3.2 Le sexe :



Dans notre étude, les garçons étaient plus atteints que les filles: le sexe ratio était de 1,3.

IV.4 LES ANTECEDENTS PERSONNELS

IV.4.1 Les périodes pré, péri et néonatales:

La grossesse et l'accouchement se sont déroulés sans incident pour 11 enfants. Sept enfants sont nés par césarienne dont trois dans un contexte de souffrance fœtale aiguë (un nourrisson était prématuré), un en raison d'une stagnation pondérale, deux autres pour dystocie et utérus cicatriciel.

La période néonatale a été marquée par un transfert en réanimation pour quatre nourrissons : deux en raison d'une détresse respiratoire ; détresse associée à une infection materno fœtale et septicémie pour l'un d'entre eux.

Un autre nouveau-né a présenté un état de mal épileptique à J2 de vie, le dernier nourrisson qui avait des trémulations (suspicion d'hyperekplexia) faisait des accès de bradycardie.

Ces quatre bébés avaient un examen neurologique anormal.

Trois autres nouveaux nés avaient un examen néonatal anormal : l'un était microcéphale, l'autre était dysmorphique, le dernier avait de nombreuses taches achromiques qui ont permis de faire le diagnostic de sclérose tubéreuse de Bourneville.

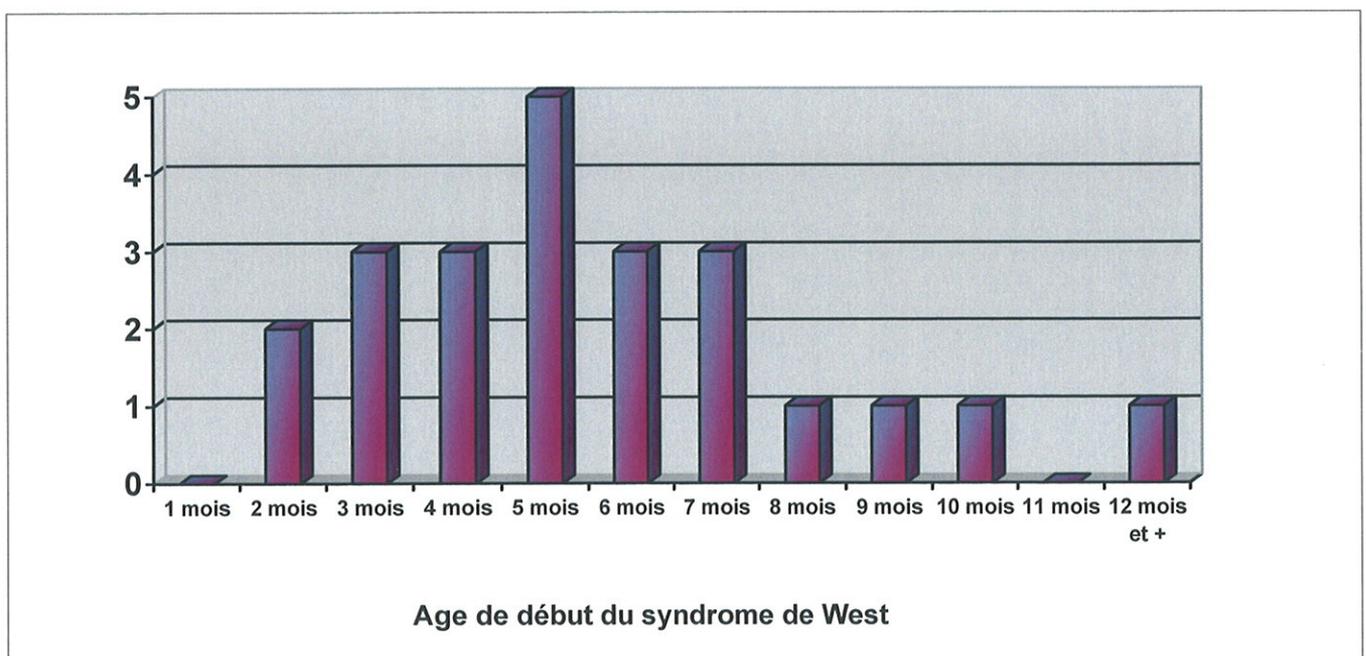
IV.4.2 La période avant la survenue des spasmes :

Avant la survenue des spasmes, le développement psychomoteur était normal pour dix enfants, perturbé pour neuf autres : il s'agissait soit d'un retard d'acquisition psychomotrice soit d'anomalies neurologiques plus marquées à type d'irritation pyramidale ou de comportement oculaire anormal.

Parmi ces 9 enfants, deux avaient déjà des antécédents de convulsions.

IV.5 SYNDROME DE WEST : PHASE INITIALE

IV.5.1 L'âge au début de la maladie :

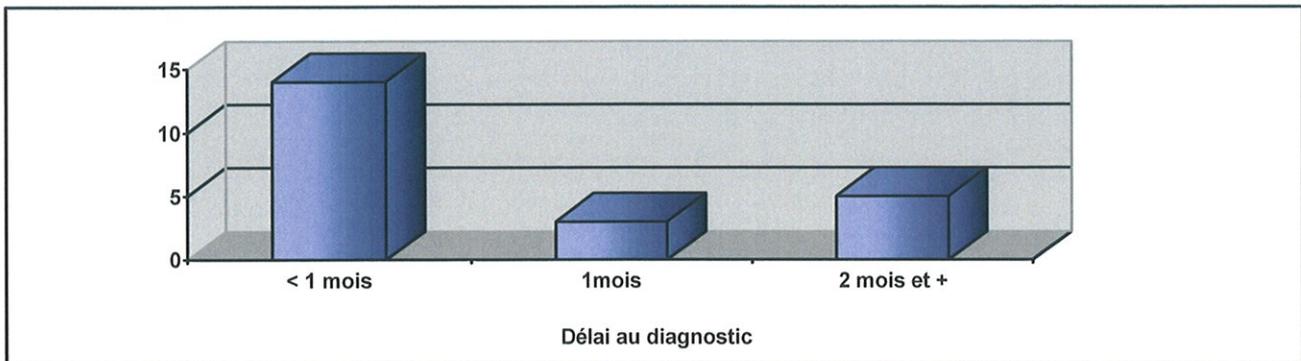


Syndrome de West : Etude rétrospective

Dans notre étude, le syndrome de West a débuté avant un an dans la quasi-totalité des cas, surtout entre trois et sept mois avec un pic à 5 mois.

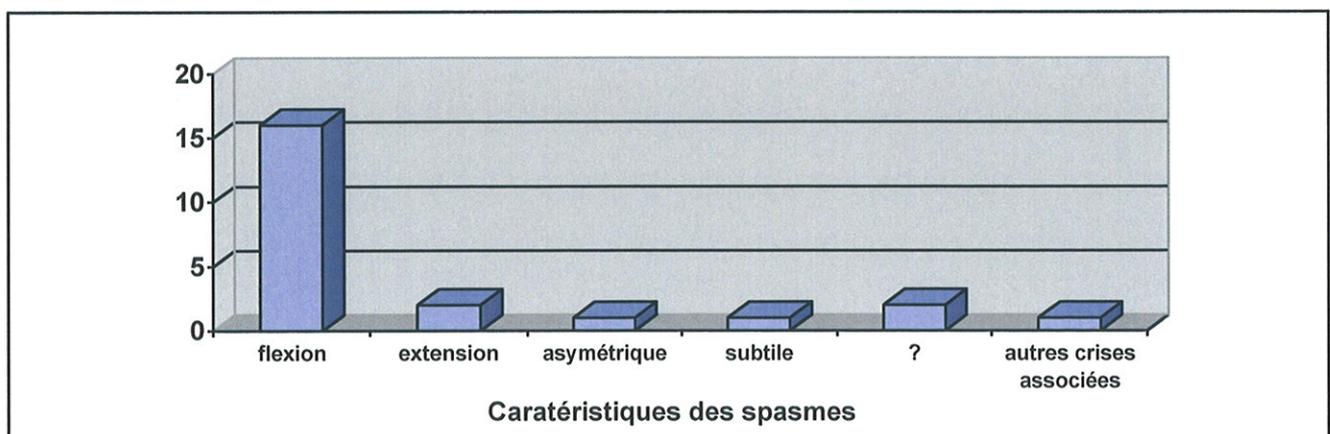
Un cas a débuté après 1 an.

IV.5.2 Le délai au diagnostic et à la prise en charge :



Le délai au diagnostic est relativement satisfaisant puisque 14 des 23 enfants ont été diagnostiqués et donc traités dans les jours suivant le début des symptômes.

IV.5.3 Les caractéristiques des spasmes :



Dix sept enfants avaient des spasmes en flexion dont un avec des spasmes asymétriques : cet enfant était porteur d'une malformation cérébrale.

Deux enfants avaient des spasmes en extension.

Un enfant avait au début de maladie des spasmes subtils se manifestant par des accès de révulsions oculaires avant que n'apparaissent des spasmes en flexion.

Enfin un enfant présentait en même temps que les salves de spasmes des crises toniques : cet enfant était porteur d'une anomalie chromosomique et avait des anomalies à l'IRM cérébrale.

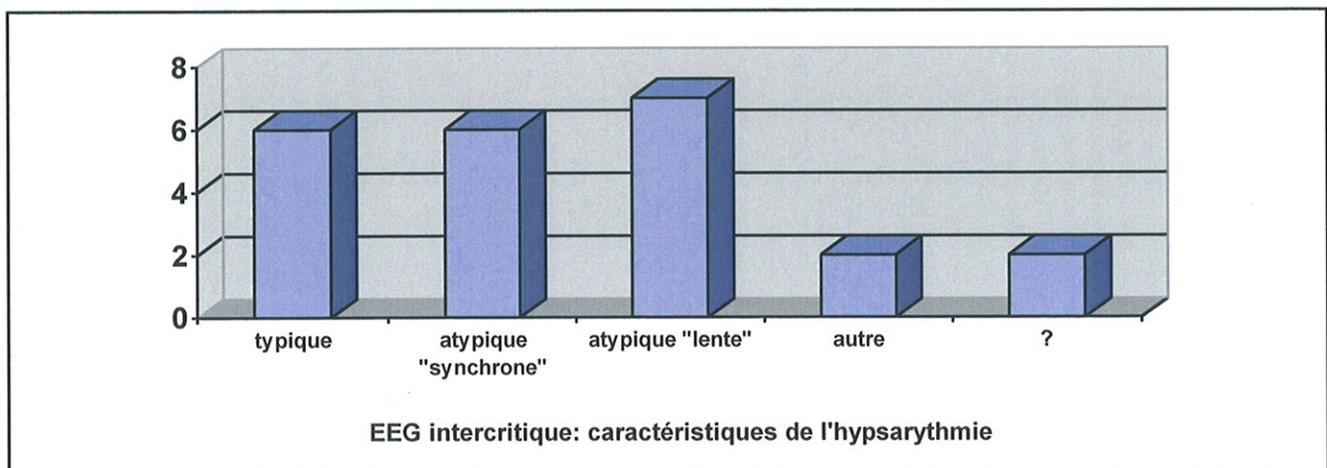
IV.5.4 L'examen clinique lors du diagnostic :

Lors du diagnostic, seize nourrissons avaient un examen neurologique très pathologique avec régression psychomotrice sévère.

Les six autres cas (5-6-8-12-16-22) étaient moins inquiétants ; ils conservaient un contact oculaire, précaire pour certains, un tonus axial correct. La préhension volontaire des objets n'était pas perdue.

IV.5.5 Les caractéristiques EEG :

IV.5.5.a L'EEG intercritique :



Trois types d'EEG intercritique ont été identifiés : l'hypsarythmie typique et deux formes d'hypsarythmie atypique, l'une où les décharges paroxystiques sont synchrones, l'autre où l'activité est lente asynchrone.

Chez deux enfants le tracé était asymétrique : un enfant était porteur d'une malformation cérébrale, l'autre avait une sclérose tubéreuse avec des tubercules cérébraux.

IV.5.5.b L'EEG critique :

Nous n'avons pu enregistrer les spasmes que chez 9 des 23 enfants.

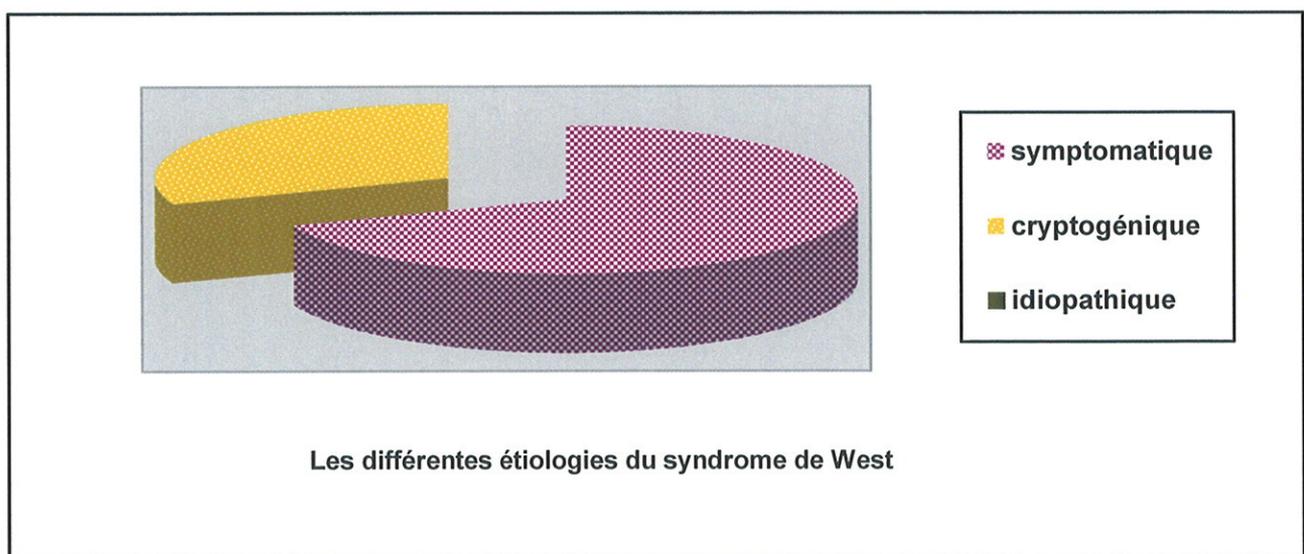
Quatre tracés critiques consistaient en une onde lente ample diffuse suivie d'une baisse d'activité électrique de quelques secondes.

Pour trois autres l'onde lente était suivie d'une activité rapide de bas voltage.

Un autre EEG critique se caractérisait par un aplatissement diffus du tracé.

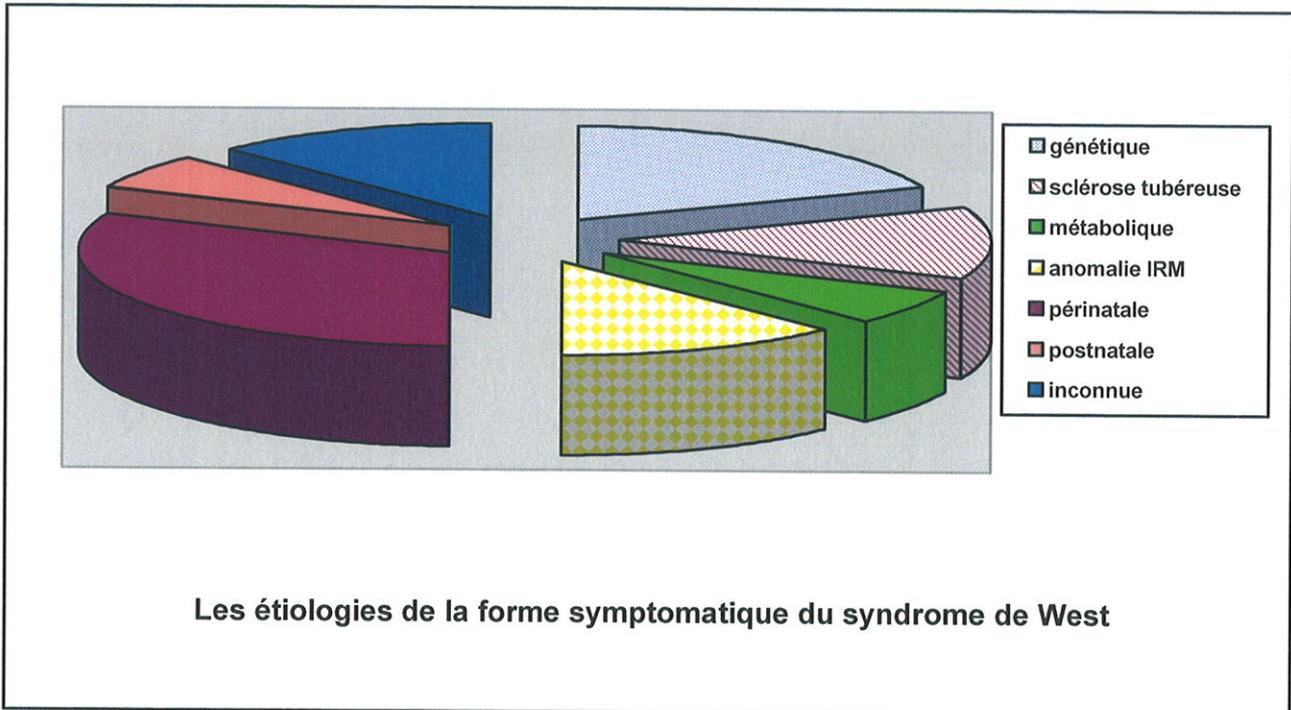
Enfin un tracé ictal était asymétrique.

IV.6 ETIOLOGIES DU SYNDROME DE WEST



La forme symptomatique est la plus importante et représente 16 enfants sur 23.

La forme cryptogénique a été retrouvée chez 7 enfants. Aucune forme idiopathique n'a été identifiée.



Parmi les 16 enfants atteints d'une forme symptomatique, une cause a pu être identifiée pour 14 d'entre eux.

Huit enfants avaient une atteinte anténatale, cinq une atteinte périnatale (souffrance fœtale aiguë, infection materno fœtale, détresse neurologique) et un enfant portait les séquelles d'une atteinte post natale (maltraitance).

Parmi les sept causes anténatales, deux étaient génétiques (translocation t(3 ;14), délétion 1q36), une métabolique (CDG syndrome). Deux enfants avaient une sclérose tubéreuse de Bourneville, deux autres avaient des anomalies IRM (suspicion de dysplasie, anomalie de myélinisation).

IV.7 EVOLUTION DU SYNDROME DE WEST

IV.7.1 L'évolution de la maladie épileptique :

IV.7.1.a Schémas et efficacité thérapeutiques :

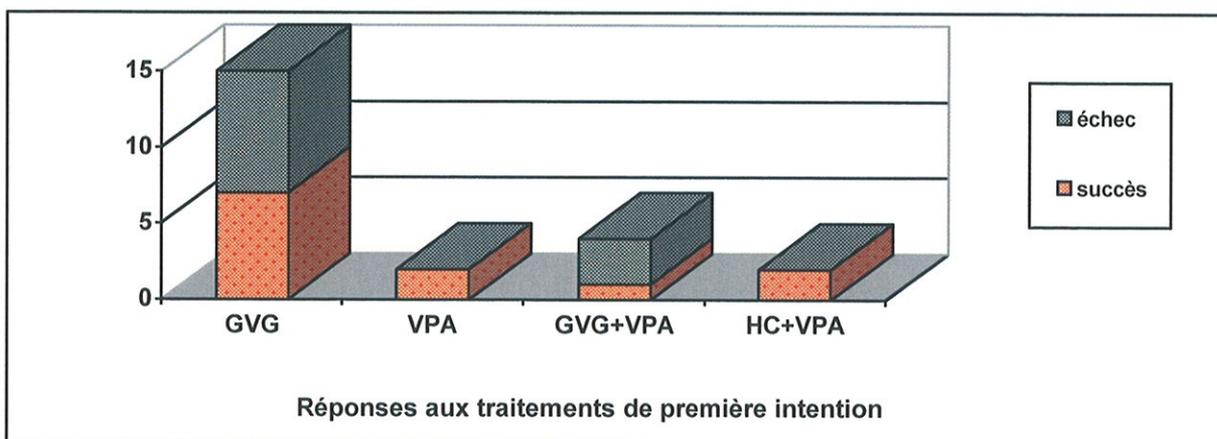
Plusieurs schémas thérapeutiques ont été utilisés en première intention:

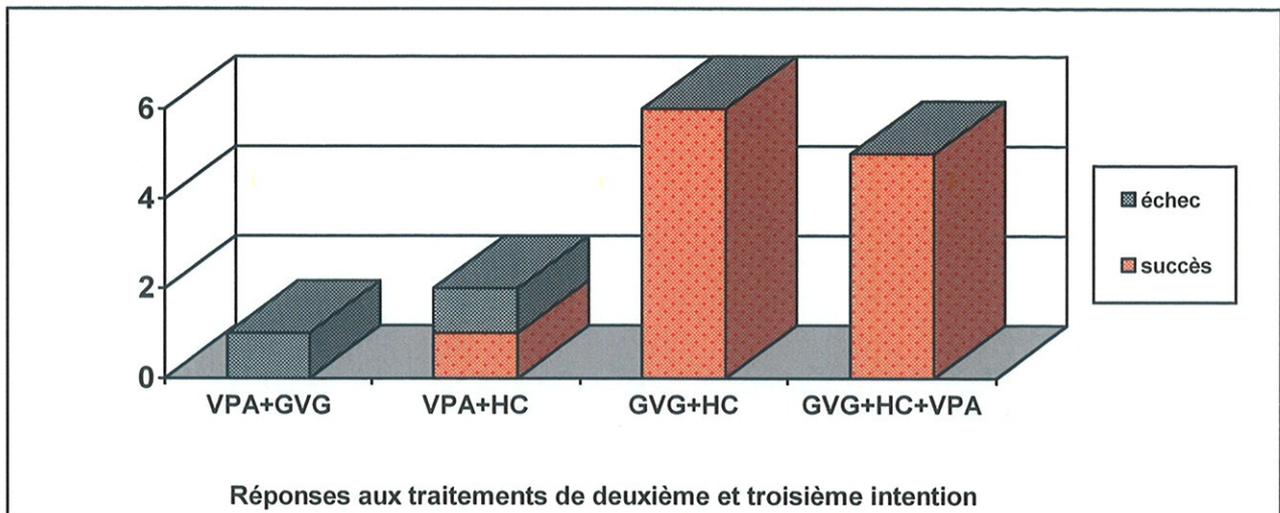
- Le Vigabatrin seul (100mg/kg/J puis 150mg/kg/ J en cas d'échec) : 15 fois.
- Le Valproate de sodium seul (30 mg/kg/J) : 2 fois
- L'association Vigabatrin-Valproate de sodium : 4 fois
- L'association Hydrocortisone-Valproate de sodium : 2 fois

En cas d'échec au premier traitement, différents schémas d'association thérapeutique ont été essayés :

- Valproate de sodium-Vigabatrin
- Valproate de Sodium- Hydrocortisone
- Vigabatrin-Hydrocortisone
- Vigabatrin-Valproate de sodium-Hydrocortisone

L'hydrocortisone seule n'a jamais été utilisée en première intention ; par contre, c'était le traitement de choix de deuxième ligne.





Le Valproate de sodium en monothérapie n'a pas montré son efficacité.

L'association Valproate-Vigabatrin n'a contrôlé qu'un cas sur cinq.

L'association Valproate-Hydrocortisone a été efficace sur trois des quatre cas traités.

Le Vigabatrin en monothérapie a permis de contrôler sept cas sur quinze. Parmi ces sept cas, trois étaient d'origine cryptogénique, quatre d'origine symptomatique dont deux scléroses tubéreuses de Bourneville.

L'association Vigabatrin-Hydrocortisone, avec ou sans Valproate de sodium a été efficace dans 100% des cas.

La vitamine B6, essayée une fois seulement n'a pas montré son efficacité.

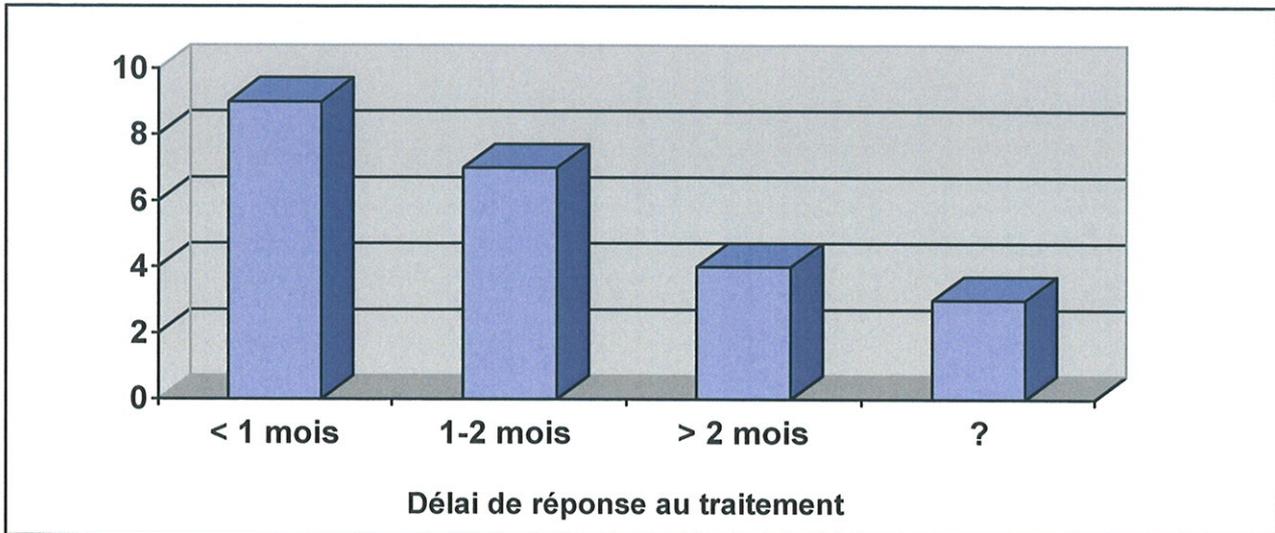
IV.7.1.b Effets secondaires des traitements :

Aucun effet secondaire notable n'a été constaté.

Parmi les enfants traités par Vigabatrin qui ont pu bénéficier d'un contrôle de leur champ visuel, aucun n'avait de rétrécissement.

Les enfants traités par Hydrocortisone n'ont pas présenté de déséquilibre glycémique ni d'hypertension artérielle nécessitant une prise en charge spécifique. Enfin aucun enfant n'a eu de complication infectieuse sévère.

IV.7.1.c Délai de réponse au traitement : contrôle des crises et disparition des anomalies paroxystiques :



Le délai de réponse définitive est relativement long.

Le délai inférieur à un mois correspond aux cas répondant au traitement de première intention.

En pratique, lors de l'emploi du Vigabatrin, la posologie initiale de 100 mg/kg/J était augmentée à 150 mg/kg/J en l'absence d'amélioration clinique et électroencéphalographique avant de passer à une bithérapie.

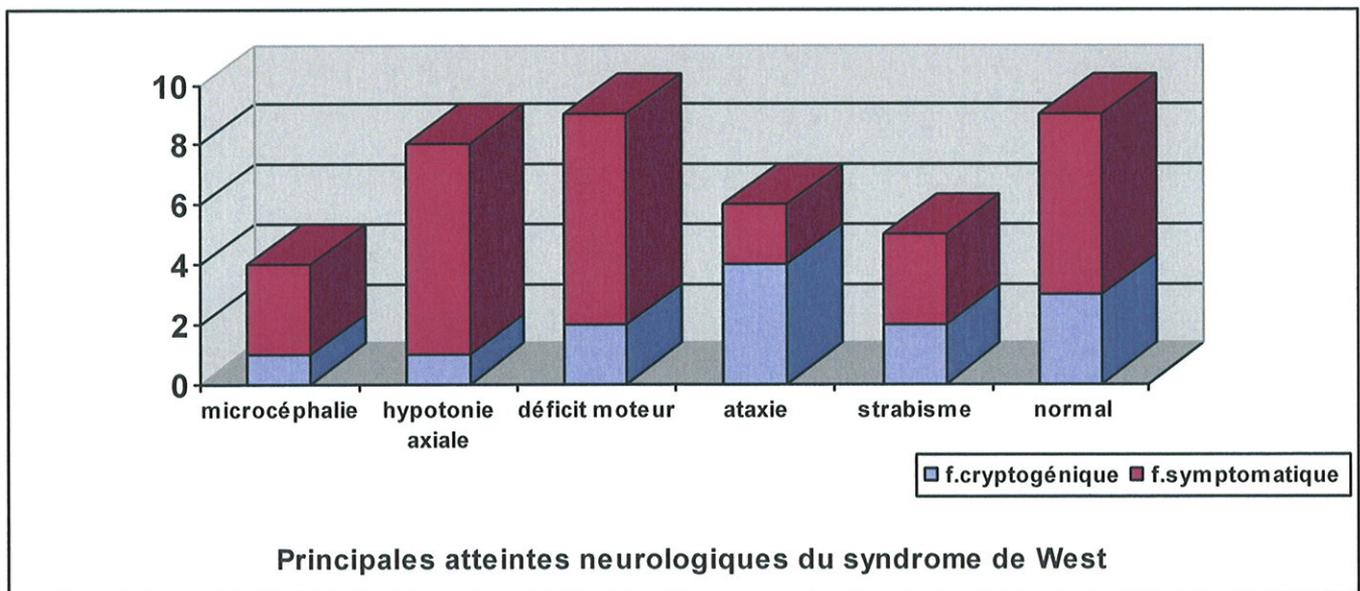
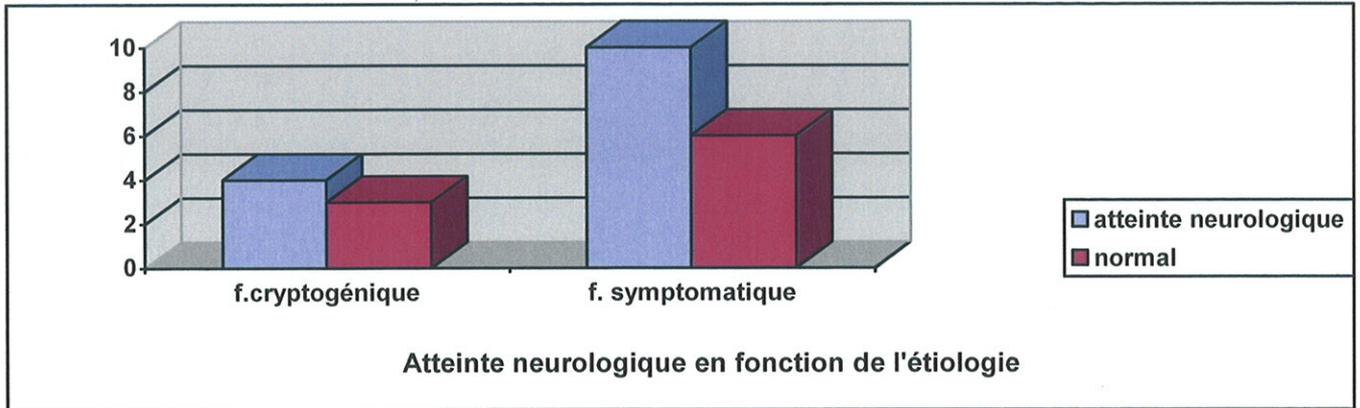
IV.7.1.d Rechutes et autres crises :

Cinq patients sur 23 ont présenté une récurrence des spasmes. La rechute est survenue entre 2 et 4 mois pour trois et après 6 mois pour deux d'entre eux.

Dix enfants ont développé d'autres crises par la suite : 4 enfants ont présenté des crises partielles, 6 des crises généralisées dont qui un semblerait évoluer vers le syndrome de Lennox Gastaut.

IV.7.2 Devenirs neurologique, cognitif et comportemental :

IV.7.2.a L'atteinte neurologique :



L'atteinte neurologique est sévère : seulement neuf enfants sont indemnes de séquelles neurologiques.

On ne note pas de différence notable en fonction de l'étiologie cryptogénique ou symptomatique : 57% contre 62%. Toutefois les séquelles sont beaucoup plus sévères dans la forme symptomatique.

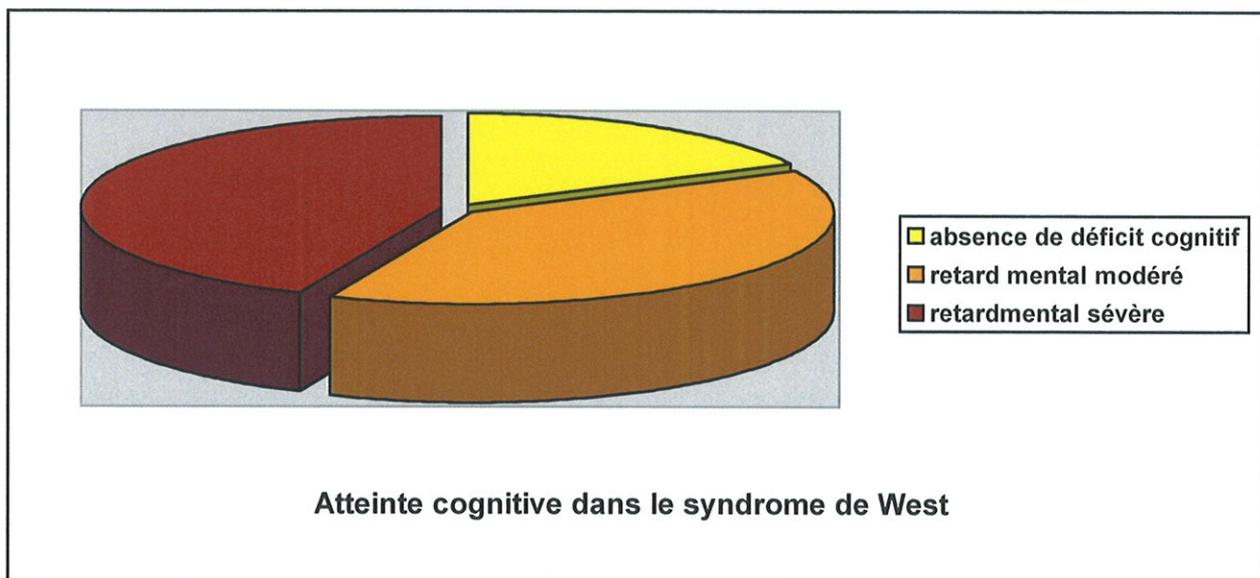
Concernant les autres enfants, certains ont plusieurs séquelles neurologiques, cinq sont polyhandicapés.

Syndrome de West : Etude rétrospective

Tous ces patients bénéficient d'une prise en charge spécialisée, pluridisciplinaire le plus souvent (kinésithérapie, psychomotricité, ergothérapie), par l'intermédiaire de structures médico-éducatives (IME) ou sanitaires (CAMSP).

Certains ont des appareillages adaptés à leur handicap, deux sont alimentés par une gastrostomie.

IV.7.2.b L'atteinte cognitive :



L'atteinte cognitive est aussi sévère : seulement 4 enfants ont un développement psychomoteur et mental normaux ou subnormaux : sur ces quatre cas, deux sont encore nourrissons...

Une enfant est scolarisée dans une école ordinaire mais présente déjà des difficultés scolaires alors qu'elle n'est qu'en petite section de maternelle.

Deux autres enfants suivent une scolarité adaptée dans des classes spécialisées : CLIS. Tous les autres patients sont pris en charges par des instituts médicaux éducatifs (IME).

Beaucoup bénéficient d'une prise en charge multidisciplinaire en CAMSP ou d'un soutien à domicile par un SESSAD.

IV.7.2.c Les troubles du comportement :

Cinq enfants sur 23 sont polyhandicapés.

Parmi les 18 enfants restants, 13 présentent des troubles autistiques.

Un enfant est diagnostiqué autiste et bénéficie d'une prise en charge pédopsychiatrique en hôpital de jour.

Douze autres enfants ont des troubles autistiques marqués avec altération qualitative des interactions sociales, de la communication, trouble du comportement avec stéréotypies et rituels.

La plupart sont pris en charge en IME du fait de leur handicap neurologique sévère. Un enfant est suivi par un SESSAD, un autre en CMP. Enfin, un autre enfant n'a plus de prise en charge « classique » et suit une méthode d'hyperstimulation.

- REVUE DE LA LITTERATURE -

I. PHYSIOPATHOLOGIE

Malgré l'ancienneté du syndrome de West, la physiopathologie de cette maladie reste toujours non élucidée.

Certaines particularités ont permis d'élaborer plusieurs hypothèses et quelques auteurs proposent différents modèles physiopathologiques.

Les singularités du syndrome de West sont les suivantes :

- l'existence de crises partielles alors qu'il s'agit d'une épilepsie généralisée,
- la multitude d'étiologies notamment lésionnelles pré, péri ou post natales, métaboliques : toutes ces causes, d'origine temporelle différente, s'expriment dans ce syndrome à un même moment donné,
- l'existence de lésions cérébrales corticales de topographie variable qui se manifestent par des spasmes cliniquement identiques,
- l'existence d'une forme cryptogénique d'évolution favorable, comme si à un moment donné était survenue une perturbation dans le fonctionnement cérébral, corrigée par le traitement,
- la mauvaise réponse aux traitements antiépileptiques conventionnels au dépend des corticoïdes.

L'électrophysiologie, l'imagerie, la biologie donnent quelques pistes de réflexion.

Nous allons voir successivement les informations fournies par ces différents examens complémentaires avant d'envisager les mécanismes possibles impliqués dans le syndrome de West.

I.1 LE DEVELOPPEMENT CEREBRAL :

Le développement cérébral n'est pas limité à la vie fœtale. Il se prolonge après la naissance, notamment pendant la première année de vie où de nombreux processus de maturation se mettent en place :

- La synaptogénèse qui débute en période fœtale, s'accroît dans les premiers mois de vie avant de se stabiliser. Selon Huttenlocher, la densité synaptique est maximale dans les régions occipitales entre 2 et 4 mois et dans les régions frontales entre 6 et 8 mois [21].
- La prolifération axonale intense au départ, suivie d'une apoptose concomitante à la genèse des différentes aires fonctionnelles du cerveau [22].
- Ces 2 processus de maturation s'accompagnent d'une hyperactivité neuronale médiée par la voie neuroexcitatrice des monoamines.
- La myélinisation, limitée à la naissance aux pédoncules cérébelleux et au pont, s'étend entre 1 et 3 mois aux bras postérieurs de la capsule interne, aux radiations optiques et au splenium du corps calleux ; entre 3 et 6 mois aux bras antérieurs de la capsule interne et au genou du corps calleux pour intéresser toute la substance blanche entre 8 et 12 mois.
- La maturation fonctionnelle du cerveau qui débute à des périodes différentes en fonction des aires corticales :
 - o Entre 2 et 5 mois pour la région occipitale
 - o Entre 6 et 11 mois pour la région frontale

I.2 APPORT DES EXPLORATIONS NEUROLOGIQUES FONCTIONNELLES

I.2.1 Apport de l'électrophysiologie :

L'EEG nous apporte plusieurs renseignements quant aux origines probables du syndrome de West.

La première information porte sur les tracés critiques et intercritiques de ce syndrome. Comme nous le verrons ultérieurement bien que le syndrome de West soit une épilepsie généralisée, les crises partielles associées ne sont pas rares et parfois l'hypsarythmie est asymétrique. Ces particularités étant fortement corrélées à la présence de lésions cérébrales focales, elles constituent un argument pour l'origine cérébrale corticale de cette maladie.

La deuxième information porte sur le sommeil.

Fin des années 70, plusieurs équipes japonaises, à partir d'études portant sur une dizaine de cas, ont décrit des perturbations dans le sommeil d'enfants atteints du syndrome de West : raccourcissement de la durée du sommeil paradoxal, diminution du nombre de twitches, raccourcissement de la durée du sommeil lent profond, prolongation de la période d'atonie musculaire du sommeil lent profond chez les mauvais répondeurs [23].

Hrachovy [24] a confirmé le raccourcissement du sommeil paradoxal par rapport à l'enfant normal et a montré que cette anomalie était réversible sous ACTH et corticoïdes. Il a aussi mis en évidence, tout comme Plouin [25], l'existence d'une diminution du temps total de sommeil chez ces enfants.

Kohyama, à partir de nombreuses études [23, 24, 26], a calculé un Index d'Inhibition Phasique (IPP) du sommeil paradoxal visant à explorer l'atonie musculaire durant cette période du sommeil. Cet IPP qui normalement décroît avec l'âge, est élevé chez l'enfant atteint d'un syndrome de West par rapport à

l'enfant normal, est plus élevé chez le mauvais répondeur au traitement anti épileptique, augmente lors de la récurrence des spasmes et diminue sous ACTH. Des études chez l'animal ont montré que le pont est impliqué dans la genèse du sommeil paradoxal [27]. Chez l'homme, l'imagerie fonctionnelle a mis en évidence l'activation des structures sous corticales lors de ce même sommeil paradoxal [28-30].

Il semble donc que le tronc cérébral soit aussi impliqué dans la physiopathologie du syndrome de West.

I.2.2 Apport de l'imagerie cérébrale

I.2.2.a Apport de l'imagerie conventionnelle : Tomodensitométrie et IRM cérébrale.

L'imagerie cérébrale est un examen indispensable pour le diagnostic étiologique du syndrome de West.

Grâce à cet outil, la proportion de syndrome de West d'origine symptomatique est devenue supérieure à celle d'origine cryptogénique.

L'IRM est un examen essentiel car elle permet de dépister des lésions non vues au scanner [31] comme les dysplasies corticales. Toutefois, ces anomalies sont mieux détectées lorsque la myélinisation est achevée, c'est-à-dire vers l'âge de deux ans : l'IRM peut être normale au début des spasmes et nécessite d'être recontrôlée ultérieurement [32].

I.2.2.b Apport de l'imagerie fonctionnelle : PET et SPECT :

Le PET ou TEP (tomographie par émission de positons) et le SPECT (tomographie par émission monophotonique) sont deux examens d'imagerie fonctionnelle utilisés pour localiser une zone épileptogène.

Le PET (positron emission tomography) :

La tomographie par émission de positons permet d'étudier l'activité métabolique d'une région donnée à l'aide d'un marqueur radioactif. En matière d'épilepsie, la finalité de cet examen est de mettre en évidence les zones de dysfonctionnement cérébral que sont les zones épileptogènes [33].

Différents marqueurs radioactifs ont été explorés dans le syndrome de West. Le premier marqueur testé par l'équipe de Chugani dans les années 80 est le fluorodésoxyglucose ou FDG qui explore la consommation cérébrale de glucose. Le métabolisme du glucose augmente physiologiquement entre 3 et 6 mois dans le cortex occipital et entre 10 et 12 mois dans le cortex frontal (maturation fonctionnelle des régions cérébrales) [34, 35].

Une zone épileptogène, en période intercritique, apparaît sous la forme d'une zone d'hypométabolisme. En période critique, ou lorsqu'un foyer de pointes ondes persiste à l'EEG, cette même zone apparaît en hypermétabolisme [36].

Chez certains enfants considérés comme ayant un syndrome de West cryptogénique, cet examen a permis d'identifier des zones de métabolisme anormal et pour certains d'entre eux, la chirurgie réalisée au décours a permis de découvrir la présence de dysplasies corticales focales non vues à l'imagerie conventionnelle. Selon Chugani, 20% des West cryptogéniques ont une anomalie focale en PET [32] et grâce à cet examen, le taux de West symptomatique est passé de 30% à 95% dans certaines études [36].

Toutefois, certaines zones d'hypométabolisme n'apparaissent que de façon transitoire et sont donc plus en faveur de zones non fonctionnelles que de lésions organiques [32, 36].

Enfin le PET ictal a mis en évidence un hypermétabolisme localisé dans le tronc cérébral et noyaux lenticulaires comme si les anomalies métaboliques s'étendaient au delà du foyer épileptogène, jusqu'aux structures sous corticales [32].

Ces différents éléments montrent que le cortex cérébral et les structures sous corticales sont impliqués dans la physiopathologie du syndrome de West.

D'autres marqueurs ont été utilisés comme l'AMT et le FMZ

L'alpha-méthyltryptophane (AMT) est un analogue du tryptophane, précurseur de la sérotonine. A partir d'une étude réalisée sur des enfants épileptiques atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville, Chugani et al ont montré la supériorité de l'AMT sur le FDG pour la détection de zones épileptogènes : alors que le FDG PET montrait plusieurs foyers d'hypométabolisme correspondant aux différents tubers, l'AMT PET a permis d'identifier uniquement les zones correspondant à un foyer épileptogène [37].

Le flumazénil (FMZ) est un ligand de la sous unité alpha des récepteurs du GABA. Le FMZ PET permet aussi de mettre en évidence des lésions de dysplasie corticale invisibles à l'IRM : ces lésions se traduisent par des zones d'hyper ou d'hypométabolisme. Par contre aucune anomalie n'a été identifiée au niveau du tronc cérébral [32].

Le SPECT (single photon emission computed tomography):

Le SPECT consiste à explorer le débit sanguin cérébral, reflet de l'activité cérébrale, à partir d'un traceur marqué par un émetteur gamma (xénon par exemple) [33, 38].

Comme pour le PET scan, il existe au SPECT une augmentation physiologique du débit sanguin cérébral entre 3 et 6 mois dans les régions occipitales et entre 10 et 12 mois dans les régions frontales.

En 1993, Chiron et al [39, 40] ont réalisé une étude en SPECT portant sur 35 enfants atteints d'un syndrome de West. Ces auteurs ont mis en évidence une augmentation du débit sanguin cérébral moyen, que le syndrome de West soit cryptogénique ou symptomatique ainsi que la présence de zones

d'hypoperfusion, plus nombreuses dans les formes symptomatiques, et qui correspondaient à des régions épileptogènes à l'EEG.

Dans les formes cryptogéniques, les zones d'hypoperfusion étaient localisées dans des régions où apparaissait ultérieurement un foyer épileptogène.

L'hyperdébit régressait alors que les zones d'hypodébit persistaient dans le temps.

D'après Chiron les zones d'hypoperfusion correspondent aux lésions corticales inductrices du syndrome de West.

Comme le PET, le SPECT peut être utile pour identifier de façon indirecte des lésions corticales non visibles en imagerie conventionnelle.

I.2.3 Apport de la biologie et de l'histologie :

I.2.3.a Etude des neurotransmetteurs et de leurs métabolites :

Les dosages des neurotransmetteurs dans le LCR [41, 42] ont mis en évidence des taux de 5HIA, métabolite de la sérotonine, et de GABA [43, 44] significativement plus bas chez les enfants atteints de SW par rapport aux enfants sains.

Le syndrome de West pourrait être secondaire à un dysfonctionnement des voies neuromodulatrices du système nerveux central.

I.2.4.b Les anomalies anatomopathologiques :

L'étude histologique des pièces opératoires a permis d'identifier des dysplasies corticales non vues à l'imagerie conventionnelle.

Satoh [45, 46] a mis en évidence des caractéristiques communes dans le tronc cérébral d'enfants décédés d'un syndrome de West:

- tegmentum de petite taille
- aspect spongieux du faisceau central du tegmentum

- gliose fibrillaire péri aqueducale

Ces anomalies histologiques montrent également que le cortex cérébral et le tronc cérébral interviennent dans la physiopathologie de SW.

I.3 LES DIFFERENTES HYPOTHESES ET MODELES

I.3.1 L'hypothèse des neurotransmetteurs

I.3.1.a La sérotonine :

La sérotonine (ou 5 hydroxytryptamine) est un neurotransmetteur synthétisé dans le système nerveux central à partir du tryptophane. Un de ses métabolites est l'acide 5 hydroxyindoleacétique (5HIAA) (cf schéma).

Les corps cellulaires des neurones sérotoninergiques sont localisés dans les noyaux du raphé du tronc cérébral. Ces neurones ont des projections dans tout le système nerveux central, y compris dans la moelle.

La sérotonine a un rôle majeur dans la prolifération neuronale et la maturation du cerveau. Elle exerce aussi un rôle de neuromodulateur et participe à l'état d'excitabilité des neurones. Enfin est impliquée dans la régulation du sommeil qu'elle favorise.

Plusieurs études incriminent un dysfonctionnement du métabolisme sérotoninergique dans la genèse du syndrome de West :

- Silverstein et al ont trouvé un taux plus faible de 5HIAA dans le LCR d'enfants ayant des spasmes infantiles par rapport à celui d'enfants indemnes [47].
- Coleman et al, en administrant un précurseur de la sérotonine, le 5 hydroxytryptophane, ont déclenché des spasmes infantiles à des enfants Trisomiques 21 [48].

- L'examen histologique de tissus lésés par une dysplasie corticale a trouvé un excès d'innervation sérotoninergique.
- En utilisant l'alpha méthyltryptophane (AMT), analogue du tryptophane, Chugani et al ont montré que le PET réalisé avec ce radiomarqueur permettait de différencier, chez des enfants atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville, les tubers épileptogènes des tubers non épileptogènes contrairement au PET réalisé avec le FDG.

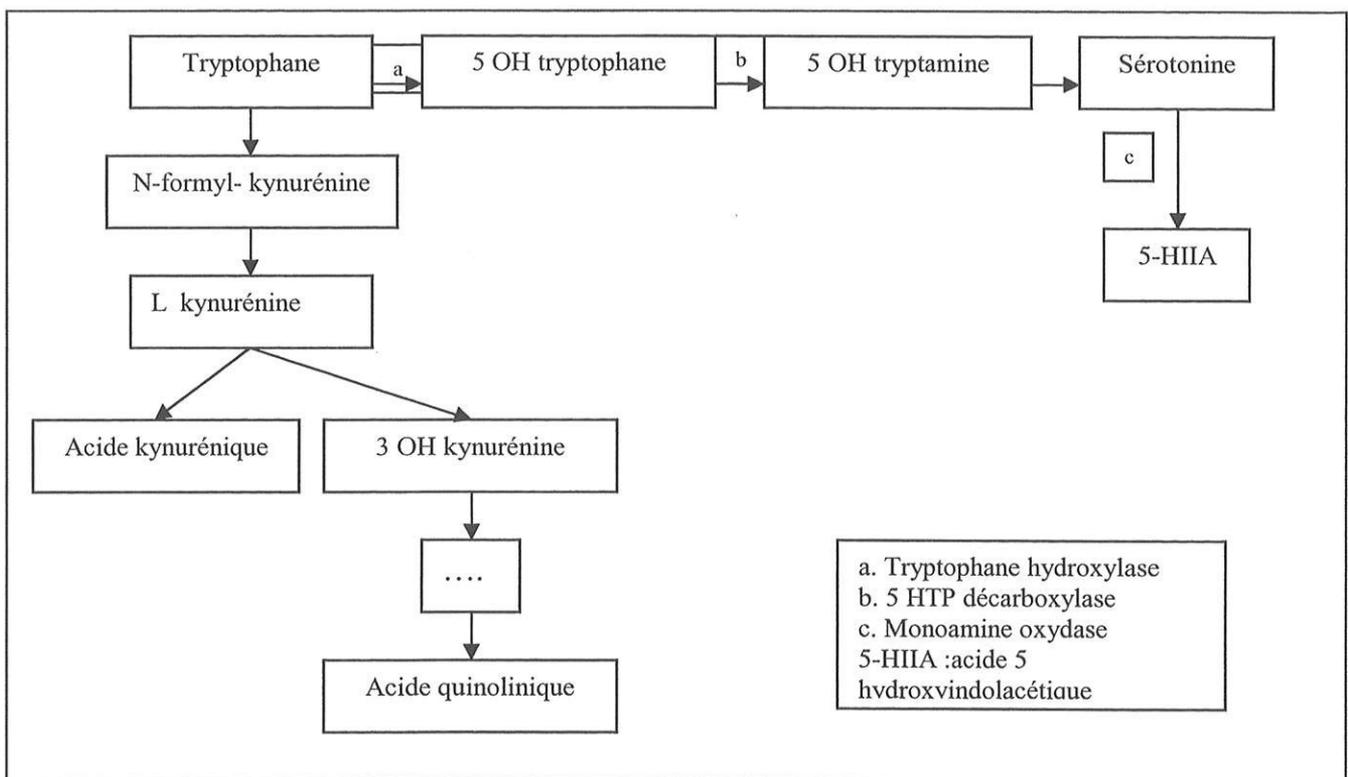


Schéma simplifié du métabolisme de la sérotonine et du tryptophane

I.3.1.b Le tryptophane:

Le tryptophane, précurseur de la sérotonine peut aussi être métabolisé en acide kynurénique et en acide quinolinique.

L'acide kynurénique est un antagoniste des récepteurs au NMDA [32], contrairement à l'acide quinolinique qui en les activant active par la même occasion une cascade neuroexcitotoxique.

Quelques études incriminent une anomalie du métabolisme du tryptophane à l'origine du syndrome de West.

- Yamamoto et al ont trouvé des taux plus faibles d'acide kynurénique et des taux plus élevés de 3 OH kynurénine dans le LCR du groupe d'enfants atteints de West par rapport au groupe témoin [49].
- Dans d'autres études, chez des enfants répondant au traitement par ACTH, le taux de kynurénine diminuait alors que celui de 5HIA augmentait [50].

I.3.1.c Le GABA :

Le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central. Sur le cerveau du nouveau né, il agit comme un neurotransmetteur excitateur et favorise la différenciation neuronale.

Certaines études ont mis en évidence des concentrations de GABA plus basses dans le LCR d'enfants atteints d'un syndrome de West par rapport à des enfants sains [36].

D'autres observations ont montré que certains traitements permettent une ascension de ces taux et favorisent par la même occasion la neurotransmission médiée par le GABA : c'est le cas du Vigabatrin, des benzodiazépines et de la vitamine B6 [36].

Enfin, le PET scan, réalisé avec le Flumazénile (FMZ), ligand de la sous unité alpha des récepteurs au GABA, a permis d'identifier chez des enfants présentant des spasmes infantiles des zones de dysplasie corticale non vues à l'IRM.

Les hypothèses proposées concernant une anomalie des neurotransmetteurs sont les suivantes :

- Soit il existe un dysfonctionnement du système sérotoninergique : la perturbation de la transmission sérotoninergique interfère alors avec le processus normal de maturation cérébrale et avec l'excitabilité neuronale.

Toutefois, plusieurs arguments vont contre cette origine unique :

- o l'utilisation de la Tétrabénazine, antisérotoninergique, dans le syndrome de West n'a pas montré son efficacité [51],
- o les essais thérapeutiques réalisés avec la Méthysergine, inhibiteur des récepteurs à la sérotonine, n'ont pas été concluant tout comme ceux réalisés avec l'alpha-méthylparatyrosine, inhibiteur par compétition de la tyrosine hydroxylase [52].

Chugani explique ces échecs par le fait que ces molécules ne sont peut-être pas suffisamment spécifiques récepteurs d'un système sérotoninergique complexe.

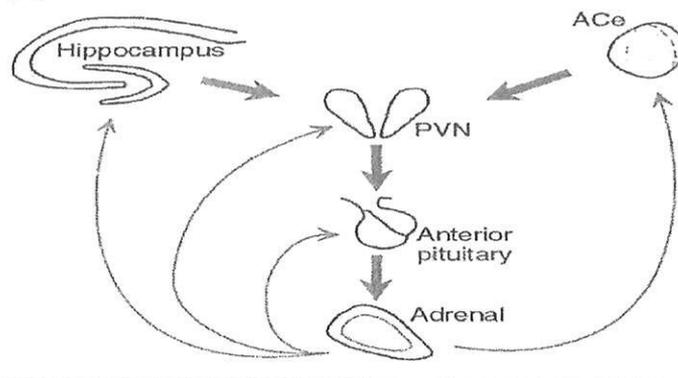
- Soit il existe une anomalie du métabolisme du tryptophane avec excès de synthèse de molécules proconvulsivantes.
- Soit il existe un dysfonctionnement du système GABAergique.

Toutes ces perturbations « fragilisent » un encéphale immature en le rendant plus excitable donc plus épileptogène.

I.3.2 L'hypothèse hormonale : la Corticotropin Releasing Hormone (CRH)

La CRH est un neuropeptide sécrété par l'hypothalamus. En réponse à un stress, les terminaisons nerveuses des neurones du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus libèrent la CRH. La CRH stimule la sécrétion d'ACTH par l'hypophyse qui à son tour induit la sécrétion de glucocorticoïdes par la glande surrénale. Les glucocorticoïdes exercent à leur tour un rétrocontrôle négatif direct ou indirect sur l'hypothalamus [53, 54] (cf schéma).

En plus de son activité neuroendocrine, la CRH interagit avec le système limbique : des neurones sécréteurs de CRH et activés lors d'un stress sont aussi localisés dans l'amygdale et dans certaines couches de l'hippocampe.



Axe hypothalamo-surrénalien : sécrétion des glucocorticoïdes

A partir des résultats de son étude, Baram en 1995 a émis l'hypothèse que le syndrome de West, induit par un stress, est secondaire à un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-surrénalien [53, 54].

Les arguments confortant cette hypothèse sont les suivants :

- les concentrations d'ACTH et de cortisol dans le LCR du groupe d'enfants atteints d'un syndrome de West sont significativement plus basses que celles du groupe témoin [55],
- le mécanisme responsable de ces taux bas serait soit une insuffisance de production d'ACTH et de cortisol par un mécanisme inconnu, soit une freination de leur synthèse en réponse à l'exposition chronique à la CRH.
- la CRH a un rôle pro convulsivant démontré expérimentalement chez l'animal : l'injection de CRH dans le LCR de jeunes rats déclenche des convulsions ainsi qu'une mort neuronale des régions impliquées dans l'apprentissage et la mémoire c'est-à-dire l'amygdale et l'hippocampe. Donc, des taux endogènes élevés de CRH dans l'amygdale et l'hippocampe augmenteraient l'excitabilité du circuit limbique amygdalo-hippocampique.

- les traitements par ACTH et glucocorticoïdes ont montré leur efficacité dans le syndrome de West : Baram l'explique par le fait que les glucocorticoïdes auraient une action directe sur l'excitabilité neuronale, qu'ils moduleraient l'expression de certains gènes du système nerveux central et des neurotransmetteurs ; l'ACTH pourrait avoir un effet feed back négatif sur la synthèse ou la sécrétion de CRH.

Brunson en 2001 a proposé un mécanisme physiopathologique différent : l'excès de CRH à un moment critique de la maturation cérébrale. [56]

A partir des constatations suivantes :

- les étiologies du syndrome de West sont diverses ; alors que certaines causes sont anténatales, les spasmes ne les révèlent que des mois plus tard,
- ce syndrome disparaît lorsque la maturation cérébrale est achevée,
- l'ACTH est efficace dans 66% à 88% des cas,

Brunson a formulé l'hypothèse que ces étiologies, en induisant un stress sur un cerveau immature, à une période donnée de sa maturation hormonale, favoriseraient son dysfonctionnement.

Les arguments confortant cette hypothèse sont les suivants :

- influence de la petite enfance sur la CRH :
 - o La sécrétion physiologique de CRH est élevée pendant la vie fœtale puis diminue en période périnatale avant d'augmenter à nouveau. La baisse de CRH pendant la petite enfance induit une expression abondante de ses récepteurs neuronaux limbiques.
 - o Au décours d'un stress, la sécrétion de CRH augmente, stimule les récepteurs neuronaux en excès qui à leur tour induisent une hyperexcitabilité neuronale et des convulsions.

- Les différentes étiologies du syndrome de West, en induisant un stress, activent les réponses intrinsèques limbiques d'un cerveau immature plus épileptogène.
- le rôle de l'ACTH endogène :
 - l'ACTH accélère la myélinisation du système nerveux central et stimule la formation dendritique. Elle diminuerait donc la période de vulnérabilité au syndrome de West.
 - Les taux bas d'ACTH dans le LCR seraient secondaires à une diminution de sécrétion hypophysaire par diminution de sensibilité des récepteurs au CRH en réponse à leur activation chronique.
- L'ACTH exogène est efficace par 2 mécanismes d'action :
 - Action indirecte hormonale sur le système nerveux central : l'ACTH induit la libération des glucocorticoïdes dont le rétrocontrôle négatif bloque la synthèse hypothalamique de CRH.
 - Action directe centrale : l'ACTH module l'hyperexcitabilité neuronale en inhibant la synthèse de CRH dans les régions limbiques sur les arguments suivants :
 - Les corps cellulaires et les fibres immunoréactives à l'ACTH sont présents dans l'amygdale, le cortex, le tronc cérébral et le cervelet.
 - Il existerait donc, du fait de leur proximité dans l'amygdale, une interaction entre les systèmes neuronaux exprimant l'ACTH et la CRH ; l'ACTH en supprimant l'expression du CRH dans l'amygdale diminuerait l'hyperexcitabilité neuronale
 - Ce mécanisme d'action supposé s'appuie sur des résultats expérimentaux effectués sur le rat. L'ACTH a été injectée en intra péritonéal à des rats surrénalectomisés ou son analogue

a été injecté dans les ventricules cérébraux de rats normaux : l'ACTH a diminué l'expression de CRH dans le noyau central de l'amygdale et ceci indépendamment de la présence de stéroïdes qui n'étaient pas synthétisés chez les rats surrénalectomisés ou dont la concentration ne s'élevait pas lorsque l'injection était faite dans les ventricules.

- Un autre élément en faveur de cette action centrale de l'ACTH est son efficacité supérieure à celle des corticoïdes dans le syndrome de West.

I.3.3 L'hypothèse du dysfonctionnement du système immunitaire :

Certains auteurs ont proposé comme mécanisme physiopathologique du syndrome de West un dysfonctionnement du système nerveux central secondaire à une perturbation du système immunitaire à partir de quelques arguments :

- les taux sériques d' Interleukine (Il) 2, de TNF alpha et d'INF alpha sont plus élevés dans le groupe d'enfants atteints d'un syndrome de West par rapport au groupe contrôle : ces cytokines, qui traversent la barrière hémato méningée pourraient moduler la libération de neurotransmetteurs excitateurs neurotoxiques participant à la survenue de l'épilepsie. [57]
- Dans certains cas, les taux plasmatiques de lymphocytes B activés et de lymphocytes T sont élevés [22].
- Certains HLA comme le HLA DRW 52 sont plus représentés chez les enfants atteints du syndrome de West [36, 58].

Toutefois, ces perturbations du système immunitaire ne peuvent refléter qu'une réponse à l'atteinte cérébrale.

I.3.4 L'hypothèse génétique :

De rares cas ont été décrits où plusieurs membres d'une même famille étaient atteints.

A l'exclusion des causes familiales connues, le risque de récurrence du syndrome de West est inférieur à 1%.

L'hypothèse génétique tient au fait que les progrès réalisés en génétique ont permis d'identifier de nouvelles mutations dans des maladies pouvant s'accompagner d'un syndrome de West : lissencéphalie, sclérose tubéreuse de Bourneville, syndrome d'Aicardi. Mais cette hypothèse repose surtout sur la découverte récente, dans des formes familiales de syndrome de West, de deux nouveaux gènes ARX et CDKL5 ; ces gènes ayant pour fonction la régulation de la neurogénèse et la migration neuronale [22].

I.3.5 Différentes hypothèses suggérant une implication des structures corticales et sous corticales dans la genèse du syndrome de West.

I.3.5.a Le modèle du dysfonctionnement isolé du tronc cérébral : [46]

La première hypothèse proposée par Kellaway [59] puis par Hrachovy [60, 61] est la suivante : le tronc cérébral est la seule structure du système nerveux central responsable des spasmes et de l'hypsarythmie.

L'anomalie princeps est la perte d'interaction normale entre les neurones monoaminergiques sérotoninergiques situés dans le locus ceruleus et le raphe et les neurones cholinergiques des régions pontines adjacentes ; cette perte d'interaction se faisant au dépend du système cholinergique.

Différentes voies neuronales partent du tronc : les voies descendantes qui contrôlent l'activité spinale réflexe et les voies ascendantes qui se projettent dans tout le cortex. L'activité anormale de la région du pont génère les spasmes

à partir des voies descendantes et produit l'hypsarythmie enregistrée au niveau du cortex à partir des voies ascendantes.

Les arguments en faveur de cette hypothèse sont les suivants:

- Les lésions corticales ne sont pas la seule étiologie du SW : il existe des causes métaboliques, cryptogéniques
- Le SW a été décrit dans des cas d'hydranencéphalie
- Le tracé critique est le même que le spasme soit du à des lésions corticales focales, multifocales ou diffuses. [62, 22]
- Le sommeil régulé par la région pontine est perturbé dans le SW.
- Le métabolisme des monoamines est perturbé chez ces enfants. [47].
- Il existe des anomalies histologiques dans le tronc cérébral d'enfants atteints.
- L'ACTH et les corticoïdes inhibent l'activité centrale sérotoninergique chez l'animal. [22]

Cette hypothèse a été abandonnée au profit d'une autre hypothèse, proposée par Chugani à partir des remarques suivantes :

- La région pontine recevant des informations des aires corticales, le dysfonctionnement du tronc cérébral peut être secondaire à un dysfonctionnement primitif des régions corticales,
- Les traitements essayés pour bloquer ou diminuer l'effet de la sérotonine n'ont été efficaces que sur un petit nombre d'enfants,

I.3.5.b Le modèle de l'interaction « cortex-structures sous corticales » :

L'hypothèse physiopathologique proposée par Chugani repose sur une interaction entre le cortex et les structures sous corticales [36].

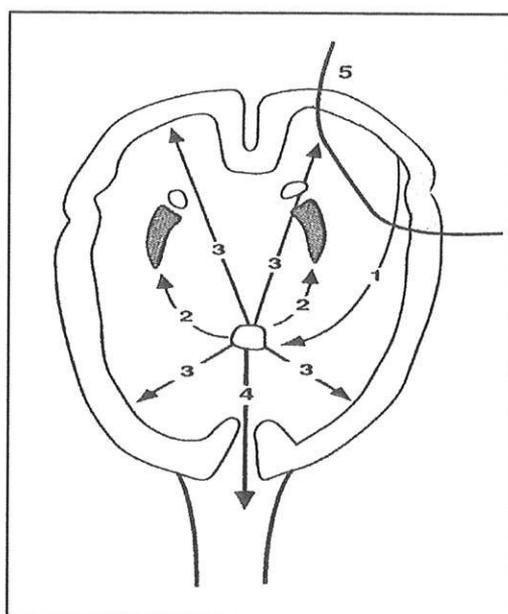
Selon cet auteur, le dysfonctionnement primitif est une lésion corticale, focale ou diffuse, qui à un âge critique de la maturation cérébrale, déclenche, par

l'intermédiaire de ses connections avec le tronc cérébral, une activité anormale des neurones sérotoninergiques localisés dans les noyaux du raphe.

Ces neurones sérotoninergiques, de par leurs projections diffuses à tout le système nerveux central, stimulent à leur tour différentes structures cérébrales :

- le cortex par les projections « raphe-corticales » et induisent l'hypsarythmie.
- le striatum par les voies « raphe-striatales ».

Enfin, les projections descendantes du tronc cérébral sur la moelle induisent les spasmes.



1. une zone corticale anormale active les noyaux raphe du tronc cérébral par des décharges épileptiques.
2. la région raphe stimule le striatum par des connections « raphe-striatales ».
3. les connections « raphe-corticales » stimulent le cortex et induisent l'hypsarythmie.
4. les projections « tronc cérébral-moelle » induisent les spasmes.
5. la résection chirurgicale de la zone corticale anormale empêche l'activation de ces circuits neuronaux.

D'après Chugani et al : Pathophysiology of infantile spasms

Les arguments en faveur de cette hypothèse sont les suivants :

- Le cortex a le rôle primaire dans la genèse des spasmes car des lésions corticales anténatales ne se révèlent par des spasmes que plus tard, lorsque la maturation cérébrale physiologique intéresse la zone lésée.
- Des crises partielles sont associées aux spasmes ; la succession crise partielle-spasmes au cours d'un même épisode critique suggère que les spasmes sont induits par le cortex [63].

- Les spasmes asymétriques sont associés à l'existence de dysplasies focales [62]
- Le taux bas de 5HTA dans le LCR est cohérent avec l'hyperactivité sérotoninergique
- Expérimentalement, l'administration de 5 OH tryptophane augmente l'activité sérotoninergique cérébrale et déclenche des convulsions chez le rat.
- Le récepteur « 5 HT 1D », récepteur à la sérotonine le plus abondant dans les terminaisons des projections raphe-striatales n'a pas d'antagoniste spécifique ; ceci pouvant expliquer l'échec des traitements antisérotoninergiques.
- L'existence au PET scan d'anomalies corticales focales ou régionales associées à un hypermétabolisme dans les noyaux lenticulaires et dans le tronc cérébral témoigne de l'activation des structures corticales et sous corticales au cours des spasmes infantiles.
- Les glucocorticoïdes modulent les projections neuronales issues du raphe ce qui explique leur efficacité thérapeutique.
- L'efficacité de la résection chirurgicale de lésions corticales permettent la disparition du syndrome de West.

I.3.5.c Le modèle de la « déafférentation fonctionnelle entre le cortex et les structures sous corticales » :

Dulac aussi pense que le cortex et les structures sous corticales sont impliqués dans la genèse du syndrome de West. Par contre, il explique ce phénomène comme étant le résultat d'une « déafférentation fonctionnelle » entre ces structures à un âge critique de la maturation cérébrale [64, 62].

A la phase précoce du développement cérébral, il existe un excès de prolifération axonale et de synapses excitatrices. Ce surnombre disparaît ensuite,

par « élagage », avec le développement des différentes fonctions des aires cérébrales.

Pendant cette période de maturation, de par l'hyperexcitabilité neuronale existante, une activité paroxystique initiée par un facteur quelconque peut s'étendre à toutes les régions du cortex, générant une activité paroxystique diffuse (hypsarythmie) et un dysfonctionnement cortical global.

Les structures sous corticales, normalement sous le contrôle du cortex, sont alors soit activées soit désinhibées et génèrent les spasmes.

Les arguments en faveur de l'origine corticale de l'hypsarythmie sont les suivants :

- Certaines lésions ou malformations s'accompagnent d'un pattern EEG spécifique : syndrome d'Aicardi, agyrie, pachygyrie
- Même si la vigilance modifie l'hypsarythmie (plutôt en faveur d'une origine sous corticale), la callosotomie la supprime [65]
- L'hypsarythmie est le reflet de l'activité corticale, age dépendante car :
 - o que la cause du syndrome de West soit symptomatique ou idiopathique, l'hypsarythmie elle apparaît entre 3 mois et 1 an et disparaît lorsque l'enfant grandit.
 - o dans les formes symptomatiques, elle peut être précédée d'une épilepsie partielle comme si à un moment donné il existait une généralisation secondaire de l'activité paroxystique.
 - o l'absence de synchronie interhémisphérique est due à l'absence de myélinisation complète pendant la première année de vie. Avec la myélinisation, la conduction nerveuse s'améliore et permet une synchronisation des paroxysmes.

En l'absence de lésion corticale, l'hypsarythmie est le reflet de l'hyperexcitabilité cérébrale anormale.

Lorsqu'il existe une activité paroxystique focale ou multifocale, l'hypsarythmie est le reflet de la diffusion de cette activité.

Les arguments en faveur d'une « déafférentation fonctionnelle age dépendante » entre le cortex et les structures sous corticales sont les suivants :

- Les spasmes, contrairement à l'hypsarythmie peuvent débuter dès la période néonatale (syndrome d'Ohtahara) jusqu'à la fin de la première décennie et se prolonger au-delà.
- Les spasmes sont déclenchés par les structures sous corticales lorsque l'inhibition corticale est levée. Cette levée d'inhibition est due soit à une décharge corticale focale à partir d'une lésion anatomique, soit à une activité paroxystique continue du cortex qui supprime son fonctionnement normal.
- En fonction du type de lésion corticale, les spasmes peuvent évoluer vers d'autres formes d'épilepsie :
 - o Lorsque la malformation cérébrale est diffuse (syndrome d'Aicardi, lissencéphalie) le processus de maturation normal n'a pas lieu ; les spasmes persistent car l'hyperexcitabilité neuronale persiste.
 - o Lorsque la malformation corticale est focale ou multifocale, le cortex sain qui mature physiologiquement réduit ou modifie l'expression de la zone épileptogène ; les spasmes disparaissent au profit de crises partielles focales, multifocales ou de crises généralisées.
 - o Enfin, lorsque la zone de dysplasie n'est pas suffisamment épileptogène pour produire une activité paroxystique sur un cortex moins excitable, l'épilepsie disparaît à la cessation des spasmes.

1.3.5.d Le modèle de la « désynchronisation développementale » :

Frost et al proposent un autre modèle : la « désynchronisation développementale ».

Partant du principe qu'il n'existe pas une cause unique et spécifique au syndrome de West, cette maladie n'est pas due à une lésion seule ou à une perturbation biochimique seule mais est plutôt le résultat d'un dysfonctionnement cérébral, dysfonctionnement secondaire à une maturation cérébrale anormale.

Le développement cérébral normal repose sur plusieurs processus de maturation synchrones entre eux.

L'hypothèse suggérée par Frost est que la faillite d'un ou plusieurs de ces processus de maturation génère une désynchronisation temporelle dans le développement cérébral normal, le tout conduisant au dysfonctionnement de l'encéphale.

Cette désynchronisation peut être due à un ou plusieurs des trois facteurs suivants:

- une mutation (néomutation ou mutation héritée) de gènes impliqués dans l'ontogenèse
- une mutation (néomutation ou mutation héritée) de gènes codant pour des facteurs de transcription des gènes de l'ontogenèse.
- facteurs environnementaux externes qui affectent les processus de maturation des tissus cérébraux, des circuits neuronaux et leur fonctionnement.

Les arguments en faveur de ce modèle sont les suivants :

- Ce modèle est applicable aux neurotransmetteurs cholinergiques et sérotoninergiques : un facteur perturbant le développement d'une des deux voies rend l'interaction entre les deux systèmes non fonctionnelle

avec comme conséquence la perte de régulation du système nerveux central.

- Dans le cas du syndrome de West idiopathique, la rémission spontanée serait due à une re-synchronisation des processus de maturation.
- La coïncidence entre la période de survenue des spasmes infantiles et certains processus de maturation du système nerveux central comme la synaptogénèse, la myélinisation, la maturation fonctionnelle du système nerveux central :
 - o La synaptogénèse augmente pendant les cinq premiers mois de vie avant de se stabiliser ; l'incidence des spasmes infantiles croît pendant cette première période et diminue ensuite.
 - o La myélinisation : les spasmes infantiles surviennent pendant cette même période de myélinisation du système nerveux central.
 - o La maturation fonctionnelle du système nerveux central : quand l'origine du SW est corticale, lésionnelle ou malformative, le début des symptômes correspond à la période de maturation fonctionnelle de la région corticale contenant la lésion [32, 34].

II. DEFINITION ET DIAGNOSTIC POSITIF

II.1 DEFINITION

En 1973, dans le *Dictionnaire de l'Epilepsie* [66], Gastaut définit le spasme comme étant « une contraction musculaire involontaire d'origine neurologique centrale ou périphérique... parfois de nature épileptique. » Le spasme infantile est « une crise épileptique tonique de brève durée vue chez les enfants souffrant d'un syndrome de West ». Le syndrome de West est « une encéphalopathie d'origine indéterminée survenant chez des nourrissons soit spontanément, soit compliquant une maladie cérébrale pré existante. Le syndrome de West présente trois caractéristiques : spasmes infantiles, arrêt du développement psychomoteur et hypsarythmie ».

La Commission de Classification et de Terminologie de la Ligue Internationale Contre l'Epilepsie, lors des « Proposal for Revised Classification of Epilepsies ans Epileptic Syndromes » [67], en 1989, a défini le syndrome de West comme étant une épilepsie généralisée d'origine cryptogénique ou symptomatique. Le syndrome de West se caractérise par « la triade: spasmes infantiles, arrêt du développement psychomoteur et hypsarythmie, bien qu'un élément puisse manquer. »

En 1992, cette même Commission, lors du « Workshop on Infantile Spasms » [68] précise que « l'association spasmes et hypsarythmie définit le syndrome de West » et que « le retard mental y est souvent associé ».

Elle précise aussi qu'en plus des causes symptomatiques et cryptogénique il existe une forme idiopathique de syndrome de West. Nous reverrons ultérieurement les caractéristiques de ces 3 groupes.

II.2 DIAGNOSTIC POSITIF CLINIQUE

II.2.1 Les spasmes infantiles

II.2.1.a Caractéristiques générales :

En 1841, le Docteur West décrivait les crises d'épilepsie de son fils comme « des mouvements de salut de la tête ... qui augmentaient en fréquence et en durée... devenaient si fréquents et si intenses que la tête basculait jusqu'aux genoux ... étaient suivis d'une phase de relaxation jusqu'à la position initiale... Ces mouvements de flexion de la tête et de relaxation se répétaient alternativement, à intervalles de quelques secondes, dix, vingt fois voire plus à chaque accès ...l'accès ne durait pas plus de deux ou trois minutes ... » Son fils « avait parfois deux, trois accès par jour voir plus ».

Le Docteur West décrivait à cette époque des spasmes infantiles qui survenaient en salve.

En 1979, Kellaway et al [69, 60] ont décrit les caractéristiques de ces spasmes. Le spasme est constitué de deux phases : une première phase dont la contraction musculaire « phasique » d'une durée inférieure à 2 secondes est suivie par une seconde phase dont la durée varie de 2 à 10 secondes et lors de laquelle la contraction musculaire est moins intense mais plus soutenue. Cette seconde phase peut être absente, le spasme se limite alors à une contraction musculaire « phasique » de moins d'une demi seconde.

Pour Fusco et Vigevano [70], le spasme est une contraction musculaire qui dure entre 1 à 2 secondes, dont le pic est atteint plus lentement qu'une secousse myoclonique mais plus rapidement qu'une crise tonique, et qui diminue ensuite aussi rapidement, prenant à l'EMG un aspect de losange.

L'EMG de surface [71] montre que la contraction musculaire atteint un pic rapidement, reste soutenue pendant une brève période avant de décroître plus lentement.

La contraction musculaire intéresse les muscles axiaux et les muscles des membres. En fonction des muscles recrutés lors du spasme, celui-ci est dit en flexion, en extension ou mixte [69]. Toutefois le caractère en flexion ou en extension ne peut être véritablement donné qu'à partir des muscles axiaux [70]. Le spasme est en flexion lorsqu'il implique les muscles fléchisseurs du cou, du tronc. Il peut s'accompagner d'un mouvement d'abduction ou d'adduction des bras.

Le spasme est en extension lorsque les muscles extenseurs axiaux se contractent, s'accompagnant ou non de mouvement en extension-abduction ou extension-adduction des membres supérieurs et ou inférieurs.

Le spasme est mixte lorsque la tête et le tronc sont fléchis alors que les jambes sont en extension (cas le plus fréquent) ou les bras en extension et les jambes en flexion.

Dans l'étude de Hrachovy et al [72], les fréquences respectives des différents spasmes étaient les suivantes : 34% en flexion, 23% en extension et 42% mixtes. Pour Lombroso [10], 42% des spasmes sont en flexion, 19% sont en extension et 50% sont mixtes.

A noter que ce caractère n'est pas spécifique d'une étiologie [73, 74] et ne constitue pas un facteur pronostic du développement psychomoteur ultérieur [73].

L'intensité du spasme est variable selon l'intensité de la contraction musculaire : par exemple le spasme en flexion peut être une simple flexion de la tête ou prendre l'aspect un « canif que l'on referme » [69] lorsque la contraction est massive et implique tous les muscles.

Les spasmes moteurs peuvent être accompagnés par d'autres manifestations.

Dans 2/3 des cas, ils sont associés à une apnée [72].

Ils peuvent aussi être associés dans 2/3 des cas à un mouvement oculaire, déviation oculaire seule ou suivie de mouvements nystagmoïdes rythmiques [72].

Lombroso [10] a retrouvé plusieurs de ces manifestations : une respiration irrégulière dans 54% des cas, une rubéfaction dans 17% des cas, un sourire, une grimace dans 35% des cas, des mouvements oculaires anormaux dans 44% des cas.

Une phase d'akinésie peut suivre un spasme ou constituer un phénomène indépendant [72].

Des pleurs peuvent être notés au décours d'un spasme ou d'une salve de spasme dans 68% des cas [10] mais ne font pas partie du phénomène épileptique.

Dans le syndrome de West, les spasmes sont caractérisés par leur survenue en salve.

Dans l'étude de Kellaway et al [69], 80% des spasmes surviennent en salve. Une salve peut être constituée au maximum de 125 spasmes. La fréquence maximale des spasmes enregistrés est de 13 spasmes par minute.

Hrachovy et al [60] retrouvent des résultats similaires avec 2 à 128 spasmes enregistrés par salve, la fréquence des spasmes étant de 15/minute en moyenne.

Dans leur étude Haga et al [73] ont défini une salve de spasme comme étant un phénomène critique constitué de deux ou plusieurs spasmes survenant à moins d'une minute d'intervalle. Le nombre moyen de spasmes par salve est de 24, la

durée d'une salve de 232 secondes et l'intervalle inter spasmes de 18 secondes.

Toutefois, ces données sont variables d'une salve à l'autre.

Aucune différence significative de durée, de fréquence du spasme n'a été notée que celui-ci soit en flexion, extension ou mixte ou que son origine soit cryptogénique ou symptomatique [74].

De plus, il n'existe aucune corrélation entre nombre, durée de spasme, intervalle inter spasme et pronostic à court terme. [73]

Ces salves de spasmes évoluent de façon crescendo decrescendo [73] :

l'intensité des spasmes augmente jusqu'à un pic puis décroît progressivement jusqu'à des spasmes subtiles, des spasmes infra cliniques avant que la salve ne s'arrête.

Les spasmes surviennent à la même fréquence le jour et la nuit, surtout au réveil de l'enfant, rarement lorsqu'il est endormi d'après Kellaway [69].

Selon Jeavons et al [75], les spasmes surviennent surtout à l'endormissement et au réveil.

En 1987, à partir d'enregistrements EEG ambulatoires de 24 heures chez 22 nourrissons, Plouin et al [25] ont montré que 60% des crises survenaient pendant la veille, 27% pendant le sommeil lent et 13% au réveil. Aucune crise n'a été notée pendant le sommeil paradoxal.

En 1993 [76], elle a montré que les spasmes surviennent surtout l'après midi et en première partie de nuit.

Par contre, beaucoup d'auteurs (Hrachovy, Horita, Watanabe) s'accordent à dire que des décharges infra cliniques surviennent pendant le sommeil paradoxal [60, 73], ces décharges s'accompagnant ensuite de spasmes moteurs lorsque l'enfant s'éveille.

Certains facteurs ont été décrits comme favorisant les spasmes : l'alimentation, l'excitation, la peur, la fièvre, la température ambiante, la manipulation du nourrisson. Tous ces facteurs ne semblent pas influencer sur la survenue de crises contrairement au bruit fort et à la stimulation tactile qui semblent constituer deux facteurs favorisant les spasmes.

Comme nous l'avons vu précédemment dans l'épidémiologie, les spasmes débutent vers l'âge de 6 mois en moyenne, dans $\frac{3}{4}$ des cas entre 3 et 7 mois [60]. Ils disparaissent en général en quelques années, même sans traitement [77]. D'après Jeavons, [78] 28% des spasmes cèdent avant l'âge d'un an, 49% avant deux ans, 65% avant trois ans et 74% avant quatre ans. D'après Cowan [79] sans traitement, 90% des spasmes ont disparu à cinq ans. Selon Dulac [64], l'arrêt des spasmes pourrait être secondaire à la diminution progressive de l'hyperexcitabilité neuronale et à la maturation des lobes frontaux. Par contre, dans 35 à 60% des cas [79], 53% pour Hrachovy, l'enfant développe d'autres types de crises comme des crises toniques, tonico cloniques, partielles. Dans 30 à 50 % des cas, l'enfant évolue vers le syndrome de Lennox Gastaut [60].

II.2.1.b Formes cliniques des spasmes :

Classiquement, lors d'un spasme, lorsque la contraction musculaire implique en même temps et de façon identique les muscles des deux hémicorps ou lorsque seule la musculature axiale est en jeu, le spasme est dit symétrique [73, 80].

Cette forme représente 57% des spasmes selon Gaily et al.

En fonction de leur séméiologie, d'autres formes de spasmes sont décrites : les spasmes asymétriques, asynchrones, focaux, subtiles, infra cliniques [71].

Syndrome de West : Définition et diagnostic positif

Un spasme est asymétrique lorsqu'un seul hémicorps est impliqué dans la contraction ou lorsqu'un côté est plus marqué que l'autre. Selon les auteurs, cette forme de spasme est retrouvée chez 10% à 25 % des patients [73, 74, 80].

Un spasme est asynchrone lorsque les deux hémicorps sont impliqués successivement dans la même contraction musculaire. Cette forme est rencontrée par Gaily et al chez 7% des patients [80].

Un spasme est focal lorsque la contraction musculaire est focale.

Le spasme subtil peut se manifester par une contraction du visage, un mouvement oculaire (ouverture, fermeture palpébrales, déviation, secousse oculaires), une inclinaison de la tête, une grimace, un arrêt du mouvement. Ce type de spasme peut survenir seul ou accompagner les spasmes moteurs typiques. Il peut précéder de quelques semaines les spasmes typiques ou les prolonger lors de leur arrêt. Il survient aussi en début et fin de salve. [71]

Le spasme est infra clinique lorsque aucune manifestation clinique n'est observée de façon concomitante à une décharge critique à l'EEG. Cette forme de spasme est notamment observée pendant le sommeil paradoxal et en début et fin de salve [71].

En dehors des spasmes asymétriques et asynchrones qui présentent un pattern EEG particulier, les spasmes focaux, subtils et infra cliniques ont le même tracé critique que les spasmes typiques.

Les spasmes symétriques sont aussi bien rencontrés dans le syndrome de West symptomatique que cryptogénique. Par contre, les spasmes asymétriques sont

Syndrome de West : Définition et diagnostic positif

présents uniquement dans le groupe symptomatique, même s'ils ne sont retrouvés que dans 17 à 40% des cas [73, 74].

Lorsque le spasme est secondaire à une lésion focale ou unilatérale, le spasme asymétrique est constamment dominant du côté controlatéral à la lésion [73].

Les spasmes focaux sont plus fréquemment observés avec les spasmes asymétriques. Ils sont retrouvés chez 6% des syndromes de West cryptogéniques et chez 42% des West symptomatiques [74].

Pour Fusco et Vigevano, même lorsque les spasmes sont symétriques, la présence de spasmes subtils doit orienter vers une origine symptomatique du syndrome de West.

II.2.1.c Spasmes et crises partielles :

Au cours de l'évolution du syndrome de West, les spasmes peuvent être associés à d'autres crises, notamment des crises partielles.

Ces crises peuvent aussi précéder la survenue des spasmes de quelques semaines ou mois et comme nous l'avons vu précédemment leur faire suite.

L'existence de crises partielles avant la survenue des spasmes au cours de l'histoire épileptique de l'enfant doit orienter vers une origine ante natale : syndrome d'Aicardi, lissencéphalie, hémimégalencéphalie [71]...

Pendant la période des spasmes, la présence de crises partielles est relativement fréquente. Dans l'étude de Plouin [76], 42% enfants enregistrés avaient des spasmes et des crises partielles.

Leur survenue par rapport au spasme est variable : le plus souvent la salve de spasmes fait suite à la crise partielle mais l'alternance crise partielle/spasme ou spasme suivi d'une crise partielle sont également possibles [71].

Les spasmes sont souvent bilatéraux, parfois asymétriques et peuvent, lorsqu'ils font suite à une crise partielle être au départ latéralisés du côté de la crise partielle avant de devenir symétriques en cours de salve.

La crise partielle peut se manifester de différentes façons : arrêt ou initiation de mouvement, rubéfaction, automatisme gestuel, déviation tonique de la tête ou des yeux, accès d'hypertonie d'un membre ou mouvements cloniques... [81, 82]

L'association spasmes - crises partielles n'est pas statistiquement liée à un groupe étiologique [83] même si cette association est plus fréquemment retrouvée dans le groupe symptomatique : 51% de West symptomatique contre 33% de West cryptogénique dans l'étude de Plouin.

D'après Ohtsuka, les crises partielles survenant avant ou pendant la période des spasmes sont différentes de celles survenant au décours des spasmes. Avant et pendant les spasmes, l'expression des crises partielles est variable, la latéralité peut changer alors qu'après, les crises sont moins fréquentes et plus stéréotypées.

Concernant leur traduction électrique ictale et radiologique, il n'y a pas forcément de corrélation entre crise partielle et lésion cérébrale focale.

L'hypothèse formulée pour expliquer cette différence est l'immaturation cérébrale du nourrisson, les crises focales ne reflétant pas l'existence de lésions cérébrales.

Enfin l'association crise partielle-spasme est un facteur de mauvais pronostic épileptique pour l'enfant alors que le pronostic cognitif resterait le même avec ou sans crise partielle associée [83]. Toutefois dans l'étude de Plouin, aucun enfant porteur d'un syndrome de West cryptogénique d'évolution favorable ne présentait de crise partielle associée aux spasmes.

II.2.2 La régression psychomotrice :

Elle survient dès le début des spasmes mais peut les précéder de quelques mois voir être présente dès la naissance [64]. Elle se manifeste le plus souvent par la perte du tonus axial, du contact oculaire, de la communication verbale et de la préhension volontaire lorsqu'elle avait été acquise.

Toutefois certains nourrissons n'ont pas de régression psychomotrice aussi marquée et continuent à avoir un développement psychomoteur sub normal.

II.3 MANIFESTATIONS ELECTROENCEPHALOGRAPHIQUES

II.3.1 Le tracé critique :

Différents tracés EEG ont été identifiés lors de la survenue d'un spasme [10, 64, 72, 74]

Trois patterns sont plus fréquemment rencontrés : l'onde lente généralisée, l'activité rapide de bas voltage ou la baisse d'amplitude du tracé. Ces patterns peuvent être isolés ou combinés.

L'onde lente (OL) généralisée de grande amplitude suivie d'une baisse diffuse et prolongée de l'activité électrique de quelques secondes est le pattern EEG le plus fréquent [72].

Pour Fusco et Vigevano, cette OL, positive dans les régions centrales et le vertex est parfois surchargée d'une activité rapide de faible amplitude.

Elle correspond toujours à la manifestation clinique du spasme ; le début de la contraction semblant corrélée au début de l'onde dans les régions du vertex lorsque sa polarité est positive.

Pour Watanabe [71], l'OL est un complexe polyphasique plus marqué dans les régions du vertex, comportant successivement une déflexion négative puis positive puis à nouveau négative. La contraction musculaire survient au début de

Syndrome de West : Définition et diagnostic positif

la portion descendante de la composante positive de l'OL, atteint son maximum au pic de la positivité de l'onde puis diminue lors de la phase descendante.



Onde lente généralisée de grande amplitude suivie d'une baisse diffuse et prolongée de l'activité

L'activité rapide de bas voltage a une fréquence de 14-16 Hz. Elle est soit isolée soit précède une onde lente. Elle ne correspond jamais à un spasme moteur typique mais peut être concomitante d'une fixité du regard [72].

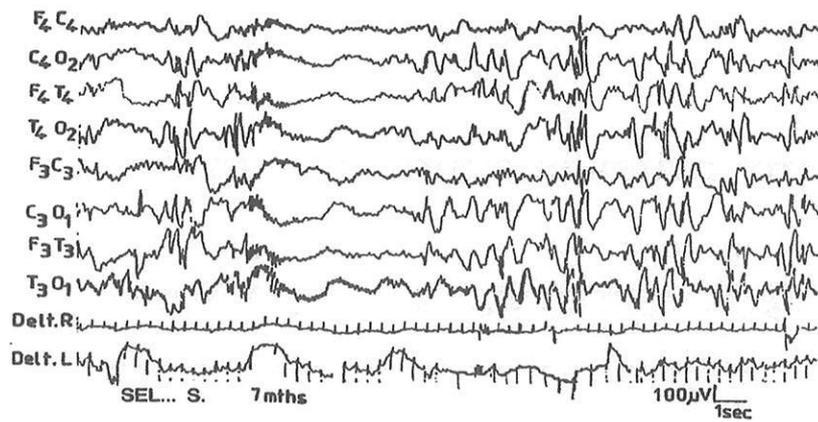
Pour Panzica [84], ce pattern EEG correspond à des spasmes subtils.

Présente dans 40% à 72% des cas, elle survient en début ou fin de salve [72, 84].

Elle est surtout présente dans les régions postérieures pariétales et temporales, et dans les régions occipitales. Asymétrique au début, elle diffuse ensuite à l'ensemble des hémisphères.

Retrouvée dans le sommeil paradoxal dans 35% des cas, elle continue pour certains de façon périodique jusqu'à la survenue de spasmes cliniques à l'éveil de l'enfant : ceci est un argument supplémentaire en faveur de spasmes infra cliniques débutant pendant le sommeil paradoxal et précédant les spasmes moteurs du réveil.

Syndrome de West : Définition et diagnostic positif



Activité rapide de bas voltage

La baisse d'amplitude du tracé suit l'onde lente. Elle apparaît toujours après un spasme clinique et n'est jamais accompagnée d'une manifestation clinique d'après Fusco et Vigevano. Elle correspond plutôt à une phase post ictale [74]. Elle est retrouvée dans 60% des cas [71].

D'après Hrachovi, il n'existe aucune corrélation entre les patterns EEG ictaux et les manifestations cliniques.

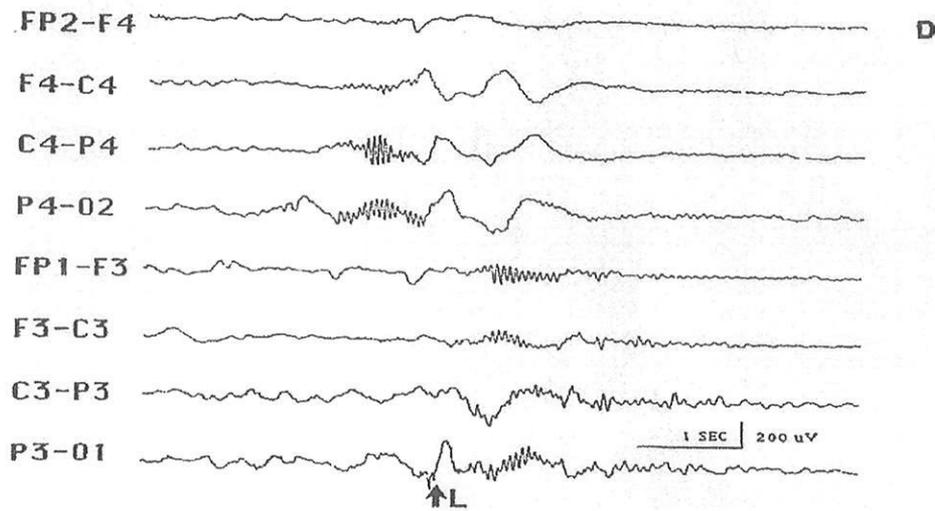
Il n'existe pas non plus de corrélation entre les différents patterns critiques et l'étiologie ou les pronostics psychomoteur et épileptique.

Par contre, un tracé critique asymétrique oriente vers une lésion focale ou latéralisée [72] ; l'activité rapide étant de plus grande amplitude et/ou l'atténuation du tracé plus prononcée du côté de la lésion.

Lors d'un spasme asymétrique, l'activité critique est unilatérale ou l'amplitude est deux fois plus élevée d'un côté par rapport à l'autre [80]. Lorsque le spasme fait suite à une crise partielle, l'onde lente ou l'activité rapide sont plus prononcées du côté de la décharge focale.

Lors d'un spasme asynchrone, la décharge d'un hémisphère précède d'au moins 100 msec la décharge contro latérale.

Syndrome de West : Définition et diagnostic positif



Spasme asynchrone : décharge critique droite puis gauche

Le pattern critique d'un spasme focal est le même que celui du spasme typique.

Enfin, un spasme infra clinique se manifeste soit par une décharge d'onde lente généralisée de grande amplitude ou comme nous l'avons vu précédemment ou par une activité rapide de bas voltage.

II.3.2 Le tracé intercritique : l'hypsarythmie

II.3.2.a L'hypsarythmie typique :

L'hypsarythmie est un pattern EEG intercritique caractéristique du syndrome de West : il correspond au dernier point de la définition du syndrome de West

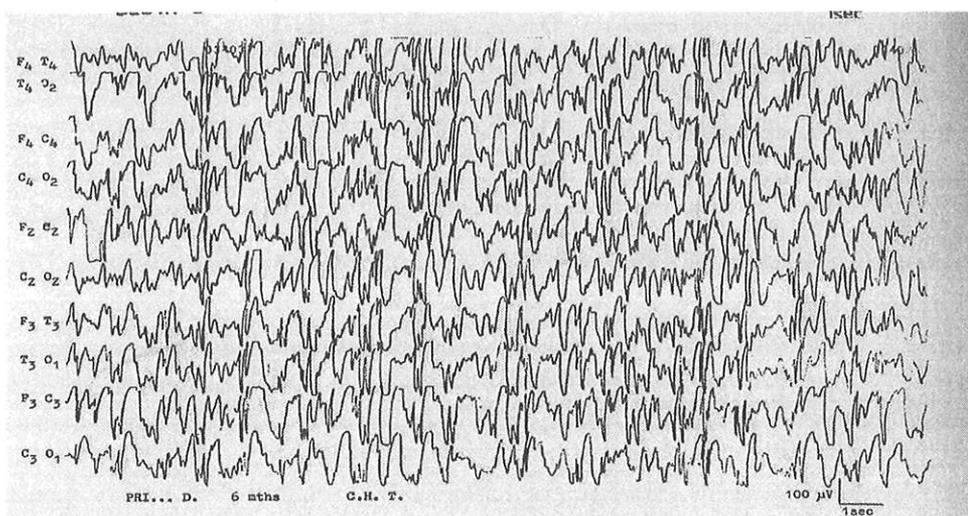
L'hypsarythmie « typique » a été décrite en 1952 par Gibbs et Gibbs [3] sous les termes suivants : « ondes lentes de haut voltages et pointes survenant au hasard. Ces pointes varient d'un moment à l'autre, à la fois dans leur durée et leur localisation... A certains moments elles semblent être d'origine focale, et quelques secondes plus tard multifocales. Parfois les décharges de pointes deviennent généralisées mais ces décharges ne correspondent jamais à une

Syndrome de West : Définition et diagnostic positif

activité rythmique, organisée comme ce serait le cas dans l'Epilepsie Petit Mal... Cette anomalie est quasi permanente. »

L'hypsarythmie typique est donc une activité asynchrone, de grande amplitude, constituée de pointes et d'ondes thêta delta [64].

Elle est présente chez 7% à 75% des patients atteints du syndrome de West.



Hypsarythmie typique à l'état d'éveil

II.3.2.b L'hypsarythmie atypique ou modifiée :

D'autres patterns, proches de l'hypsarythmie ont été décrits sous le nom « d'hypsarythmie atypique » par Gastaut [85] et « d'hypsarythmie modifiée » par Hrachovy [60, 86].

Pour Hrachovy, ces tracés différents doivent être considérés comme hypsarythmiques car ils possèdent les caractéristiques du pattern original (asynchronie, haut voltage) et sont associés aux mêmes types de crise clinique avec le même tracé critique.

Cette variante de l'hypsarythmie est présente dans plus de 69% des tracés intercritiques [87].

Hrachovy a décrit 5 types d'hypsarythmie modifiée :

1. l'hypsarythmie avec synchronisation interhémisphérique accrue,
2. l'hypsarythmie asymétrique,

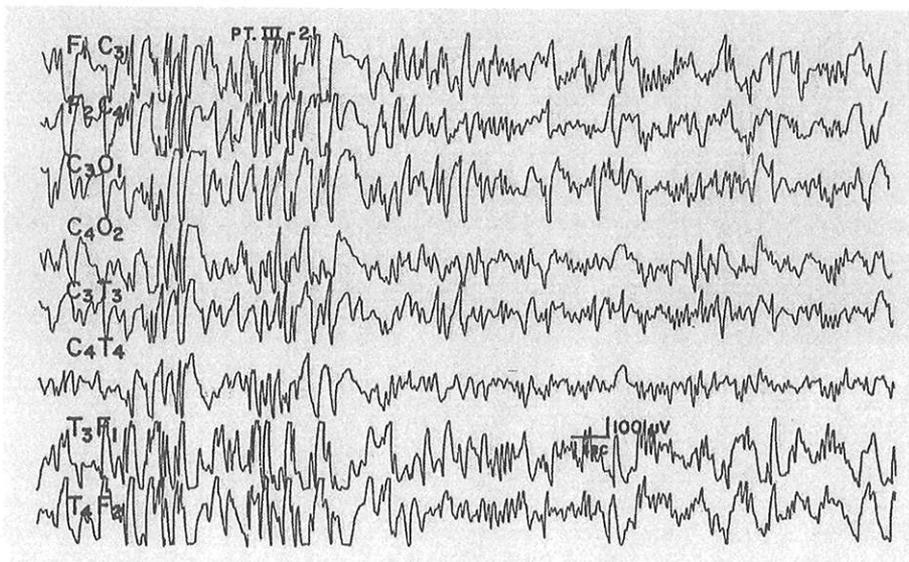
3. l'hypsarythmie associée à un foyer de décharge anormal,
4. l'hypsarythmie associée à des épisodes d'hypo voltage localisés, régionaux ou généralisés,
5. l'hypsarythmie constituée essentiellement d'une activité lente bilatérale, asynchrone de grande amplitude.

L'hypsarythmie avec synchronisation interhémisphérique accrue :

Plusieurs études (Druckman 1955, Watanabe 1973, Jeavons 1974) ont montré qu'avec le temps, le caractère anarchique et multifocal de l'hypsarythmie s'atténue pour laisser place à un tracé comportant plus de symétrie et de synchronie entre les hémisphères.

Elle se traduit par des bouffées de pointes ondes généralisées ou une synchronisation accrue de l'activité de fond : activité thêta ou alpha rythmique, synchrone.

Ce tracé est retrouvé dans 13% à 35% des cas [87, 88].



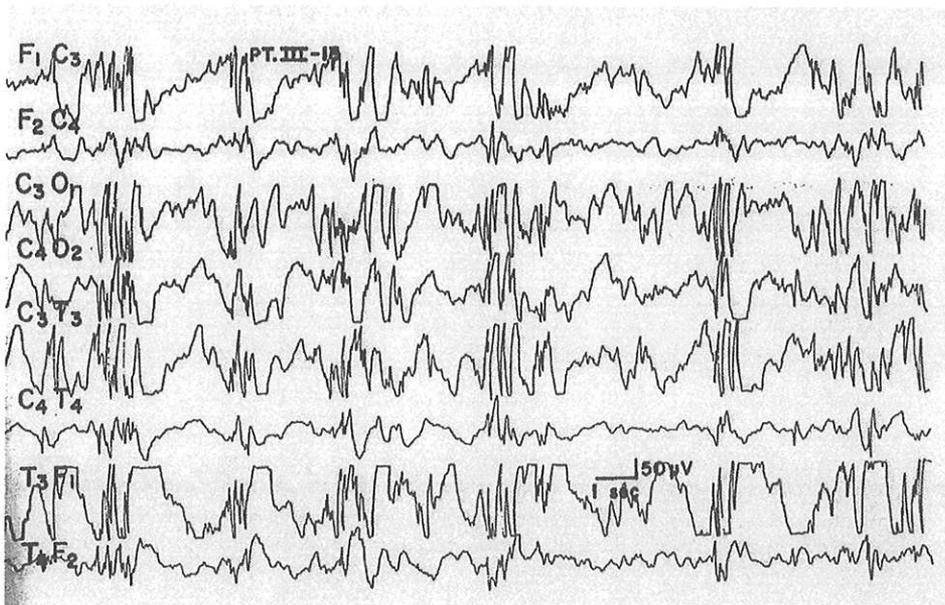
Hypsarythmie atypique : synchronisation interhémisphérique

L'hypsarythmie asymétrique :

Elle correspond à un tracé comportant une asymétrie de voltage entre les deux hémisphères : ceci allant d'une simple asymétrie régionale à une hypsarythmie unilatérale encore appelée hémihypsarythmie.

Ce type de tracé est fréquemment rencontré dans les agénésies du corps calleux, les hémimégalencéphalies, les porencéphalies ou les défauts kystiques localisés à un hémisphère [86].

Ce tracé est présent dans 12% à 38% des cas [87, 88].



Hypsarythmie atypique : hypsarythmie asymétrique

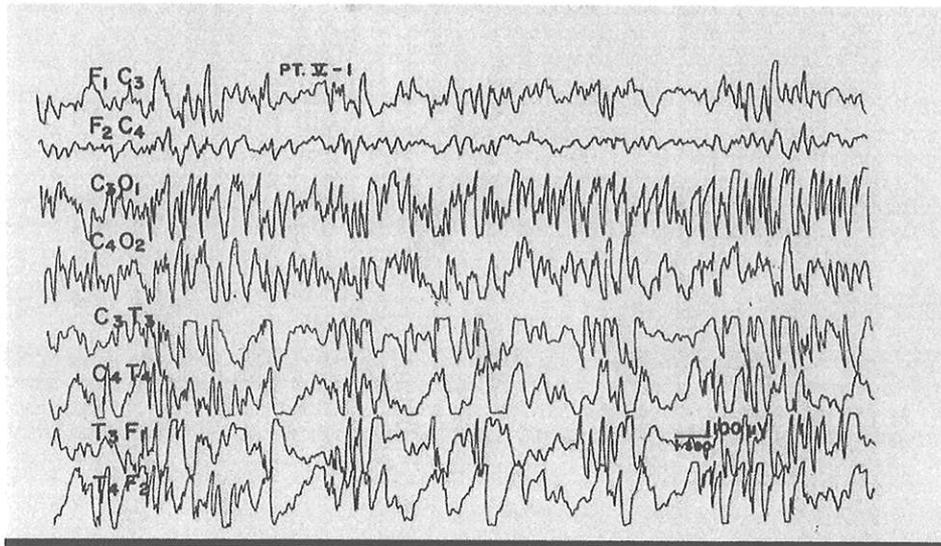
L'hypsarythmie associée à un foyer de décharge anormal :

Il s'agit d'un tracé hypsarythmique auquel est associé un foyer de pointes ondes ou d'ondes aiguës qui se distingue des décharges multifocales présentes.

Ce foyer peut générer une activité critique et s'accompagner de crises partielles. Ces crises peuvent survenir au cours d'une salve de spasmes mais ne semblent pas les induire.

Ce foyer peut persister à l'arrêt de l'hypsarythmie.

Ce pattern est retrouvé dans 26% des cas. [88]



Hypsarythmie atypique : foyer occipital gauche associé

L'hypsarythmie associée à des épisodes d'hypo voltage :

Il s'agit d'épisodes de baisse d'amplitude localisée, régionale ou généralisée durant entre 2 et 10 secondes. Lorsqu'ils surviennent de façon semi périodique ils donnent au tracé une allure de suppression burst.

Ces épisodes sont plus fréquents dans le sommeil profond.

Enfin, comme nous l'avons vu précédemment, ils peuvent constituer un pattern critique.

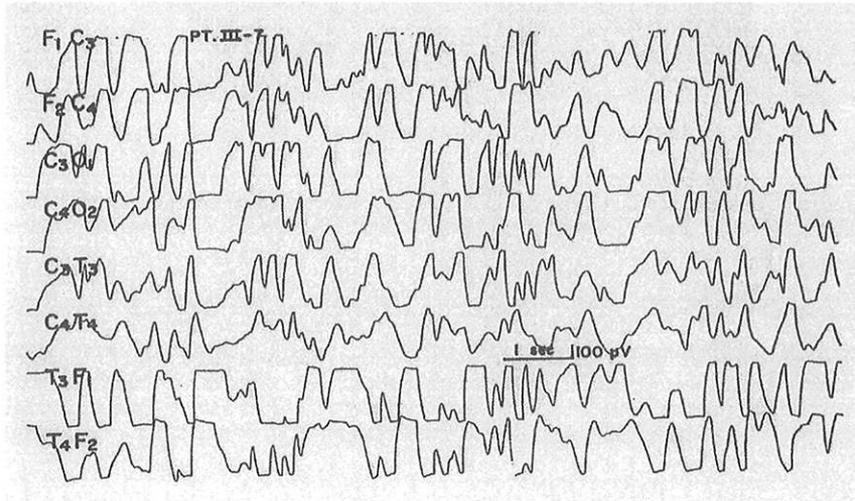
Ce tracé est présent chez 11% des enfants.

L'hypsarythmie constituée essentiellement d'une activité lente bilatérale, asynchrone de grande amplitude :

Le tracé est constitué d'une activité lente de grande amplitude, asynchrone accompagnée ou non d'ondes aigues ou de pointes.

Il n'est retrouvé que dans 7% des cas.

Syndrome de West : Définition et diagnostic positif



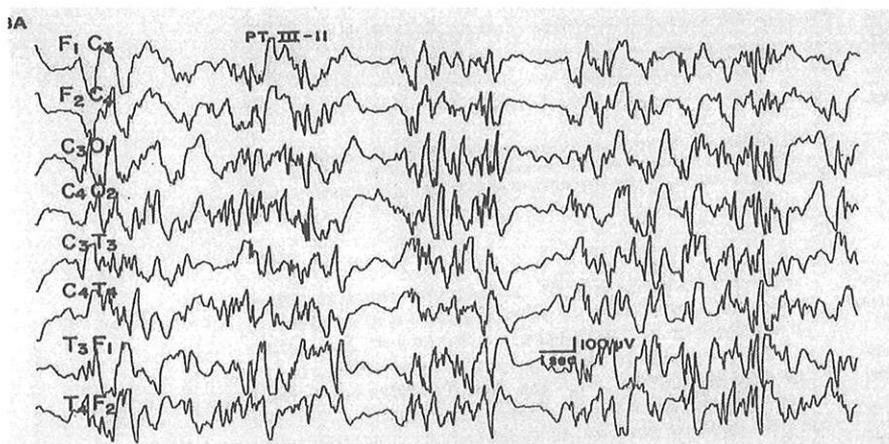
Hypsarythmie atypique : activité lente bilatérale asynchrone

II.3.2.c Hypsarythmie et vigilance :

Plus présente dans le sommeil paradoxal qu'à l'état de veille [88], l'hypsarythmie se modifie selon les différents stades de vigilance. Continue pendant l'éveil, elle se fragmente pendant le sommeil [60, 64, 86].

Lors du sommeil profond, le rythme de fond s'amplifie. Les décharges de pointes, d'ondes aiguës et d'ondes lentes multifocales ont tendance à se regrouper, donnant au tracé un aspect fragmenté ou d'allure périodique [86] ou discontinue [88].

C'est aussi durant ce stade de sommeil que les épisodes de baisse d'amplitude sont les plus fréquents.

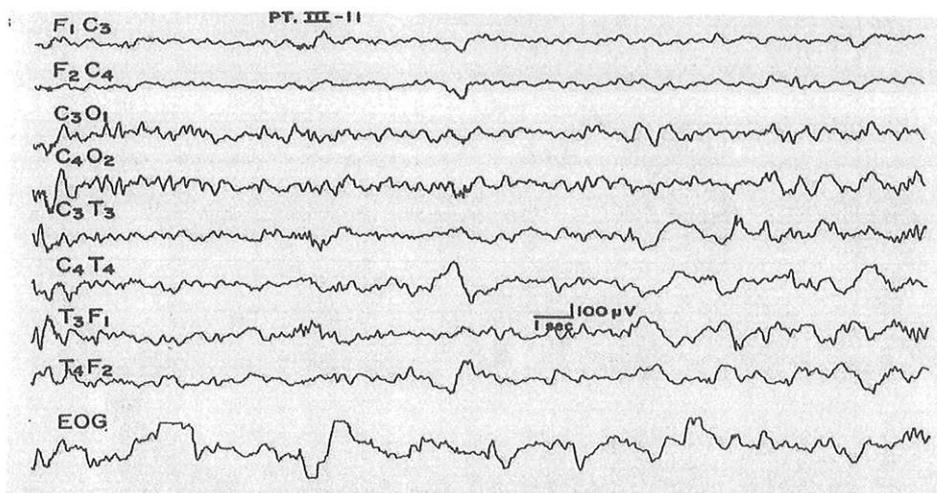


Sommeil profond : fragmentation de l'hypsarythmie

Syndrome de West : Définition et diagnostic positif

Pendant le sommeil paradoxal, l'hypsarythmie diminue voire disparaît complètement.

Pendant cette période, des patterns critiques sans manifestation clinique concomitante apparaissent. Par exemple, les activités rapides de faible amplitude, périodiques qui ont pu être enregistrées dans 50% des cas [88]. Ces patterns disparaissent lorsque le sommeil paradoxal repasse en sommeil profond ou se prolongent à l'éveil de l'enfant jusqu'à la survenue de spasmes cliniques [86].



Sommeil paradoxal : disparition de l'hypsarythmie

Au réveil, qu'il survienne au décours du sommeil paradoxal ou profond, dans certains cas l'hypsarythmie s'atténue ou disparaît avant de réapparaître quelques seconde ou quelques minutes plus tard.

Concernant les constituants de l'hypsarythmie, les ondes lentes ne sont pas influencées par les différents stades de vigilance.

Les décharges de pointes focales et multifocales sont plus présentes à l'état d'éveil que pendant le sommeil profond. Ces pointes peuvent être présentes pendant le sommeil paradoxal. [88]

II.3.2.d Evolution de l'hypsarythmie :

L'hypsarythmie disparaît avec l'âge.

Auparavant, ce tracé anarchique s'organise, devient moins asynchrone [84].

D'après Livingston et al (1958), l'hypsarythmie disparaît dans 94% des cas à cinq ans et dans 100% des cas à sept ans.

Selon une étude de Jeavons en 1970, 50% des tracés se normalisent, 46% présentent d'autres anomalies notamment focales, 4% restent hypsarythmiques. Pour Watanabe, elle évolue le plus souvent vers des décharges focales puis généralisées de pointes ondes [88].

D'autres patterns EEG peuvent la remplacer comme une activité lente diffuse ou focale, des pointes et ondes lentes focales ou multifocales, un rythme de fond monomorphe ou asymétrique ou encore une activité rapide diffuse de grande amplitude [89].

Lorsque le syndrome de West évolue vers le syndrome de Lennox Gastaut, l'hypsarythmie se modifie avec apparition d'une synchronisation interhémisphérique et de pointes ondes lentes.

II.3.2.e Hypsarythmie et étiologies du syndrome de West :

A l'exception de l'hypsarythmie asymétrique qui est spécifique d'une origine symptomatique, l'hypsarythmie typique et ses autres formes modifiées ne sont pas spécifiques d'une cause symptomatique ou cryptogénique [87, 88, 90].

Selon Drury, l'hypsarythmie, lorsqu'elle est associée à une lésion focale, est plus marquée du côté ipsilatéral à cette lésion.

Parmeggiani et al en 1990 ont étudié l'activité delta de l'hypsarythmie dans trois groupes différents : cryptogéniques, symptomatiques de cause ante natale (sclérose tubéreuse) et de cause péri natale. L'activité lente diffuse était prédominante dans le groupe « cryptogénique » par rapport au groupe « ante natal », tandis que l'activité lente delta était prédominante dans le groupe « péri natal » [85].

Syndrome de West : Définition et diagnostic positif

Enfin, les anomalies focales sont plus fréquemment rencontrées dans les formes symptomatiques mais pas de façon significative [88].

II.3.2.f Hypsarythmie et pronostic :

Il n'existe aucune corrélation entre tel ou tel tracé hypsarythmique et le pronostic ultérieur de l'enfant [87].

Seule la réapparition de l'hypsarythmie entre deux salves de spasme est de bon pronostic. Elle constitue d'ailleurs un des éléments de définition du syndrome de West idiopathique.[88]

II.3.3 Autres patterns EEG intercritiques [60]:

L'hypsarythmie est présente dans 99% des cas.

D'autres patterns EEG existent, ce sont :

- des pointes ou ondes aigues focales ou multifocales,
- des rythmes anormaux rapides ou lents
- des ralentissements focaux ou diffus,
- des bouffées paroxystiques lentes ou rapides,
- des épisodes de pointes lentes et d'ondes

Ces différents patterns peuvent être isolés ou combinés.

Enfin, l'EEG est rarement normal.

III. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

III.1 LES SPASMES BENINS NON EPILEPTIQUES :

Ils débutent entre 4 et 9 mois.

Ce sont des mouvements brusques, parfois répétitifs. Il n'existe pas de retard mental et l'EEG est normal. L'évolution est favorable. [91]

III.2 LES CRISES TONIQUES ET LES MYOCLONIES :

Le diagnostic clinique est souvent difficile à faire avec un spasme en flexion. Toutefois la durée d'une myoclonie est plus brève que celle d'un spasme, celle d'une crise tonique plus longue.

Leur traduction électroencéphalographique est différente puisque la contraction est accompagnée d'une décharge généralisée de pointes.

III.3 LES ENCEPHALOPATHIES NEONATALES : syndrome de Othahara, épilepsie myoclonique sévère du nourrisson

L'âge de survenue est plus précoce, souvent dès les premiers jours ou semaines de vie.

L'examen neurologique est très préoccupant.

L'EEG montre un tracé de suppression burst.

III.4 L'HYPEREKPLEXIA (maladie des sursauts) :

Il s'agit d'une maladie rare, souvent familiale qui se manifeste par une hyperexcitabilité importante dès les premières heures de vie : le nourrisson présente des accès toniques non épileptiques avec sursaut ou des myoclonies aux stimuli auditif et somesthésique.

Son développement est normal, les accès toniques disparaissent vers 2 ans, l'hypertonie vers 3 ans.

III.5 LE SPASMUS NUTANS :

Il s'agit d'une forme particulière de nystagmus qui débute entre 4 et 8 mois et disparaît vers 36 mois. Le nystagmus est souvent asymétrique et s'accompagne d'oscillations de la tête et d'un torticoli.

III.6 LE MYOCLONUS BENIN DU NOURRISSON :

Il s'agit de myoclonies surviennent chez un nourrisson au développement normal. Les EEG critique et intercritique sont normaux.

III.7 LES ACCES DE DECEREBRATION CHEZ LES ENFANTS TETRAPARETIQUES :

Il s'agit de renforcements plus ou moins périodiques d'une hypertonie axiale. Ce phénomène est lié à des lésions diffuses des voies pyramidales.

III.8 LES PHENOMENES MASTURBATOIRES :

Le rapprochement volontaire des jambes l'une contre l'autre peut simuler un spasme. Le développement psychomoteur et l'EEG de ces enfants sont normaux.

III.9 LE SYNDROME DE LENNOX GASTAUT :

Il s'agit d'une épilepsie sévère de l'enfant mais qui peut succéder au syndrome de West dans 40% des cas.

L'âge de début est plus tardif, mais des formes précoces, avant un an ne sont pas rares.

Les manifestations critiques sont variées : crises toniques, atoniques, absences, myoclonies et crises partielles.

Le tracé EEG est différent de celui du syndrome de West : l'activité de fond est constituée de pointes ondes lentes et d'anomalies multifocales avec pendant le sommeil des décharges de rythmes rapides.

III.10 LES DOULEURS ABDOMINALES : coliques du nourrisson, syndrome de Sandifer sur reflux gastro oesophagien :

Les douleurs abdominales peuvent provoquer des contractions toniques chez le nourrisson et les pleurs survenant au décours des spasmes peuvent être pris pour des douleurs d'origine digestive.

De par la fréquence des troubles digestifs chez le nourrisson ce diagnostic est souvent porté à tort et constitue un redoutable facteur de retard au diagnostic et à la prise en charge du syndrome de West. Ces manifestations surtout lorsqu'elles surviennent en salves et persistent doivent alerter les parents et les médecins.

IV. LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Les étiologies du syndrome de West étant aussi diverses, un bilan exhaustif s'impose.

Le bilan radiologique est incontournable, les causes malformatives étant de loin les plus fréquentes.

La tomодensitométrie cérébrale peut être suffisante pour diagnostiquer certaines malformations comme les lissencéphalie, pachygyries, hémimégalencéphalies, atrophies cérébrales, anomalies cérébelleuses.

Toutefois l'IRM cérébrale est indispensable pour rechercher des malformations plus petites comme les dysplasies corticales ou des anomalies de myélinisation. Elle est aussi très utile dans le diagnostic de la sclérose tubéreuse de Bourneville. Deux facteurs peuvent limiter l'usage de cet examen : le premier est lié à sa réalisation qui nécessite que le nourrisson soit calme et si besoin sédaté sous anesthésie générale ; le deuxième tient au fait que la myélinisation du cerveau est physiologiquement terminée vers l'âge de 2 ans et qu'une seconde IRM est souvent nécessaire.

L'imagerie fonctionnelle semble très prometteuse surtout lorsqu'on dispose d'arguments cliniques et électroencéphalographiques orientant vers une lésion focale. Toutefois il faut rester prudent avec les résultats obtenus car certaines anomalies au PET sont transitoires et ne correspondent qu'à une anomalie fonctionnelle résolutive avec le temps.

La prudence s'impose aussi avec l'usage de l'imagerie fonctionnelle car même si le PET semble donner des résultats plus fiables que le SPECT, les résultats des différentes études publiées sont parfois contradictoires. [92-96]

Le bilan génétique est aussi indispensable, les anomalies chromosomiques étant la deuxième cause après les malformations cérébrales.

Un caryotype standard doit être systématiquement réalisé ; éventuellement un caryotype haute résolution ou une recherche spécifique en biologie moléculaire lorsqu'on dispose d'arguments supplémentaires.

Enfin, même si les maladies métaboliques sont rares, certaines sont curables et imposent un bilan sanguin, urinaire et du LCR le plus complet possible.

- Gaz du sang, glycémie, ammoniémie, recherche de corps cétoniques dans les urines, chromatographie des acides aminés plasmatiques et urinaires et du LCR, chromatographie des acides organiques urinaires pour rechercher les anomalies du métabolisme des protéines et des acides aminés.
L'hyperphénylalaninémie ne doit plus être une cause de syndrome de West pour tout enfant né en France grâce au dépistage néonatal.
- Dosage du cuivre plasmatique et urinaire, de la céruloplasmine plasmatique pour rechercher une anomalie du métabolisme du cuivre (maladie de Menkes).
- Dosage des lactates dans le sang, les urines et le LCR, chromatographies des acides aminés plasmatiques, chromatographie des acides organiques urinaires, réalisation de points redox pré et post prandiaux pour dépister une cytopathie mitochondriale ou une anomalie du métabolisme des carbohydrates et si besoin réalisation d'examen plus invasifs comme la biopsie cutanée ou musculaire pour la recherche d'un déficit enzymatique.
- Electrophorèse des sialotransferrines à la recherche d'un CDG syndrome.

V. ETIOLOGIES

V.1 CLASSIFICATION :

Le syndrome de West peut être d'origine symptomatique, cryptogénique ou idiopathique.

La notion d'origine idiopathique est récente ; elle est adoptée en 1992 par la Commission sur l'Epilepsie Pédiatrique de la Ligue Internationale Contre l'Epilepsie à partir des résultats des études de Dulac et al. Dans les études antérieures à 1992 les formes cryptogéniques et idiopathiques sont confondues.

Lorsqu'une étiologie est retrouvée, le syndrome de West est symptomatique.

Le syndrome est cryptogénique lorsqu'il présente les 4 caractéristiques suivantes :

1. Grossesse et accouchements normaux
2. Développement normal et absence d'anomalies neurologiques avant le début des spasmes
3. Absence d'autre type de crise avant le début des spasmes
4. Examens complémentaires biologiques et radiologiques (TDM et IRM cérébrales) normaux.

Le syndrome est idiopathique lorsqu'il présente les 5 caractéristiques suivantes :

1. Développement normal avant le début des spasmes ; spasmes symétriques et absence d'autre type de crise associée
2. Examen clinique normal
3. TDM et IRM cérébrales normales
4. Réapparition de l'hypsarythmie entre deux salves de spasmes consécutives

5. Absence d'anomalie focale électroencéphalographique ictale ou interictale.

Depuis l'avènement de l'imagerie cérébrale et notamment de l'IRM, la forme cryptogénique est passée de 55% à 10% selon les séries. [3, 97]

Selon Chugani, l'apport du PET scan permettrait de passer de 30% à 96% de formes symptomatiques. [99].

Le tableau ci-dessous résume la proportion des différentes étiologies du syndrome de West de huit études :

Auteurs	Période d'étude	SW symptomatique	SW cryptogénique	SW idiopathique
Ferraz et al [12]	1957-1984	83%	27%	
Lombroso [17]	1958-1976	58%	42%	
Saltik [97]	?	90%	10%	
Wong	1970- 2000	53%	22%	18%
Sidenvall	1987- 1991	75%	0	25%
Matsuo	1989- 1998	83%	17%	
Young	1998- 1999	71%	29%	
Shah [98]	?	64%	34%	<1%

V.2 LE SYNDROME DE WEST SYMPTOMATIQUE

C'est l'étiologie la plus fréquente du SW.

On distingue les causes pré, péri et post natales.

V.2.1 Les causes prénatales :

Elles représentent 20% à 90% des formes symptomatiques selon les auteurs [10, 79, 100, 101].

Elles correspondent par ordre de fréquence aux malformations et anomalies cérébrales, aux syndromes cutanéomuqueux notamment la sclérose tubéreuse de Bourneville, aux anomalies chromosomiques et syndromes congénitaux et aux anomalies héréditaires du métabolisme [101].

V.2.1.a Les malformations et anomalies cérébrales :

Elles sont de nature variables. Les différentes anomalies décrites sont les suivantes [100]:

- Les anomalies de la migration neuronale :
 - Les dysplasies corticales focales
 - Les hémimégalencéphalies,
 - Les lissencéphalies, agyries et pachygyries,
 - Les hétérotopies
- Les schizencéphalies,
- Les holoprosencéphalies,
- Les hydranencéphalies,
- Les retards de myélinisation [96].
- Les malformations vasculaires : hémangiomes, syndrome de Sturge Weber [102], malformations de la veine de Galien [103]
- Les tumeurs cérébrales : astrocytome, hamartome hypothalamique
- Les anomalies du corps calleux : agénésie [104], dysgénésie du corps calleux, syndrome d'Aicardi
- L'atrophie cérébrale et les dilatations ventriculaires isolées
- Les anomalies du cervelet : atrophie, hypoplasie cérébelleuses

Certaines de ces étiologies présentent des caractéristiques

Les dysplasies corticales focales :

Ce sont les malformations corticales les plus fréquentes du syndrome de West (30%) [105].

Elles se manifestent cliniquement par des crises partielles ; crises qui peuvent précéder, accompagner ou succéder aux spasmes.

Le début des spasmes est précoce lorsque les lésions sont occipitales et plus tardif lorsqu'elles sont frontales [106].

Radiologiquement, l'IRM est l'examen le plus performant pour les identifier, surtout lorsque la myélinisation est achevée : elle montre un épaississement localisé du cortex, une limite blanc-gris imprécise, parfois un hypersignal T2 de la substance blanche sous jacente.

Le Pet scan permet aussi d'identifier ces lésions lorsqu'elles sont épileptogènes, sous la forme de zone de métabolisme anormal (hypermétabolisme en période critique, hypométabolisme en période intercritique).

L'hémimégalencéphalie :

Elle correspond à une hypertrophie diffuse unilatérale du cerveau.

Cliniquement, elle peut se révéler par une asymétrie du crâne, des crises partielles motrices dès les premiers jours de vie avant la survenue de spasmes.

L'EEG montre un tracé de suppression burst unilatéral.

L'IRM montre un gros hémisphère avec une dilatation ventriculaire homolatérale, un cortex épaissi et un hypersignal T2 de la substance blanche.

La lissencéphalie (agyrie et pachygyrie) : [107]

La lissencéphalie est définie par à un arrêt de la migration neuronale qui se traduit par une absence (agyrie) ou une diminution (pachygyrie) des circonvolutions cérébrales.

Son origine est sporadique ou génétique. Les gènes responsables sont LIS1 (ch 17p13.3) dans 65% des cas et XLIS (Xq22.3-d23).

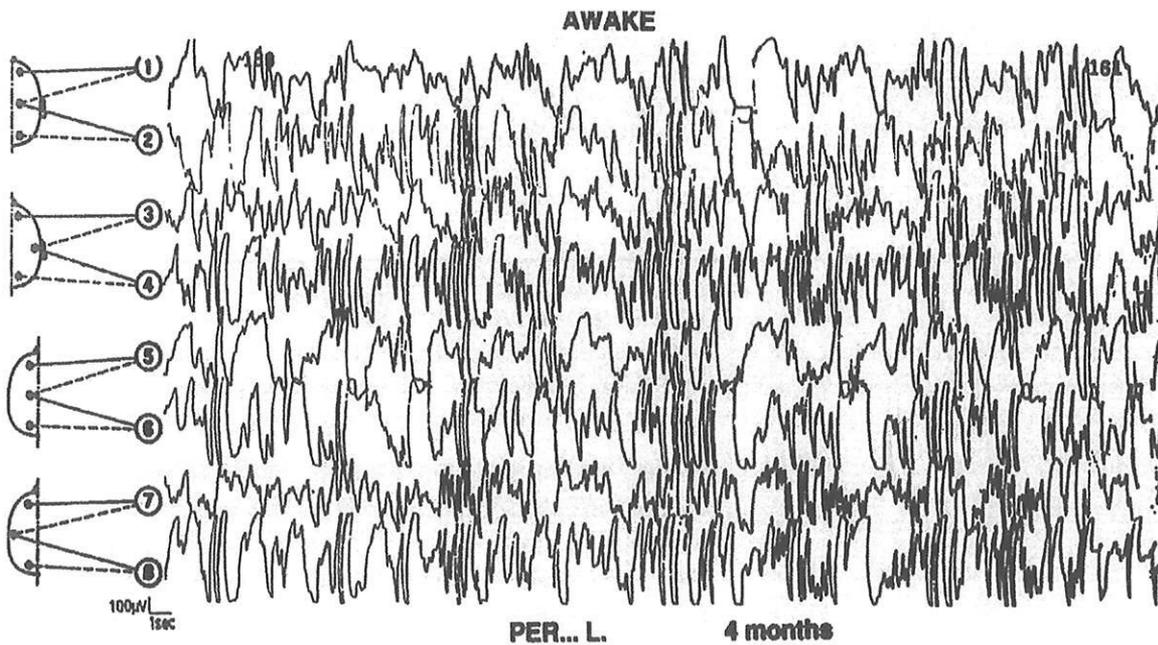
Syndrome de West : Etiologies

Cliniquement, 80% des enfants présentent des spasmes et la plupart d'entre eux présentent d'autres crises (myoclonies néonatales, crises focales, toniques, atoniques, absences atypiques).

Le retard psychomoteur et les autres anomalies neurologiques (retard mental, tétraparésie spastique) sont antérieurs aux spasmes.

L'EEG intercritique est caractérisé par une activité rapide de grande amplitude prédominant dans les bandes de fréquence, rythmique de fréquence thêta, alpha ou bêta, sans aucun rythme physiologique ; l'activité est fragmentée dans le sommeil.

Le scanner et l'IRM montrent l'absence de sillons cortical, un élargissement des vallées sylviennes, des espaces péri cérébraux et une épaisseur corticale excessive.



Tracé de lissencéphalie

L'hydranencéphalie :

Elle constitue une forme extrême de porencéphalie : la destruction intéresse la majeure partie des hémisphères ; seule persiste une bande postérieure de cortex temporo-occipital.

L'atteinte clinique est sévère, souvent mortelle, avec tétraplégie spastique, persistance des réflexes archaïques. La poursuite oculaire peut être acquise. Le scanner cérébral montre une densité hydrique de la quasi totalité des hémisphères cérébraux avec présence d'une partie plus ou moins importante des lobes occipitaux et temporaux.

Le syndrome d'Aicardi [108, 109]

Décrit pour la première fois en 1965, le syndrome d'Aicardi est une entité rare. Il est retrouvé dans 1% à 4% des spasmes infantiles selon les études. Par contre, 45% des enfants atteints du syndrome d'Aicardi ont des spasmes.

Il se définit par l'association : agénésie du corps calleux, lacunes chorioretiniennes et spasmes infantiles.

A l'exception de deux garçons, ce syndrome a été rapporté uniquement chez des filles.

Aucune anomalie chromosomique n'a été identifiée mais l'hypothèse d'une anomalie héréditaire dominante liée à l'X (létale chez le garçon 46 XY) est la plus probable, d'autant plus que les deux garçons atteints avaient un génotype 47 XXY.

Cliniquement, les spasmes apparaissent vers l'âge de 3-4 mois. Ils sont parfois asymétriques ou unilatéraux. Ils sont associés à des crises partielles dans 37% des cas.

Le retard mental est constant, souvent sévère.

Le périmètre crânien est initialement normal mais une microcéphalie s'installe progressivement.

Il existe une hémiparésie spastique homolatérale au côté des spasmes.

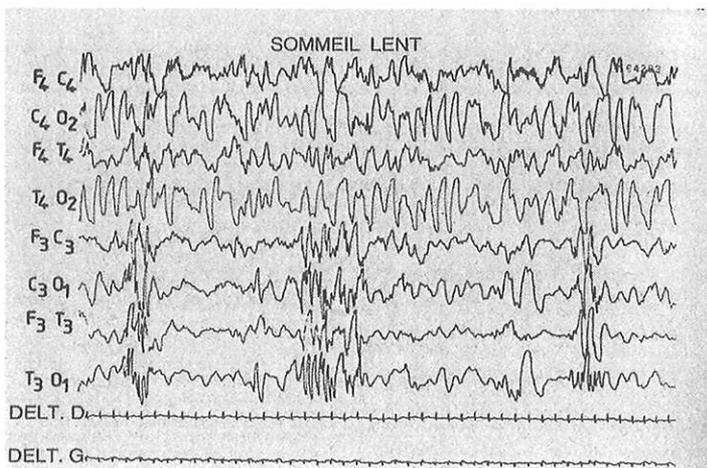
Syndrome de West : Etiologies

L'atteinte oculaire pathognomonique est la présence de lacunes chorioretiniennes, multiples et bilatérales. D'autres anomalies peuvent être retrouvées comme un colobome (50% des cas [110]), une microphthalmie, la persistance du vitrée primitif ou de la membrane pupillaire fœtale.

A l'EEG, l'hypsarythmie classique n'est présente que dans 18% des cas. Le tracé intercritique caractéristique est un tracé de suppression burst quasiment toujours asymétrique. Les bouffées paroxystiques, constituées d'ondes lentes et d'ondes pointues de grande amplitude, sont unilatérales. Lorsqu'elles sont bilatérales, elles surviennent de façon asynchrone entre les deux hémisphères. Le tracé critique est constitué d'ondes lentes de grande amplitude, asymétriques, parfois précédées d'une activité rythmique rapide de faible amplitude.

L'imagerie cérébrale met en évidence l'agénésie du corps calleux, partielle ou complète, mais peut aussi montrer des dysplasies corticales, des hétérotopies, des malformations kystiques, des anomalies vermiennes et parfois des papillomes des plexus choroïdes.

Des anomalies osseuses touchant les côtes et les vertèbres ont été décrites : anomalie de nombre de côtes, scoliose, hémivertèbre.



EEG: tracé de sommeil lent du syndrome d'Aicardi

IRM cérébrale : agénésie du corps calleux, kystes de la scissure interhémisphérique et rétroventriculaires

V.2.1.b Les syndromes cutané-muqueux :

Le syndrome de West a été rencontré dans différents syndromes cutané-muqueux parmi lesquels l'incontinentia pigmenti, l'hypomélanose de Ito. En dehors de ces cas sporadiques, il est fréquemment associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville et la neurofibromatose de type I.

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)

Elle représente avec les dysplasies corticales la cause la plus fréquente du syndrome de West : 10% à 30% selon les études [12, 79, 100, 101, 107, 111]. 50% à 69% des enfants atteints de STB présentent un syndrome de West [102]. Il s'agit d'une maladie héréditaire, à transmission autosomique dominante avec deux gènes sont identifiés : TSC1 en 9q34 et TSC2 en 16p13.

Cliniquement, spasmes et crises partielles sont les crises les plus fréquemment rencontrées. Les crises partielles peuvent précéder, être associées ou succéder aux spasmes.

Les spasmes sont rarement typiques. Au départ ils peuvent être subtiles (phénomènes toniques ou cloniques du visage ou d'un membre) et passer inaperçu. Souvent précédés de manifestation motrices uni ou bilatérales, les spasmes sont en flexion, extension ou mixtes et s'accompagnent de manifestations cliniques comme une déviation des yeux, de la tête, un nystagmus.

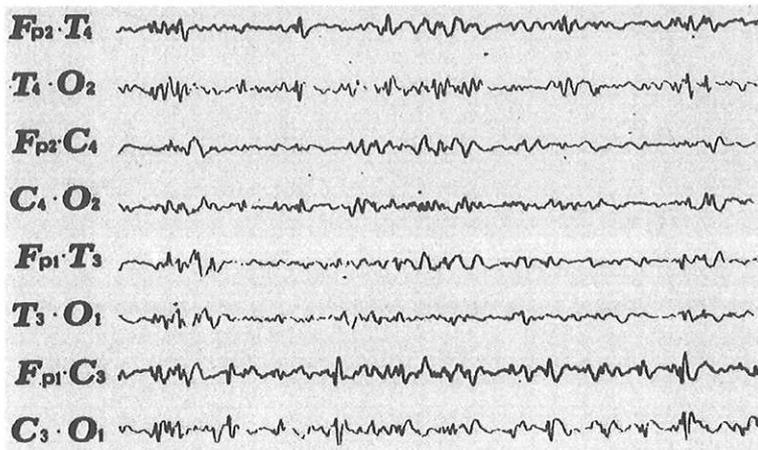
Le retard psychomoteur peut être présent avant le début des spasmes.

A l'EEG, avant le début du syndrome de West, il peut exister des anomalies focales ou multifocales.

Le tracé intercritique de veille est constitué de décharges de pointes multifocales, asynchrones et d'une activité lente irrégulière ; les décharges focales sont surtout localisées dans les régions occipitales et temporales postérieures. Pendant le sommeil profond, les anomalies se généralisent avec des

bouffées de polypointes-ondes synchrones séparées par des intervalles de bas voltage. Pendant le sommeil paradoxal, l'activité épileptique s'atténue, les décharges généralisées disparaissent au profit d'anomalies focales.

L'EEG critique est constitué d'une décharge focale de pointes et polypointes suivie par des ondes lentes polymorphes généralisées et un aplatissement diffus de l'activité cérébrale.



Sclérose tubéreuse de Bourneville : tracé de veille



Sclérose tubéreuse de Bourneville : tracé de sommeil profond

La neurofibromatose de type I (NF1) [112]

La fréquence du syndrome de West est élevée chez les enfants atteints de NF I : elle est de 1,5% alors qu'elle n'est que de 1/2000 à 1/4000 dans la population générale.

Syndrome de West : Etiologies

La proportion de NFI parmi les différentes étiologies du syndrome de West est comprise entre 1,5% et 3%.

Les présentations clinique et paraclinique sont différentes de celles de la sclérose tubéreuse de Bourneville.

Les spasmes débutent vers l'âge de 5 mois. Ils sont rarement précédés ou accompagnés de crises partielles. Ils sont symétriques et rarement accompagnés d'autres manifestations motrices.

La régression psychomotrice est contemporaine des spasmes ; les enfants ayant auparavant un développement normal.

Le tracé intercritique est hypsarythmique.

L'imagerie cérébrale est quasiment toujours normale.

Comme nous le verrons plus loin, l'évolution est très favorable contrairement à celle des autres syndromes cutanéomuqueux comme la sclérose tubéreuse de Bourneville.

V.2.1.c Les anomalies chromosomiques :

Elles représentent 13% des causes prénatales du syndrome de West [101].

L'anomalie la plus fréquente est la trisomie 21.

D'autres anomalies ont été rapportées :

- le syndrome de Miller Dieker (délétion de LIS1)
- les translocations t (6 ; 14) et t (12 ; 21),
- les trisomies 7q et 2p,
- les duplications 18q, 15q, 2p [113], l'inversion-duplication du ch 15 [114]
- la monosomie 18p [115]
- la tétrasomie 15p
- la maladie de Menkes : Xp13.3 [116]

Plus récemment le gène ISSX a été identifié dans des familles où seuls les garçons étaient atteints.

La trisomie 21

Dans l'étude de Silva et al, le syndrome de Down représente 2,5% des causes de syndrome de West [104].

Le syndrome de West ne survient que chez 3% des enfants trisomiques 21 [117]. De part les malformations viscérales de la trisomie 21, la survenue du syndrome de West est liée dans 1/3 des cas à des lésions cérébrales consécutives à une anoxie périnatale ou à une cardiopathie congénitale.

Le retard psychomoteur, classique dans le syndrome de Down précède la survenue des spasmes.

Dans l'étude de Silva et al, les spasmes débutent en moyenne vers l'âge de 8 mois.

En l'absence de lésion cérébrale, les spasmes sont symétriques, l'EEG intercritique correspond à un tracé hypsarythmique typique.

L'EEG critique est constitué d'ondes lentes de grande amplitude, diffuses, symétriques, suivies de rythmes rapides de faible amplitude.

Entre chaque salve de spasme, l'hypsarythmie réapparaît (comme dans le S.West idiopathique).

Lorsque des lésions cérébrales sont présentes, d'autres types de crises, partielles ou généralisées sont associées [117, 118] ; le tracé intercritique est constitué d'une hypsarythmie typique ou modifiée.

L'imagerie peut mettre en évidence une atrophie corticale [118], les anomalies focales (hypoplasies frontales, temporales) [117].

Syndrome de West lié à l'X

Le chromosome X est impliqué dans de nombreuses maladies neurologiques.

Un nouveau gène situé sur le locus Xp22.3-p21.1 de ce chromosome, responsable d'un retard mental et de convulsions, a été récemment identifié : le gène ARX (Aristaless Related Homeobox).

Syndrome de West : Etiologies

Le gène ARX s'exprime dans le cortex cérébral, l'amygdale, le corps calleux, les noyaux caudés et l'hippocampe.

En fonction du type de mutation, différentes maladies ont été identifiées : maladie de Partington, épilepsie myoclonique avec retard mental et spasticité liée à l'X, syndrome de West lié à l'X.

Dans le syndrome de West lié à l'X (gène ISSX), la mutation retrouvée chez quelques familles de garçons atteints est soit une expansion du nucléotide GCG, soit une délétion [119, 120, 121].

V.2.1.d Les syndromes congénitaux :

Des cas sporadiques de syndrome de West ont été décrits dans divers syndromes congénitaux :

- Syndrome PEHO
- Syndrome de Sjogren-Larsson
- Syndrome de CHARGE
- COFS syndrome [122]
- Syndrome de Smith-Lemli-Optiz
- Maladie de Fahr
- Syndrome de Freeman Sheldon
- Syndrome de Smith Magenis [123]
- Syndrome de Williams [124]

Le syndrome PEHO [125]

Ce syndrome a été décrit par les Finlandais dans les années 90.

Le syndrome PEHO est une Encéphalopathie Progressive avec Hypsarythmie et atrophie Optique (Progressive Encephlopathy with edema, Hypsarythmia and Optic atrophy).

Les critères qui définissent ce syndrome sont les suivants :

Syndrome de West : Etiologies

- hypotonie néonatale
- convulsions : myoclonies ou spasmes infantiles et/ou hypsarythmie
- arrêt précoce du développement psychomoteur
- atrophie optique vers l'âge de 2 ans
- atrophie cérébrale progressive touchant principalement le tronc cérébral et le cervelet.

D'autres anomalies peuvent être rencontrées comme une microcéphalie, un œdème du visage et des membres, une dysmorphie faciale.

V.2.1.e Les anomalies héréditaires du métabolisme :

Ce sont des causes rares du syndrome de West. Elles représentent 1% à 2% des étiologies selon les auteurs [79].

Ce sont :

- les anomalies du métabolisme des protéines et des acides aminés :
 - o l'acidémie propionique [126]
 - o la phénylcétonurie [127]
 - o l'hyperornithinémie
 - o l'homocitrullinémie
 - o le déficit en sulfite oxydase
 - o l'hyperglycinémie sans cétose
- les anomalies du métabolisme du cuivre :
 - o la maladie de Menkes
- les maladies par déficit énergétique :
 - o les cytopathies mitochondriales [98, 128]
 - o le déficit en pyruvate déshydrogénase [129]
- les anomalies du métabolisme des carbohydrates :
 - o déficit en pyruvate carboxylase

V.2.2 Les causes périnatales :

Elles représentent 14% à 29% des étiologies du syndrome de West symptomatique [10, 12, 79, 102].

En dehors de l'hypoglycémie néonatale, la principale cause est l'anoxo-ischémie qui touche à la fois le prématuré et le nouveau né à terme.

L'anamnèse et l'imagerie cérébrale permettent de porter le diagnostic.

A l'anamnèse on retrouve la notion de césarienne pour toxémie gravidique, hémorragie sur placenta previa, protrusion du cordon ombilical, souffrance fœtale aigue sur dystocie ; un score d'Apgar bas.

L'imagerie met en évidence deux types de lésions : les porencéphalies et les lésions cérébrales diffuses.

Cusmai et al [130] ont étudié les caractéristiques cliniques et électoencéphalographiques du syndrome de West en fonction de l'anomalie radiologique.

Les lésions porencéphaliques sont retrouvées chez les enfants nés à terme. Les spasmes surviennent entre 5 et 9 mois mais le déficit neurologique leur est antérieur.

Le tracé intercritique est hypersarythmique et asymétrique, les anomalies majeures étant localisées du coté de la lésion.

Le risque de survenue de crises partielles au décours des spasmes est statistiquement plus élevé lorsque les lésions sont localisées en région frontale.

Parmi les lésions cérébrales diffuses, les lésions de leucomalacie périventriculaire sont présentes uniquement chez l'ancien prématuré, tandis que l'atrophie cortico-sous corticale est retrouvée chez l'ancien nouveau-né à terme. Les spasmes surviennent entre 4 et 8 mois.

A l'EEG intercritique, l'hypsarythmie est plus marquée dans les régions temporo-occipitales lorsqu'il existe des lésions de leucomalacie péri ventriculaire ; les anomalies sont plus importantes dans les régions antérieures lorsqu'il existe une atrophie diffuse.

Le risque d'épilepsie au décours des spasmes est plus élevé avec l'atrophie cérébrale qu'avec les lésions de leucomalacie périventriculaire.

V.2.3 Les causes postnatales :

Elles sont rares. Dans l'étude Lombroso [10], elles représentent 22% des causes du syndrome de West symptomatique.

Ces causes sont :

- Les infections du système nerveux central : méningites purulentes, encéphalites (herpes, grippe, varicelle, entérovirus, adénovirus, EBV, coqueluche), abcès cérébraux
- Les tumeurs cérébrales : gliomes, astrocytomes [131], gangliogliomes, hamartomes hypothalamiques, papillomes.
- Les traumatismes et hémorragies cérébrales
- Les lésions anoxo-ischémiques.

Dans les années 70, les vaccinations ont été suspectées d'induire le syndrome de West, notamment la vaccination contre la coqueluche.

Aucune corrélation n'a pu être établie entre l'immunisation générée par un vaccin et la survenue du syndrome de West ; le seul point commun était l'âge de survenue des spasmes et l'âge de la vaccination [10, 79].

V.3 LE SYNDROME DE WEST CRYPTOGENIQUE :

Elle représente entre 8,5% et 43% des étiologies du syndrome de West. Cette disparité est liée à la période d'investigation et aux définitions proposées à chaque époque.

Selon la définition, le syndrome de West cryptogénique se caractérise par l'absence de cause retrouvée chez un enfant au développement psychomoteur antérieur aux spasmes normal, avec un examen clinique normal.

Selon Chugani, la forme symptomatique du SW pourrait passer de 30% à 90% si on tenait compte des anomalies rencontrées en PET dans les formes cryptogéniques. En effet il a montré des anomalies focales cérébrales du métabolisme du glucose chez des enfants étiquetés West cryptogénique. Toutefois, certaines anomalies sont transitoires, comme si elles étaient le témoin d'un dysfonctionnement métabolique temporaire et résolutif sous traitement.

V.4 LE SYNDROME DE WEST IDIOPATHIQUE [88]

Certains auteurs ont décrit des cas de syndrome de West résolutifs spontanément ou après corticothérapie sans séquelles cognitives [132, 133]. A partir d'une étude portant sur 45 sujets atteints d'un syndrome de West cryptogénique, Dulac et al ont isolés deux groupes dont l'évolution était différente : favorable et défavorable.

Le groupe dont l'évolution était favorable présentait certaines caractéristiques qui actuellement définissent le syndrome de West idiopathique. Ces caractéristiques sont les suivantes :

- Fonction visuelle préservée
- Absence de détérioration mentale
- Réapparition de l'hypsarythmie entre deux salves de spasmes

VI. LE TRAITEMENT DU SYNDROME DE WEST

VI.1 LES TRAITEMENTS MEDICAUX

Le syndrome de West a la particularité de ne pas répondre aux traitements anti-épileptiques conventionnels.

Sorel et al en 1958 rapportent l'efficacité de l'ACTH qui ouvre des perspectives thérapeutiques.

A l'heure actuelle, il n'existe aucun consensus entre les différents pays pour la prise en charge de cette maladie, d'autant plus que certains médicaments ne sont pas disponibles dans toutes les régions.

V.1.1 L'ACTH :

L'ACTH est le premier traitement qui a montré son efficacité dans le syndrome de West.

Son mode d'action n'est pas complètement élucidé mais comme nous l'avons vu précédemment il semble que cette molécule agisse par deux mécanismes différents :

- une action hormonale sur l'axe hypothalamo-surrénalien (induction de la synthèse de glucocorticoïdes dont le rétrocontrôle négatif bloque la synthèse hypothalamique de CRH)
- une action anticonvulsivante directe sur le système nerveux central (action sur le système limbique qui module l'hyperexcitabilité neuronale). Cette voie a été suspectée par Farwell et al devant l'efficacité de l'ACTH après échec de la Prednisone, alors que les taux de cortisol plasmatiques restaient bas. [134]

C'est l'un des meilleurs traitements pour contrôler les spasmes.

Syndrome de West : Traitement

Le taux de réponse varie selon les études et selon les étiologies de 40% à 100%.
[135]

L'ACTH existe sous deux formes : l'ACTH naturelle disponible en Europe, aux Etats Unis et l'ACTH de synthèse disponible au Japon.

Le tableau ci-dessous montre les résultats de différentes études réalisées avec l'ACTH naturelle ou de synthèse.

Auteurs	Nombre de cas	Type d'ACTH	Effet initial sur les crises	Effet à long terme sur les crises
Singer (1980) [136]	55	ACTH naturelle	74%	67%
Riikonen (1982) [137]	147	ACTH naturelle	54% - 62%	35% - 42%
Lombroso (1983) [10]	128	ACTH naturelle	42%	
Snead (1983) [138]	30	ACTH naturelle	100%	43%
Hrachovy (1994) [139]	51	ACTH naturelle	45% - 80%	42% - 44%
Kurokawa (1980) [140]	542	ACTH de synthèse	76%	42%
Matsumoto (1981) [141]	200	ACTH de synthèse	80%	36%
Ito (2001) [142]	138	ACTH de synthèse	75- 78%	42- 59%

Tableau récapitulatif des résultats de 8 études portant sur l'efficacité de l'ACTH dans le syndrome de West

Malgré ces résultats favorables, l'ACTH a de nombreux effets secondaires.

Dans l'étude de Hamano et al, 42% des cas ont présenté des complications et le traitement a du être arrêté pour 17% d'entre eux.

Ces complications sont plus fréquentes avec des doses élevées et avec l'ACTH de synthèse. [135, 143, 144] ; Sorel rapporte notamment un taux de mortalité plus élevé. [145].

Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés sont les suivants :

- la prise de poids
- l'hypertension artérielle (11%)
- les troubles ioniques, glycémique, hépatique : hypokaliémie (3%), hyperglycémie, cytolyse hépatique
- les troubles de l'humeur : irritabilité (3-90%), somnolence (30%) [135, 136]
- les complications cardiaques (10%) : cardiomyopathies hypertrophiques (3%), insuffisance cardiaque, trouble du rythme
- les infections (12-18%) : respiratoires bactériennes, virales mais aussi opportunistes à BK, pneumocystis carinii, CMV et candida ; les infections digestives. [135, 146]
- l'ostéoporose
- l'insuffisance surrénalienne lors de la décroissance du traitement
- les troubles digestifs : ulcères gastriques
- l'atrophie cérébrale et des structures sous corticales [147]
- les hémorragies cérébrales : hémorragies intra ventriculaires, hématomes sous duraux, plus fréquent avec l'ACTH de synthèse
- les décès secondaires aux différentes complications dans 3% à 7% selon les études [148]

Comme le montre le tableau ci-dessous, de nombreuses études ont montré qu'il n'existe pas de différence significative d'efficacité entre des doses élevées et faibles que ce soit pour l'ACTH naturelle ou de synthèse.

Syndrome de West : Traitement

Auteurs	Type d'ACTH	doses	Réponse précoce		Réponse tardive		Effets secondaires
			West crypto	West sympto	West crypto	West sympto	
Riikonen (1982)[137]	Naturelle	40 UI	62%		42%		
		160 UI	54%		35%		
Hrachovy (1994)[139]	Naturelle	30 UI	80%	53%	44%		
		150 UI	75%	45%	42%		
Heiskala (1996) [143]	Naturelle	3 UI/kg/J	100%	66%			
		6 UI/kg/J		25%			
		12 UI/kg/J	100%	30%			
Yanagaki (1999)[149]	Synthèse	0,005 mg/kg/J	75%	75%	75%	75%	
		0,025 mg/kg/J	100%	75%	60%	62%	
Ito (2001) [142]	Synthèse	0,2 UI/ kg	75%		59%		
		1,2 UI/kg	78%		42%		
Hamano (2006) [150]	Synthèse	0,0125 mg/kg/J	78%		50%		34%
		0,015 mg/kg/J	84,6%		30,8%		30%
		0,02mg/kg/J	87,5%		41,7%		50%

Tableau récapitulatif des résultats de 6 études portant sur l'efficacité de l'ACTH dans le syndrome de West en fonction de la dose utilisée

Les auteurs de ces études proposent d'avoir recours aux posologies efficaces les plus faibles, certains proposent parfois d'augmenter la dose lorsque le syndrome de West est symptomatique. [151]

Ce traitement nécessite des mesures supplémentaires compte tenu des effets secondaires : [152]

- un régime hyposodé et sans sucre, une substitution calcique et en vitamine D
- une surveillance clinique régulière du poids et de la tension artérielle
- une surveillance biologique de la glycémie, du ionogramme sanguin et du bilan hépatique

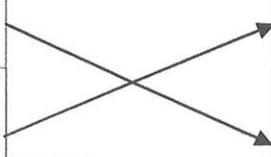
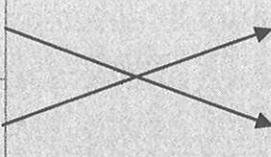
Syndrome de West : Traitement

- une surveillance échocardiographique
- certains auteurs proposent un traitement prophylactique des infections respiratoires à *Pneumocystis Carinii* par Bactrim*.
- d'autres proposent l'usage d'un traitement substitutif en cortisol lorsque les doses d'ACTH sont basses et la réalisation d'un test de stimulation surrénalienne en fin de traitement. [153]

V.1.2 L'Hydrocortisone :

Son mécanisme d'action n'est pas connu. Comme l'ACTH, elle exerce un rétro contrôle négatif sur l'hypothalamus (donc sur la synthèse de CRH) et aurait peut être une action directe sur le système nerveux central.

Très peu d'études ont été réalisées pour comparer son efficacité par rapport à celle de l'ACTH. Il en existe principalement deux : l'étude de Hrachovy en 1983 et celle de Baram en 1996. Malgré des procédures très proches, les résultats obtenus sont différents : selon Baram [154], l'ACTH à forte dose est plus efficace que la Prednisone ; selon Hrachovy [155], l'efficacité est la même quelle que soit la molécule (cf tableau ci-dessous). L'étude la plus souvent prise comme référence est celle de Hrachovy.

Auteurs	Nombre de cas		Premier traitement	Réponse initiale au premier traitement	Crossover de traitement pour les non répondants au 1 ^{er} traitement	Réponse au deuxième traitement	Réponse totale
Hrachovy (1983)	24	12	Prednisone (2 mg/kg/J)	33% (4/12)		43% (3/7)	37% (7/19)
		12	ACTH (20-30 UI/J)	42% (5/12)		50% (4/8)	45% (9/20)
Baram (1996)	29	14	Prednisone (2 mg/kg/J)	28,6% (4/14)		50% (1/2)	31% (5/16)
		15	ACTH (150 UI/m ²)	86,6% (13/15)		89% (8/9)	87% (21/24)

Comparaison de l'efficacité de l'ACTH et de la Prednisone à partir de 2 études

V.1.3 Le Vigabatrin :

Avec l'ACTH et l'hydrocortisone, le Vigabatrin est le troisième antiépileptique de choix dans le traitement du syndrome de West.

Son mécanisme d'action repose sur l'augmentation du taux de GABA, neurotransmetteur inhibiteur, dans le système nerveux central par inhibition de l'enzyme le dégradant, la GABA transaminase.

Cette hypothèse repose sur des constatations cliniques et des expérimentales : les patients ayant une épilepsie partielle ont des taux de GABA dans le LCR plus bas que la population contrôle. L'administration orale ou intrapéritonéale de GABA à l'animal élève le taux de GABA dans le cerveau et diminue celui de la GABA transaminase.

Le Vigabatrin aurait aussi une action sur la glutamate décarboxylase, augmenterait les taux de l'acide homovanillique et de 5 hydroxyindolacétique.

Excrété par les reins, le Vigabatrin n'est pas métabolisé par le foie et n'a pas d'interaction avec le cytochrome P450. Il a donc très peu d'interaction avec les autres traitements antiépileptiques.

Ses effets secondaires qui surviennent dans 18% à 30% des cas sont les suivants :

- Asthénie, somnolence (27%), anxiété, céphalées, sensations vertigineuses : ces effets doses dépendants, sont plus marqués en début de traitement et s'atténuent ensuite.
- Des troubles du comportement à type d'irritabilité, d'agitation ont été rapportés chez 6% à 12% des cas : ces troubles ont disparu spontanément ou en diminuant la dose du Vigabatrin.
- Troubles digestifs, prise de poids en cas d'utilisation prolongée.
- L'encéphalite au Vigabatrin a été décrite à la fois chez l'enfant et l'adulte [156].

- La restriction du champ visuel : c'est l'effet secondaire majeur de ce traitement. Il apparaît dans 30% des cas chez l'enfant (de 19% à 71% selon les études), est irréversible [152] et en limite son usage [157]. Ceci impose la surveillance régulière du champ visuel, examen difficile à réaliser de part l'âge des enfants et du fait des troubles visuels associés.

Différentes études ont été réalisées pour évaluer l'efficacité du Vigabatrin. Le tableau ci-dessous résume les résultats de cinq d'entre elles.

Auteurs	Nombre de cas	West symptomatique	Posologie du Vigabatrin	Réponse positive (clinique+/- EEG)	WS	Rechute		Effets secondaires
		West cryptogénique			WC			
Aicardi (1996) [158]	192	130	100 mg/kg/J	68% (131/192)	60% (71/130)	28%		13%
		62			69,4% (43/62)			
Villeneuve (1998) [151]	70	39	110 à 150 mg/kg/J	53% (37/70)	38% (15/39)	24%	53%	38%
		31			71% (22/31)			
Granström (1999) [159]	42	32	50 à 100 mg/kg/J	26% (11/42)	19% (6/32)	9%		NC
		10			50% (5/10)			
Koo (1999) [160]	25	19	40 à 120 mg/kg/J	64%	68% (13/19)	21,7%		NC
		6			50% (3/6)			
Mitchell (2002) [161]	20	15	25 à 135 mg/kg/J	60% (12/20)	66% (10/15)	NC		NC
		5			40% (2/5)			

Tableau récapitulatif de 5 études explorant l'efficacité du Vigabatrin dans le syndrome de West

Le taux de réponse globale varie entre 26% et 68%.

Globalement, la forme cryptogénique est plus sensible que la forme

symptomatique même si les résultats de ces 5 études sont contradictoires :

l'efficacité est supérieure pour les formes cryptogéniques dans trois études alors que dans deux autres, les formes symptomatiques sont plus sensibles au

Syndrome de West : Traitement

traitement. L'explication proposée par Koo est que le Vigabatrin, traitement des crises partielles, est actif sur les formes symptomatiques secondaires à des lésions focales.

Dans l'étude européenne rapportée par Aicardi, le meilleur taux de réponse est obtenu chez les enfants atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville : 96%.

Hancock et al donnent le même résultats (95% contre 54% pour les autres bons répondeurs) [162] ; Chiron et al rapportent une efficacité de 100% [163].

Le délai de réponse clinique est rapide, en général 4 jours [158]. Toutefois, lorsque la disparition des spasmes ne s'accompagne pas d'une normalisation du tracé EEG, les crises récidivent.

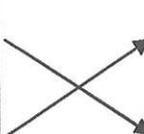
La dose efficace varie entre 25 et 150 mg/kg/J.

Certains auteurs proposent de débiter le Vigabatrin à dose faible, 20-30 mg/kg/J, d'augmenter progressivement jusqu'à la posologie optimale sans dépasser un certain seuil délétère (150 mg/kg/J) ; la surveillance de l'efficacité étant clinique et électroencéphalographique [160, 161].

Vigabatrin versus ACTH ?

Vigevano en 1997 a réalisée une étude prospective randomisée chez 42 enfants atteints d'un syndrome de West. 23 ont été traités dans un premier temps par Vigabatrin, 19 par ACTH. Les non répondeurs recevaient ensuite l'autre traitement.

Le tableau ci-dessous résume les résultats :

Nombre de cas		Premier traitement	Réponse au premier traitement	Crossover pour les non répondeurs	Réponse au deuxième traitement	Réponse totale	Rechute	Réponse à long terme	Effets secondaires
42	23	Vigabatrin	48% (11/23)		40% (2/5)	46% (13/28)	1/28	43% (12/28)	13%
	19	ACTH	74% (14/19)		91% (11/12)	80% (25/31)	6/31	61% (19/31)	37%

Le taux de réponse globale est meilleur avec l'ACTH qu'avec le Vigabatrin. Vigabatrin et ACTH ont le même effet sur la forme cryptogénique du syndrome de West. Par contre, le Vigabatrin est plus efficace sur la sclérose tubéreuse et les malformations cérébrales tandis que l'ACTH donne de meilleurs résultats sur les lésions anoxo-ischémiques.

Le taux de rechute est plus élevé sous ACTH de même que les effets secondaires : 37% versus 13%.

Les taux d'efficacité entre ACTH et Vigabatrin n'étant pas statistiquement différents, les effets secondaires de l'ACTH étant plus fréquents et plus sévères que ceux du Vigabatrin, Vigévano comme d'autres auteurs propose l'usage du Vigabatrin en première intention dans le syndrome de West.

V.1.4 Les autres traitements médicamenteux :

La vitamine B6

Il existe trois formes d'épilepsies liées à la vitamine B6.

La première forme est due à un déficit vitaminique et répond à des doses physiologiques de Vit B6 (0,2- 0,5 mg/kg/J).

La deuxième est secondaire à une dépendance à la Vit B6 : il s'agit d'une maladie autosomique récessive qui se manifeste dès la naissance et répond à des doses physiologiques de vitamine (0,2- 30 mg/kg/J).

La dernière forme correspond à une épilepsie répondant à de fortes doses de vitamine B6, supérieures aux besoins physiologiques. Le syndrome de West fait parti de ce dernier type d'épilepsie.

Depuis 1977, ce traitement très utilisé surtout au Japon.

Syndrome de West : Traitement

Le mécanisme d'action de la vitamine B6 dans le syndrome de West n'est pas connu mais il semblerait qu'elle agisse en élevant le taux de GABA dans le LCR. [164, 165]

Concernant son efficacité, voici le résultat de six études japonaises et allemandes :

Auteurs	Nombre de cas	WS WC	Posologie	Réponse positive	WS WC	Rechute	Effets secondaires
Ohtuska (1987) [166]	118		30- 400 mg/J (pyridoxal phosphate)	13%	9,6% 36,7%	13%	NC
Yoshida (1993) [167]	59		50 mg/kg/J (pyridoxal phosphate)	15%		33%	56%
Suzuki (1996) [168]	25		50 mg/kg/J (pyridoxal phosphate)	8%		0	36%
Toribe (2000) [169]	50		50 mg/kg/J (pyridoxal phosphate)	12%		66%	42%
Pietz (1993) [164]	17	13 4	300 mg/kg/J (pyridoxine hydrochloride)	29%	23% 50%	40%	71%
Scholl (2000) [170]	63		250 mg/kg/J (pyridoxine hydrochloride)	22%		21%	NC

Tableau récapitulatif des résultats de 6 études explorant l'efficacité de la Vit B6 dans le syndrome de West

Les taux de réponse sont plus faibles que ceux de l'ACTH ou du Vigabatrin : entre 8 et 29% ; les formes cryptogéniques répondent mieux que les formes symptomatiques.

Les effets secondaires de la vitamine B6 à forte dose sont fréquents : entre 40% et 76%. Les principales complications sont les suivantes :

Syndrome de West : Traitement

- Troubles digestifs : anorexie (70%), vomissements (47%), trouble du transit (30%)
- Hémorragie digestive (5%)
- Cytolyse hépatique
- Asthénie (30%), trouble du comportement (60%)
- Polyneuropathie et rhabdomyolyse [165]

La vitamine B6 n'est pas à utiliser en première intention mais peut constituer un traitement d'appoint aux traitements de référence ; par exemple Takuma propose de l'associer à l'ACTH [171].

La TRH : Thyrotropin Releasing Hormone [172, 173]

L'action antiépileptique de la TRH repose sur différents mécanismes dont certains sont fondés sur des résultats expérimentaux.

Le premier mécanisme repose sur la fonction modulatrice de la TRH sur la libération et le turnover de certaines monoamines comme la sérotonine et la dopamine (neurotransmetteurs inhibiteurs).

L'étude histologique de souris génétiquement modifiées présentant des anomalies des monoamines et la stimulation cérébrale de certains animaux ont permis de mettre en évidence le rôle anticomititial de la TRH par son action sur l'hippocampe et le striatum : le système TRH de l'hippocampe a un rôle inhibiteur dans la survenue de crises alors que le système striatal a un rôle facilitateur.

L'autre mécanisme repose sur l'action de la TRH sur la kynurénine, antagoniste au NMDA: la TRH augmente le taux de kynurénine.

L'administration de la TRH est préférentiellement intraveineuse ou intramusculaire.

Les effets secondaires, peu fréquents sont les suivants :

Syndrome de West : Traitement

- Rétention aiguë d'urine
- Irritabilité, somnolence
- Aggravation de mouvements involontaires, tremblements
- Tachycardie, bradycardie
- Troubles digestifs : nausées, vomissements

Cliniquement, Matsumoto a expérimenté la TRH dans le traitement du syndrome de West et a comparé son efficacité avec celle de l'ACTH. [173]
La réponse initiale au traitement était de 54% dans le groupe traité par TRH contre 75% dans le groupe traité par ACTH (différence non significative). Par contre les effets secondaires étaient moindres dans le groupe TRH : 17% contre 67% dans le groupe ACTH.

De par la fréquence élevée des effets secondaires liés à l'ACTH, cet auteur proposait l'usage de cette molécule dans le traitement du syndrome de West.

Le Clobazam [174]

Les benzodiazépines, notamment le Clobazam ont montré leur efficacité dans le traitement des épilepsies pharmacorésistantes.

Il n'existe pas d'étude portant sur l'usage de cette molécule dans le traitement du syndrome de West mais certains praticiens y ont recours.

Ses principaux effets secondaires sont une somnolence, une hypotonie, parfois des troubles de l'humeur. Une prise prolongée peut s'accompagner d'une prise pondérale.

Les effets positifs en dehors de son action antiépileptique sont la réduction d'anxiété, une amélioration de l'attention.

La tolérance au Clobazam survient dans 40% des cas et peut être responsable d'une récurrence des crises dans les trois mois suivant son introduction.

Le Valproate de Sodium [148, 175]

Son mécanisme d'action reposerait sur l'élévation du taux de GABA dans le LCR.

Ce traitement a été testé dans les années 80 avec des résultats encourageants : 22% de réponse positive précoce avec des doses de 20 mg/kg/J à 63% avec des doses de 100 mg/kg/J. [148, 175, 176, 177]

Avec un recul de 2 ans, le contrôle des crises était de 32% dans l'étude de Siemes ; aucune forme idiopathique n'a rechuté.

Les effets secondaires rapportés sont les suivants :

- vomissements
- léthargie, hypotonie
- purpura thrombopénique (20% - 30%)
- cytolyse hépatique modérée (50%), hyperammoniémie (6%)
- hypofibrinogénémie (65%)

Malgré des doses élevées, aucun accident majeur n'a été rapporté.

Pavone en 1981 suggérait d'utiliser le Valproate de Sodium comme traitement de première intention du syndrome de West.

Les Gammaglobulines

Dans l'hypothèse d'une origine dysimmunitaire, l'administration de Gammaglobulines par voie veineuse a été expérimentée dans le syndrome de West.

Hibio et al en 1985 rapportent une efficacité de 63% [178].

Les résultats d'Echene et al sont beaucoup moins favorables avec un taux de réponse positive de 21% [178], l'efficacité étant indépendante de l'étiologie.

La tolérance au traitement est excellente : seulement un cas sur les 23 a présenté une réaction allergique lors de la perfusion.

Les Gammaglobulines ne constituent pas un traitement de référence du syndrome de West.

La Lamotrigine

L'usage de la Lamotrigine dans le syndrome de West est anecdotique. Cianchetti et al ont rapporté le cas de 3 enfants atteints d'un syndrome de West pharmacorésistant qui ont répondu à cette molécule [179]. Dans l'étude de Schlumberger et al, 2 cas sur 13 ont évolué favorablement sous Lamotrigine, en association à d'autres traitements [180].

Les effets secondaires rapportés dans la dernière étude étaient les suivants : éruption cutanée (association avec le Valproate de Sodium dans 80% des cas), somnolence, ataxie, céphalées, vomissements.

Le Lévétiracétam

Comme la Lamotrigine, son usage est anecdotique. Lawlor et al rapportent le cas d'un enfant porteur d'un syndrome de West pharmacorésistant ayant répondu favorablement au Lévétiracétam à la fois cliniquement et électroencéphalographiquement.

Le Topiramate

Le Topiramate, antagoniste du glutamate, agit en bloquant les canaux sodiques et en potentialisant la neurotransmission médiée par le GABA

Une étude pilote a été réalisée aux Etats-Unis en 1998 [181, 182].

Sur les 11 enfants testés, 4 ont cessé d'avoir des spasmes et un tracé hypsarythmique (45%).

Cette étude n'est pas suffisante pour tirer des conclusions sur cette molécule.

Le Zonisamide

Ce traitement, utilisé au Japon a le même profil antiépileptique que la Phénytoïne ou la Carbamazépine. Initialement utilisé pour traiter les crises partielles, son usage a été étendu aux épilepsies généralisées.

Plusieurs études ont été réalisées pour évaluer son efficacité dans le syndrome de West. Pour trois d'entre elles, le taux de réponse positive variait de 20% en monothérapie à 33% en association médicamenteuse. En fonction de l'étiologie, la cessation des crises était de 29% à 100% pour les formes cryptogéniques et de 28% pour les formes symptomatiques. Le taux de rechute était élevé : de 27% à 50% ; le plus souvent, le tracé ne s'était pas normalisé lors de la disparition des spasmes. [183- 185]

Les effets secondaires rapportés à ce traitement sont les suivants :

- Somnolence, ataxie, syndrome confusionnel.
- Anorexie, troubles du transit, amaigrissement
- Lithiases rénales
- Eruption cutanée
- Cytolyse hépatique, leucopénie

VI.2 LES TRAITEMENTS NON MEDICAMENTEUX

VI.2.1 Le régime cétogène :

Le régime cétogène est l'un des plus vieux « traitements antiépileptiques ». Les premières publications sur son utilité dans les épilepsies pharmacorésistantes datent des années 1920.

Son mécanisme d'action reproduit les effets métaboliques du jeûne. Par un apport riche en graisses et pauvre en protéines et hydrates de carbone, ce régime induit une augmentation des corps cétoniques qui deviennent le carburant des tissus et notamment du cerveau. [186]

Son action sur le système nerveux central n'est pas élucidée : une des hypothèses est que l'augmentation des corps cétoniques induirait une augmentation du rapport glutamate/aspartate, le glutamate par la voie de la glutamate décarboxylase induirait à son tour une production accrue de GABA.

C'est un régime contraignant, rigoureux responsable de carences qui doivent être prévenues par une supplémentation en vitamines, oligoéléments et calcium.

Ses effets secondaires sont les suivants :

- Troubles digestifs :
 - o vomissements cétonémiques à l'instauration du régime, contrôlés en réduisant le rapport aliments cétogéniques/non cétogéniques.
 - o Constipation secondaire à la restriction hydrique.
- Lithiases rénales (5%-8%), calciques le plus souvent, favorisées par la prise concomitante de Topiramate.
- Asthénie et somnolence en début de régime.
- Troubles métaboliques : hypercholestérolémie, carence en vitamines hydrosolubles, en calcium avec risque d'ostéoporose.

Devant la pharmacorésistance du syndrome de West, certains auteurs ont eu recours à ce régime.

Dans l'étude de Kossoff, à 3 mois de régime, 14% des enfants étaient libres de crise et 66% avaient une diminution des spasmes de plus de 50%. A 1 an, 23% des enfants qui poursuivaient le régime restaient sans crise et 100% avaient une diminution de moitié de leur fréquence. [187]

Dans l'étude de Eun, à 3 mois de régime, 35% des enfants étaient libres de crise et 69% avaient une diminution de 50%. A 6 mois, 40% restaient sans crise et 53% étaient améliorés de moitié. [180]

Parallèlement, 78% des enfants améliorés sur le plan de l'épilepsie ont présenté des progrès dans leur développement.

Trente trois pour cent des enfants ont présenté des effets secondaires dans la première étude, 56% dans la deuxième. Les deux principales complications étaient digestives (16%) et infectieuses (9%). Dans 2% à 4% des cas étaient notées une déshydratation sévère, une hématurie avec hypercalciurie, une stéatose hépatique.

Le régime céto-gène semble être une bonne alternative aux différents traitements antiépileptiques du syndrome de West.

Auteurs	Réponse positive	Délai (nombre de cas sous régime)			
		3 mois	6 mois	9 mois	12 mois
Kossoff [187]		3 mois (n=21)	6 mois (n=18)	9 mois (n=15)	12 mois (n=13)
	100%	3 (14%)	3 (17%)	6 (40%)	3 (23%)
	> 90%	5 (24%)	4 (22%)	2 (13%)	3 (23%)
	50-90%	6 (29%)	6 (33%)	6 (40%)	7 (54%)
	<50%	7 (33%)	5 (28%)	1 (7%)	0
Eun [180]		3 mois (n= ?)	6 mois (n= ?)		
n=47	100%	35%	40%		
	50%-100%	35%	13%		
	<50%	30%	47%		

Tableau récapitulatif de deux études : résultats du régime céto-gène en fonction du temps

VI.2.2 Le traitement chirurgical :

La chirurgie de l'épilepsie de l'enfant est en plein essor grâce aux progrès des techniques chirurgicales et de localisation du foyer épileptogène.

Surtout utilisée dans les cas d'épilepsies partielles pharmacorésistantes, quelques publications confirment son intérêt dans le contrôle des spasmes infantiles pharmacorésistants [188, 189]. Kang et al rapportent le cas de deux enfants porteurs d'une dysplasie corticale améliorés après résection chirurgicale des lésions : disparition des crises, amélioration du développement psychomoteur [189]. Dans l'étude de Hoffman, sur 11 enfants opérés, 5 étaient libres de crise au décours de l'intervention [190].

Bien que les malformations cérébrales soient la cause la plus fréquente du syndrome de West, le contrôle de l'épilepsie ne peut pas se résumer en un traitement chirurgical, non seulement par la lourdeur du bilan préchirurgical mais aussi par le fait que toutes les lésions ne sont pas opérables.

Une intervention ne sera envisagée que si l'épilepsie est pharmacorésistante ou s'il existe un retentissement sur le développement psychomoteur, la qualité de vie et à condition que le foyer épileptogène ait été identifié.

Certains auteurs considèrent qu'une épilepsie est pharmacorésistante lorsqu'elle persiste malgré un traitement par deux médicaments antiépileptiques de premier choix administrés à doses maximales pendant deux ans.

Le bilan préchirurgical repose sur différents examens : [191, 192]

- un EEG intercritique
- un EEG-vidéo de scalp de longue durée
- une IRM cérébrale
- une évaluation psychomotrice.
- une imagerie fonctionnelle si les informations recueillies sont insuffisantes.

L'EEG intercritique recherche des anomalies focales orientant vers la topographie du foyer ; ces anomalies doivent être constantes d'un enregistrement à l'autre.

L'EEG-vidéo de scalp permet d'établir les corrélations électro-cliniques et topographiques lors du déroulement temporo-spatial des crises.

L'IRM, réalisée en différentes séquences (T1, T2, flair) permet aussi de localiser la lésion et d'en déterminer le volume.

L'évaluation neuropsychologique en identifiant des déficits cognitifs spécifiques permet de localiser la zone fonctionnelle atteinte ou à risque de déficit post chirurgical. Cet examen n'est pas réalisable chez le nourrisson.

Dans le syndrome de West, l'existence de spasmes asymétriques, subtils ou associés à des crises partielles est un élément clinique orientant vers une origine lésionnelle. A l'EEG, une hypersyrythmie asymétrique, une hémihypersyrythmie, des anomalies focales de même qu'une activité paroxystique prédominant du côté controlatéral au spasme sont aussi des éléments d'orientation vers une origine focale.

Compte tenu de l'âge, l'IRM peut ne pas être informative (myélinisation inachevée) et une lésion trop petite peut ne pas être visible.

Chugani a montré l'intérêt de l'imagerie fonctionnelle en identifiant chez 11 enfants atteints d'un syndrome de West « cryptogénique » pharmacorésistant une anomalie focale en PET pour 5 d'entre eux. Les quatre enfants qui ont bénéficié d'une résection chirurgicale de la zone non fonctionnelle ont été libres de crise au décours : cette zone anormale en PET correspondait à une dysplasie corticale. [193]

Il propose la conduite à tenir suivante : tout enfant atteint d'un syndrome de West résistant au Vigabatrin et à l'ACTH devrait bénéficier d'une IRM cérébrale, d'un PET scan et d'un EEG vidéo de scalp. Si l'IRM met en évidence des lésions diffuses ou le PET scan un hypométabolisme diffus ou l'EEG des anomalies bilatérales, l'enfant n'est pas candidat à la chirurgie. De même si IRM, PET scan et EEG vidéo de surface identifient des zones de latéralisation différente, l'intervention est réfutée.

Lorsque ces trois examens sont concordants, en fonction de la localisation de la lésion (lésion située en zone fonctionnelle ou à proximité), l'intervention sera réalisée en un temps (lésion hémisphérique ou localisée dans la région sensorimotrice) ou en deux temps (lésion située à proximité des aires sensorimotrices).

Le type de traitement chirurgical dépend de la nature de la lésion et des habitudes des équipes : résection d'une lésion, résection ou déconnection d'un hémisphère.

VII. EVOLUTION ET FACTEURS PRONOSTIQUES

VII.1 LA MORTALITE :

Selon les études, le taux de mortalité est compris entre 10% et 35% [79]. Dans l'étude de Riikonen, 1/3 des décès sont survenus avant l'âge de 3 ans, la plupart des enfants avaient des malformations cérébrales, 2/3 avant l'âge de 10 ans [194].

La première cause de décès était infectieuse (50%). Une autre cause, même rare était iatrogène, secondaire au traitement par ACTH : l'autopsie révélait une hypertrophie du cœur et des surrénales. [195]

VII.2 L'EPILEPSIE :

Les spasmes disparaissent avec le temps. Selon la durée de suivi des études, 24% à 89% des enfants sont libres de spasmes.

Sans traitement, les spasmes disparaissent dans 50% des cas à trois ans et dans 90% des cas à 5 ans d'évolution.

Toutefois, ces crises peuvent persister dans l'enfance voire plus longtemps : Talwar et al ont rapporté cinq cas qui ont continué à présenter des spasmes et Camfield 10 cas, les plus âgés avaient 14 ans dans la première publication, 25 ans dans la deuxième. Ces spasmes étaient pharmacorésistants [196, 197].

Toutefois, dans 30% à 65% des cas d'autres crises se développent : crises généralisées, toniques, atoniques, tonico-cloniques, crises partielles, absences atypiques. Dix huit à 61% des spasmes infantiles évoluent vers le syndrome de Lennox Gastaut. [79]

Dans l'étude Riikonen, les spasmes avaient disparu avant deux ans chez 65% des enfants. Trente trois pour cent des 147 survivants étaient libres de crise.

Dix huit pour cent ont évolué vers le syndrome de Lennox Gastaut.

L'EEG était normal ou subnormal dans 23% des cas.

Parmi les 25 patients intellectuellement normaux, 22 n'avaient plus de crise et la moitié avait un EEG normal.

Les formes cryptogéniques avaient une meilleure réponse au traitement et un taux de rechute plus faible par rapport aux formes symptomatiques : [12]

VII.3 LE DEVENIR NEUROLOGIQUE :

Selon les études, 60% à 70% des enfants atteints du syndrome de West présentent des séquelles neurologiques ; ces troubles peuvent atteindre 75% des cas lorsque l'origine est symptomatique [198, 199]. Toutefois, ces anomalies peuvent exister avant le début des spasmes.

Les différentes atteintes sont les suivantes :

- l'hypotonie (12- 37%)
- la spasticité (22- 36%)
- l'ataxie (8%)
- le syndrome extra pyramidal (3%)
- les troubles visuels (10%)
- le déficit auditif (3%)

VII.4 LE DEVENIR COGNITIF :

Soixante dix à 90% des enfants atteints du syndrome de West ont un retard mental ; ce retard est sévère dans la moitié des cas [200]. Il s'installe le plus souvent dès le début des spasmes mais peut les précéder.

Le développement cognitif est donc normal dans 10% à 30% des cas toutes causes confondues. De 5% à 19% dans les formes symptomatiques, il atteint 30% à 70% dans les formes cryptogéniques. [79]

Dans l'étude finlandaise, 36 des 147 cas survivants soit 24% des patients ont eu une évolution cognitive favorable.

Les vingt cinq enfants (17%) qui avaient une intelligence normale (QI > 80) ont suivi une scolarité dans le primaire, neuf ont accédé au niveau secondaire, huit ont eu une profession. Vingt trois étaient complètement indépendants.

Certains étaient mariés ou vivaient en couple, avaient des enfants, conduisaient une voiture. Parmi ces personnes intellectuellement normales, plus d'un tiers avait eu une forme cryptogénique et un quart une hypoglycémie néonatale.

Les onze enfants (7,4%) qui avaient une intelligence subnormale (QI : 60-80) sont allés dans une école adaptée ; tous étaient dépendants.

Soixante quinze pour cent des cas avaient un QI < 40.

Vingt six pour cent vivaient en institution.

Les facteurs de bon pronostic cognitif de cette étude étaient l'origine cryptogénique du syndrome de West (36%), le développement normal avant le début des spasmes (84%), le court délai entre le début des spasmes et l'introduction du traitement (inférieur à 1 mois), la réponse au traitement par ACTH (100%) et l'absence d'épilepsie ultérieure.

VII.5 LE DEVENIR COMPORTEMENTAL :

Dans l'étude de Riikonen, 13% des enfants développent un autisme.

Quatorze pour cent des autistes ont une épilepsie, 42% des autistes avec retard mental sévère ont une épilepsie et 1/3 des enfants autistes ont des antécédents d'épilepsie myoclonique ou de spasmes infantiles [201].

Le lien entre autisme et syndrome de West n'est pas élucidé. Plusieurs hypothèses sont proposées.

La première hypothèse repose sur une altération des circuits neuronaux temporaux impliqués dans « l'intelligence sociale » à période critique de la

maturation cérébrale normale ; cette période correspondant à la première année de la vie où l'arborisation dendritique et la synaptogénèse se développent.

Les arguments en faveur de ce mécanisme sont les suivants :

- L'autopsie de patients autistes a retrouvé la présence d'anomalies dans l'hippocampe et les régions limbiques [202].
- La résection du lobe temporal médial chez les primates induit un comportement autistique surtout lorsque ce geste est réalisé en période néonatale [203]
- Pour Riiikonen en 1981, le risque d'autisme est plus élevé lorsqu'il existe un foyer épileptogène temporal [203].
- Dans la sclérose tubéreuse de Bourneville, le risque d'autisme est accru avec la présence de tubers temporaux et frontaux [204, 203] ; les tubers pourraient interférer avec le développement de structures clés ou de certaines connexions.
- En imagerie fonctionnelle, 10 des 14 enfants de l'étude de Chugani qui présentaient un hypométabolisme des deux régions temporales ont présenté un autisme.

Une seconde hypothèse proposée par Asano et al [204] met en cause un dysfonctionnement des noyaux caudés à partir des arguments suivants:

- Les noyaux caudés seraient des structures qui inhiberaient les comportements stéréotypés ou répétitifs.
- Dans leur étude, il n'y a pas de relation significative entre la localisation des tubers corticaux et le devenir autistique des enfants atteints de STB ; par contre il y a une incidence plus élevée de nodules sous épendymaires, adjacents aux noyaux caudés chez les enfants autistes ; constatation aussi faite par Hosoya [205].
- Au PET scan à l'AMT, il existe un hypermétabolisme des noyaux caudés chez les enfants atteints de STB et d'autisme.

- Les régions épileptogènes apparaissent en hypermétabolisme au PET scan à l'AMT et le tissu cérébral correspondant contient six fois plus d'acide quinolinique que le tissu cérébral sain.
- Enfin chez l'animal, la perfusion d'acide quinolinique dans ces noyaux caudés générerait des stéréotypies motrices.

Comme nous l'avons vu précédemment, une des hypothèses du syndrome de West est un dysfonctionnement du métabolisme du tryptophane ; ce dysfonctionnement pourrait être responsable dans certaines conditions d'un autisme, notamment dans la sclérose tubéreuse de Bourneville.

La dernière hypothèse reposerait sur une origine génétique de l'autisme dans les spasmes infantiles à partir des arguments suivants :

- de nombreux gènes sont associés au syndrome de West
- les spasmes n'expliquent pas à eux seuls l'évolution vers un autisme chez les enfants atteints de STB : les gènes de la STB ou des gènes contigus inconnus seraient responsables du développement d'un autisme.

VII.6 LE DEVENIR EN FONCTION DE L'ETIOLOGIE

VII.6.1 Les formes cryptogéniques (et idiopathiques) :

Leur pronostic est meilleur que celui des formes symptomatiques tant sur le plan de l'épilepsie que sur le devenir cognitif et neurologique.

Dans l'étude de Ferraz et al, 44% des crises sont contrôlées dans le groupe cryptogénique contre 19% dans le groupe symptomatique. Le tracé EEG est normalisé à 44% dans le groupe cryptogénique contre 25% dans le groupe symptomatique.

Dans l'étude de Koo et al, 35% des formes cryptogéniques présentaient d'autres crises contre 57% dans le groupe symptomatique.

Selon ces mêmes études, 33% à 53% des formes cryptogéniques ont un quotient de développement normal (>80) contre seulement 8% à 17% des formes symptomatiques. Dix sept à 28% des enfants du groupe cryptogénique avaient un $QD < 50$ contre 33% à 55% du groupe symptomatique.

Enfin le devenir neurologique est meilleur dans le groupe cryptogénique : seulement 4% des patients ont une atteinte neurologique ultérieure (hypotonie) contre 75% dans le groupe symptomatique.

Dans leur étude [88] portant sur 45 West cryptogéniques, Dulac et al ont isolé deux groupes en fonction de leur évolution. Les 30 enfants du groupe « favorable » étaient libres de crise et avaient un développement cognitif normal : en fonction de leur age, leur QD était compris entre 90 et 113, leur QI global entre 90 et 126 avec un QV entre 89 et 125 et un QP entre 91 et 127.

Dix des 15 enfants dont le devenir était moins favorable présentaient des crises soit partielles, soit généralisées. Selon leur age, le QD était compris entre 29 et 91, le QI entre 64 et 106 avec un QV entre 70 et 114 et un QP entre 45 et 103.

Des facteurs prédictifs d'une évolution favorable dans le groupe cryptogénique ont été identifiés :

- L'absence de régression mentale prononcée : aucune régression n'a été observée chez 18 des 30 enfants du groupe « favorable » alors qu'elle était prononcée pour 14 des 15 enfants du groupe « défavorable ». Parmi les différentes fonctions, la perte du contact oculaire : dans le groupe « favorable » aucun nourrisson n'a perdu cette fonction, 60 % l'ont perdu dans le groupe « non favorable ». La perte du sourire était plus souvent observée dans le groupe « non favorable » (80%) que dans le groupe « favorable » (24%).
- L'absence de spasmes asymétriques : les cinq cas qui avaient des spasmes asymétriques faisaient parti du groupe « non favorable »

- L'absence d'anomalie focale sur l'EEG intercritique (ou hypersarythmie asymétrique) : elle était présente chez 13 des 15 enfants du groupe « défavorable » contre 3 des 30 du groupe « favorable ».
- Des spasmes indépendants ou la réapparition de l'hypersarythmie entre deux spasmes : 15 enfants/16 du groupe « favorable » avaient des spasmes indépendants contre 3/15 du groupe « non favorable ».

VII.6.2 Les formes symptomatiques :

VII.6.2.a Généralités

Leur pronostic est mauvais.

Quelques études ont analysé le devenir épileptique et cognitif en fonction de la cause pré, péri ou post natale. (cf tableau)

Concernant le statut épileptique, les résultats sont contradictoires : pour certains il semblerait que dans les causes prénatales le syndrome épileptique évolue plus vers une épilepsie partielle (57%) alors que dans les causes périnatales il évolue vers une épilepsie généralisée (41%) [206]; pour d'autres, l'épilepsie évolue vers une forme généralisée dans 42% lorsqu'elle est secondaire à une cause prénatale et vers une forme partielle dans 72% lorsqu'elle est secondaire à une cause périnatale. Pour les causes post natales, le syndrome épileptique évolue vers une épilepsie partielle [207].

Concernant le pronostic cognitif, tous les enfants sont retardés, plus ou moins sévèrement. Pour les causes post natales, les résultats sont variables (12% à 83% de retard mental). Pour les causes pré et périnatales, le pronostic est péjoratif avec 26% à 83% d'enfants sévèrement atteints. [206, 207]

Le taux de mortalité est élevé : 35% pour les causes pré et périnatales, 12% pour les causes post natales.

VII.6.2.b La Neurofibromatose de type I (NFI):

Bien que la NFI fasse partie du groupe étiologique « symptomatique » du syndrome de West, son pronostic est très bon contrairement aux autres causes et autres syndromes cutanéomuqueux.

Dans l'étude de Motte et al [112], sur les 15 enfants atteints, un cas a vu ses spasmes disparaître spontanément, les 14 autres ont répondu soit aux corticoïdes (13/14) soit à l'ACTH et au Nitrazépam (1/13).

Seulement deux cas ont rechuté ; l'épilepsie était ensuite correctement contrôlée. Sur le plan cognitif, deux enfants présentaient un retard mental sévère. Tous les autres étaient normaux avec un QI compris entre 85 et 115 pour les enfants en âge d'être évalués.

VII.6.2.c La Sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)

Son pronostic est bien différent de celui de la NFI.

Sur le plan de l'épilepsie, crises généralisées et crises partielles peuvent succéder aux spasmes : dans l'étude de Fukushima, les spasmes évoluaient dans 62% en une épilepsie généralisée, 28% en épilepsie partielle et dans 10% des cas en forme mixte [208, 209].

Sur le plan cognitif et social, cette maladie est une grande pourvoyeuse de retard mental et d'autisme, surtout lorsqu'il existe des antécédents de spasmes infantiles. Dans l'étude de Jambaque, les 6 enfants atteints de STB aux antécédents de syndrome de West avaient un $QI < 40$ et tous étaient autistes; dans l'étude de Goh, 64% des enfants avaient un retard mental ($DI < 70$) [210, 211].

Il semble que le devenir cognitif soit lié à la durée des spasmes, à leur contrôle par le traitement antiépileptique mais aussi à l'évolution de l'épilepsie au décours des spasmes et à son contrôle ; l'épilepsie partielle étant de meilleur pronostic que l'épilepsie généralisée [211].

Dans l'étude de Fukushima, 90% des enfants avec épilepsie généralisée avaient un retard mental sévère alors que 93% des enfants avec épilepsie partielle avaient une intelligence normale ou subnormale.

Ohtsuka obtient des résultats similaires : 9% des enfants avec crises généralisées ont un $QI > 80$ contre 65% avec un $QI < 25$; 30% des enfants avec crise partielle ont un $QI > 80$ contre 20% avec un $QI < 25$ [208, 212].

Concernant le devenir comportemental, de nombreux auteurs ont rapporté un taux de 58% d'enfants autistes chez les enfants atteints de STB aux antécédents de syndrome de West [213- 215] alors que la proportion d'enfants autistes dans la sclérose tubéreuse n'est que de 25% à 75% selon les études. Toutefois dans l'étude de Gutierrez, 16% des enfants aux antécédents de spasmes n'étaient pas autistes.

Les spasmes infantiles constituent un facteur prédictif de mauvais pronostic mais ne constituent pas un facteur responsable de l'autisme.

Par contre l'abondance des tubers serait un facteur influençant la sévérité de l'épilepsie et du retard mental. [210]

VII.7 LES FACTEURS PRONOSTICS :

Les dizaines d'études menées sur le syndrome de West ont fait ressortir différents facteurs prédictifs de bon ou mauvais pronostic.

Selon Bouulloche, les facteurs de bon pronostic sont une faible régression psychomotrice, la persistance de fuseaux de sommeil dans le sommeil lent, une réponse clinique et EEG rapide sous traitement ; les facteurs de mauvais pronostic étant une régression sévère, des anomalies focales à l'EEG, la récurrence des spasmes et de l'hypsarythmie à l'arrêt du traitement.

Selon Koo, l'existence d'autres crises associées aux spasmes, la présence d'un déficit neurologique, le retard à l'initiation du traitement, la faible réponse au traitement par ACTH et la persistance d'anomalies EEG sous traitement constituent des facteurs de mauvais pronostic.

Il existe des facteurs prédictifs cliniques, électroencéphalographiques, radiologiques et thérapeutiques. Les facteurs les plus probants sont les suivants :

- L'étiologie du syndrome de West : le pronostic est meilleur lorsque le syndrome est idiopathique ou cryptogénique que lorsqu'il est symptomatique.
- Le caractère du spasme (flexion, extension, mixte) n'est pas un facteur prédictif du devenir. [198]
- La présence d'autres crises, antérieures ou associées aux spasmes est un facteur de mauvais pronostic statistiquement significatif pour le devenir de l'enfant [216]. Dans l'étude de Lombroso, 85% des enfants qui présentait d'autres crises ont eu un devenir anormal [10]. Dans l'étude de Koo, 63% des enfants du groupe cryptogénique avec un faible quotient de développement (QD) avaient des crises associées aux spasmes contre 11% avec un QD normal ; dans le groupe symptomatique les résultats étaient comparables : 60% contre 40% [198].
- Le contrôle des crises est un facteur de bon pronostic cognitif : dans l'étude de Koo et al, le QD dans le groupe cryptogénique était évalué à 85 en l'absence de crise, à 54 en cas de persistance d'une épilepsie, différence statistiquement significative.
- L'existence d'un déficit neurologique est un facteur de mauvais pronostic pour le développement cognitif. Koo a montré une relation statistiquement significative entre déficit neurologique et faible quotient de développement à la fois dans le groupe symptomatique et cryptogénique.
- La présence d'anomalies EEG associées à l'hypsarythmie est un facteur de mauvais pronostic statistiquement significatif [10, 79]. Par

contre la réapparition de l'hypsarythmie entre deux spasmes est un facteur de bon pronostic [88].

- Certaines anomalies au PET scan constituent des éléments de mauvais pronostics. Dans l'étude de Chugani, la présence dans les régions bitemporales d'un hypométabolisme du glucose est un facteur de mauvais pronostic cognitif, les enfants étant dans la majorité des cas autistes. [217]

Dans leur étude consistant à réaliser un PET scan au début des spasmes et 4 mois après l'instauration du traitement, Watanabe et al ont constaté que le résultat du second PET scan était corrélé à l'évolution de l'épilepsie et au devenir cognitif de l'enfant. Les spasmes ont persisté ou rechuté, d'autres crises sont apparues pour 8 des 10 cas qui présentaient des anomalies au second PET. Le développement était normal pour 10 des 12 enfants qui avaient un second PET normal alors qu'un seul cas parmi les 10 cas anormaux avait une évolution favorable. [100, 218]

- La précocité du traitement antiépileptique est un facteur de bon pronostic sur le devenir cognitif. Dans l'étude de Lombroso, le traitement (ACTH) débuté dans le mois suivant le début des spasmes était statistiquement plus efficace sur le contrôle des crises et le devenir cognitif de l'enfant que lorsqu'il été débuté après ; par contre même s'il existait une amélioration sur le déficit neurologique, celle-ci n'était pas statistiquement significative. Ferraz et al obtiennent le même résultat [12].

Dans l'étude de Kivity et al portant sur une population homogène de patients (West cryptogénique), 100% des cas traités avant un mois d'évolution avaient un devenir cognitif normal contre 40% des cas traités au delà d'un mois [219].

Dans l'étude de Koo, 50% des enfants du groupe cryptogénique et 23% du groupe symptomatique traités dans le mois suivant le début des spasmes avaient un QD supérieur à 70 contre 36% et 14% lorsque le traitement était débuté après un mois d'évolution, différence statistiquement significative.

Dans l'étude de Dulac et al portant sur une population homogène d'enfants trisomiques 21 sans atteinte neurologique à l'IRM, il existe une relation statistiquement significative entre le délai d'instauration du traitement et l'arrêt des spasmes, le devenir cognitif et autistique : lorsque le traitement était débuté après deux mois d'évolution des spasmes, le contrôle des crises était moins bon de même que le devenir mental, les troubles autistiques étaient aussi plus fréquents [220].

Auteurs	Causes	Nombre de cas	Devenir épileptique			Devenir cognitif				Atteinte neurologique		Décès
			Crises partielles	Crises généralisées	Lennox Gastaut	QI >75	QI 50-75	QI 50-25	QI <25	Absente	Sévère	
Okumura [206]	Prénatales	13	38%	8%		23%	15%	61%				
	Périnatales	22	14%	41%		0	14%	86%				NR
	Postnatales	NR	NR			NR						
Matsumoto [141]	Prénatales	73				12%	23%	25%	40%	19%	26%	35%
	Périnatales	44	NR			17%	14%	17%	52%	16%	34%	35%
	Postnatales	17				26%	40%	19%	15%	53%	23%	12%
Hamano [207]	Prénatales	23	26%	34%	22%	18%	4%	13%	65%			
	Périnatales	18	46%	17%	0	0	11%	22%	67%	NR		NR
	Postnatales	6	67%	16%	16%	0	0	15%	85%			
Ohtahara [101]	Prénatales	77	0	NR	40%	13%	22%	65%				
	Périnatales	25	0	NR	50%	0	54%	46%		NR		NR
	Postnatales	12	12%	NR	50%	21%	29%	50%				

Pronostic épileptique, cognitif et neurologique des formes symptomatiques du syndrome de West : tableau récapitulatif de 4 études

- DISCUSSION -

DISCUSSION

Bien que notre étude porte sur une faible population, les résultats obtenus sont très intéressants et nous autorisent une comparaison avec des études plus fournies en nombre de patients.

I. LE SEXE :

Avec un sexe ratio de 1,3 nos résultats sont comparables à ceux de la littérature.

Pour la plupart des auteurs le sexe ratio est proche de 1. De rares études trouvaient cependant une nette prédominance soit de filles ou de garçons.

II. LA CONSANGUINITE :

Aucun enfant n'était issu de parents consanguins.

Dans la littérature les quelques formes familiales de syndrome de West sont d'origine génétique le plus souvent (sclérose tubéreuse, SW lié à l'X), rarement d'origine métabolique (maladie héréditaire du métabolisme).

III. L'AGE DE SURVENUE :

Dans notre population, le syndrome de West a débuté dans 90% des cas avant l'âge d'un an. La répartition en fonction des mois de l'année est comparable avec les différentes études de référencées précédemment : un maximum de cas entre 3 et 7 mois et un pic à 5 mois de vie.

IV. LES CARACTERISTIQUES DES SPASMES :

Nos résultats sont différents de ceux recueillis par Lombroso et Hrachovi. Dans notre étude, 70 % des spasmes sont en flexion contre 30% à 40% pour ces deux auteurs ; 10% sont en extension contre 30%. Les autres phénomènes associés aux spasmes ont rarement été décrits.

Ces résultats tiennent au fait qu'il y a probablement une confusion dans la signification des termes « flexion et extension » : flexion et extension ne s'appliquent pas aux mouvements des bras, en flexion ou abduction, mais à la position prise par le rachis lors du spasme. Lors de la relecture des dossiers, la description des spasmes portait surtout sur la position des membres supérieurs, moins souvent sur la position de la tête. Une autre explication est le fait qu'un spasme soit de très courte durée et que seulement 9 aient pu être enregistrés en vidéo ; la description d'un spasme et des signes associés est beaucoup plus facile lorsqu'on peut les visionner.

Quoi qu'il en soit, le caractère du spasme n'apporte pas de renseignement indispensable sur l'orientation étiologique du syndrome de West...

V. LES CARACTERISTIQUES EEG :

L'EEG critique :

Le tracé critique le plus fréquemment décrit dans la littérature a été retrouvé chez nos patients : onde lente ample suivie d'une baisse d'activité électrique diffuse.

Un EEG critique asymétrique, concomitant d'un spasme asymétrique avait, comme c'est décrit dans la littérature, une valeur d'orientation étiologique : l'enfant était porteur d'une anomalie cérébrale focale.

L'EEG intercritique :

L'hypsarythmie typique a été retrouvée chez 30% de nos patients et la forme atypique chez 60%. Ces valeurs correspondent à celles données par Hrachovy. La forme atypique « synchrone » représentait 30% des tracés de même que la forme avec « activité lente prédominante ».

Ces variantes de l'hypsarythmie sont importantes à connaître pour ne pas retarder la prise en charge du syndrome de West sous « prétexte » que le tracé n'est pas typique de l'hypsarythmie. Toutefois l'appréciation du caractère

« atypique » de l'hypsarythmie est opérateur dépendant et la conclusion « hypsarythmie atypique » n'est certainement pas facile à poser ; la clinique étant primordiale dans ces cas.

VI. LES ETIOLOGIES :

Nos résultats sont comparables avec ceux de la littérature : 70% de formes symptomatiques, 30% de formes cryptogéniques.

Les pourcentages d'anomalies génétiques (12%), de sclérose tubéreuse de Bourneville (12%) et d'origine périnatale (30%) sont les mêmes que ceux d'études plus importantes.

Les anomalies génétiques identifiées chez les deux enfants de notre étude n'ont pas été décrites dans la littérature.

Concernant les malformations cérébrales, nos résultats sont inférieurs à ceux rapportés par la littérature.

Un enfant a présenté une hémorragie cérébrale focale secondaire à une probable dysplasie, deux enfants présentent un syndrome de West symptomatique non étiqueté et 7 enfants un syndrome de West cryptogénique.

L'avènement de l'imagerie, comme nous l'avons vu a permis d'identifier de nombreuses malformations. La réalisation d'une imagerie cérébrale chez un enfant n'est pas toujours aisée mais, fait de façon correcte et dans de bonnes conditions, cet examen peut être très contributif.

Lombroso a montré l'intérêt du PET scan dans la détection de dysplasies invisibles à l'IRM. Cet examen qui n'est pas réalisé à Limoges chez l'enfant pourrait être envisagé dans les cas de spasmes infantiles pharmaco résistants.

VII. L'EVOLUTION DE LA MALADIE :

VII.1 La mortalité :

Deux enfants sont décédés ce qui représente 8% de la population étudiée : tous deux sont décédés des complications de cette maladie : l'un d'un état de mal épileptique, l'autre de complications respiratoires liées à son polyhandicap. Ce taux de mortalité est semblable à celui rapporté par la littérature (10% à 30%).

Aucun enfant n'est décédé de complications liées au traitement antiépileptique comme cela a été rapporté par plusieurs auteurs.

VII.2 Evolution de l'épilepsie :

La réponse au traitement : efficacité, délai et rechute

Les traitements qui ont montré leur efficacité étaient le Vigabatrin en monothérapie, l'association Hydrocortisone-Valproate de sodium et l'association Hydrocortisone-Vigabatrin.

Le recours à l'ACTH n'a pas été nécessaire.

Il est difficile de savoir si l'association Hydrocortisone-Valproate de sodium a est véritablement efficace ou si c'est uniquement l'action de l'Hydrocortisone qui a permis de contrôler les crises.

L'efficacité du Vigabatrin en monothérapie dans notre étude (46%) est comparable aux résultats obtenus dans d'autres études (entre 36% et 60%).

Même si les cas atteints de sclérose tubéreuse n'étaient qu'au nombre de deux, tous ont répondu au Vigabatrin, comme dans l'étude de Chiron.

L'association Hydrocortisone-Vigabatrin a montré son efficacité sur le contrôle des crises.

Concernant le délai d'efficacité du traitement, seulement 40% des crises ont été contrôlées en moins d'un mois de traitement.

La moitié des enfants dont l'épilepsie avait été contrôlée en plus de deux mois ont rechuté.

Un autre enfant dont les crises avaient disparu mais dont le tracé EEG présentait toujours des anomalies paroxystiques a également rechuté dans les mois suivants.

Le pronostic épileptique du syndrome de West étant meilleur lorsque les crises sont contrôlées précocement, peut être aurait-il fallu être plus « agressif » dans certains cas, c'est-à-dire avoir recours à l'ACTH pour le cas n°9 et introduire Hydrocortisone plus précocement pour les cas n°4 et n°5 ?

VII.3 Evolution neurologique :

Une fois de plus, nos résultats sont concordants avec ceux de la littérature puisque 60% des enfants étudiés présentaient des séquelles neurologiques ; dans la littérature, le taux rapporté est compris entre 60 et 70%.

Par contre l'atteinte visuelle et le déficit moteur étaient un peu plus fréquents.

VII.4 Evolution cognitive :

Aucun des enfants suivis de façon prolongée n'a un devenir cognitif normal. Parmi les 17% dits avec devenir cognitif « normal ou sub normal », deux sont trop jeunes pour être évalués correctement. Ces résultats sont proches de ceux de la littérature puisque 10% à 30% des sujets auraient un devenir cognitif normal. La aussi, l'atteinte est plus sévère lorsque l'étiologie est symptomatique.

VII.5 Evolution comportementale :

Dans notre étude un enfant est « étiqueté » autiste mais 12 autres enfants présentent des troubles plus ou moins marqués des interactions sociales ce qui porterait à 72% le taux d'enfants « autistes » dans notre étude. Ce chiffre est nettement plus élevé que celui proposé par Riikonen (13%).

Il serait intéressant que ces enfants bénéficient de tests spécifiques de dépistage de l'autisme car une prise en charge plus adaptée pourrait peut être leur être proposée.

- CONCLUSION -

CONCLUSION

Le syndrome de West est une maladie neurologique du nourrisson, rare mais redoutable.

Son pronostic repose avant tout sur un diagnostic précoce et une prise en charge optimale.

Il nous paraît essentiel de ne pas méconnaître ce diagnostic et de ne surtout pas le confondre, dans sa forme classique, avec les éternels troubles digestifs du nourrisson : erreur encore trop souvent commise.

Il nous paraît important d'insister sur ses formes frustrées, moins inquiétantes mais qui retardent sa prise en charge.

Les causes malformatives étant les plus fréquentes et la sanction chirurgicale une possibilité thérapeutique de contrôle de l'épilepsie, il nous semble important d'être attentif à tous les petits signes indirects cliniques et électroencéphalographiques orientant vers une anomalie focale cérébrale, de renouveler l'IRM cérébrale voire de réaliser une imagerie fonctionnelle.

L'arsenal thérapeutique chimique, limité essentiellement à trois molécules, permet d'obtenir de « bons » résultats ; le délai de cessation des spasmes étant un facteur de bon pronostic peut-être faudrait-il être plus « agressif » dans l'adjonction des traitements de deuxième et troisième intention ?

Enfin, la proportion de patients présentant des troubles autistiques n'est pas négligeable : même si la plupart de ces enfants présentent un retard mental peut-être qu'un dépistage précoce pour une prise en charge plus adaptée permettrait d'améliorer leur devenir social.

- BIBLIOGRAPHIE -

Syndrome de West : Bibliographie

1. West WJ. On a peculiar form of infantile convulsions. *Lancet* 1841 ; **1**: 724-5.
2. Lux AL. West & son: the origins of West syndrome. *Brain Dev* 2001 ; **23**: 443-6.
3. Gibbs FA, Gibbs EL. *Epilepsy, Atlas of electroencephalography*, 2. Cambridge, MA: Addison- WESLEY, 1952.
4. Fukuyama Y. History of clinical identification of West syndrome--in quest after the classic. *Brain Dev* 2001; **23**: 779-87.
5. Newnham W. History of four cases of eclampsia nutans, or the salaam convulsions of infancy, with suggestions as to its origin and future treatment. *British Record of obstetrical medicine*, WI, Manchester 1849: 1-29
6. Jacquet. Le tic de Salaam. *Thèse de Paris* 1903.
7. Gastaut H, Roger A. Electroencephalographic studies in convulsions in children. *Pédiatrie* 1953; **8**: 603-14.
8. Druckman R, Chao D. Massive spasms in infancy and childhood. *Epilepsia* 1955; **4**: 61-72.
9. Gastaut H, Soulayrol R, Roger J, Pinsard N. L'encéphalopathie myocloniques infantile avec hypersynergie (syndrome de West), *Masson*, Paris 1964.
10. Lombroso CT. A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations. *Epilepsia* 1983; **24**: 135-58.
11. Trevathan E, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M. The descriptive epidemiology of infantile spasms among Atlanta children. *Epilepsia* 1999; **40**: 748-51.
12. Ferraz FG, Dubois B, Lebecq MF, Fontaine G. West's syndrome. A clinical, therapeutic and prognostic study. A propos of 66 cases. *Arch Fr Pediatr*. 1986 ; **43**: 321-6.
13. Luthvigsson P, Olafsson E, Sigurthardottir S, Hauser WA. Epidemiologic features of infantile spasms in Iceland. *Epilepsia* 1994; **35**: 802-5.
14. Sidenvall R, Eeg-Olofsson O. Epidemiology of infantile spasms in Sweden. *Epilepsia* 1995; **36**: 572-4.
15. Riikonen R. Epidemiological data of West syndrome in Finland. *Brain Dev* 2001; **23**: 539-41.
16. Wong V. West syndrome--The University of Hong Kong experience (1970-2000). *Brain Dev* 2001; **23**: 609-15.
17. Young C; Taiwan Child Neurology Society. National survey of West syndrome in Taiwan. *Brain Dev* 2001; **23**: 570-4.
18. Matsuo A, Matsuzaka T, Tsuru A, Moriuchi H, Nakashita Y, Tanaka S, Baba C, Tomimasu K. Epidemiological and clinical studies of West syndrome in Nagasaki Prefecture, Japan. *Brain Dev* 2001 ; **23**: 575-9.

Syndrome de West : Bibliographie

19. Oka E, Murakami N, Ohmori I, Ogino T. A population-based neuroepidemiological survey of West syndrome in Okayama Prefecture, Japan. *Brain Dev* 2001 ; **23**: 580-3.
20. Lee WL, Ong HT. Epidemiology of West syndrome in Singapore. *Brain Dev* 2001; **23**: 584-5.
21. Huttenlocher PR, de Courten C. The development of synapses in striate cortex of man. *Hum Neurobiol.* 1987; **6**:1-9.
22. Frost JD Jr, Hrachovy RA. Pathogenesis of infantile spasms: a model based on developmental desynchronization. *J Clin Neurophysiol.* 2005; **22**: 25-36.
23. Kohyama J. Polysomnographical assessment of the pathophysiology of West syndrome. *Brain Dev.* 2001; **23**: 523-7.
24. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P. Sleep characteristics in infantile spasms. *Neurology.* 1981 ; **31**: 688-93.
25. Plouin P, Jalin C, Dulac O, Chiron C. Ambulatory 24-hour EEG recording in epileptic infantile spasms. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin.* 1987 ; **17**: 309-18.
26. Kohyama J. REM sleep atonia: responsible brain regions, quantification, and clinical implication. *Brain Dev.* 2000; **22** Suppl 1:S136-42.
27. Kohyama J. Sleep as a window on the developing brain. *Curr Probl Pediatr.* 1998 ;**28**:69-92.
28. Maquet P, Peters J, Aerts J, Delfiore G, Degueldre C, Luxen A, Franck G. Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature.* 1996 ;**383**:163-6.
29. Braun AR, Balkin TJ, Wesenten NJ, Carson RE, Varga M, Baldwin P, Selbie S, Belenky G, Herscovitch P. Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. An H2(15)O PET study. *Brain.* 1997 ;**120**:1173-97.
30. Hobson JA, Stickgold R, Pace-Schott EF. The neuropsychology of REM sleep dreaming *Neuroreport.* 1998 ;**9**:R1-14..
31. 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; **34**: 701-6.
32. Juhasz C, Chugani HT, Muzik O, Chugani DC. Neuroradiological assessment of brain structure and function and its implication in the pathogenesis of West syndrome. *Brain Dev.* 2001; **23**: 88-95.
33. Chiron C. L'imagerie fonctionnelle chez l'enfant. *Rev neurol* 2004 ; **5S**131-137.

34. Cortical hypometabolism and delayed myelination in West syndrome. *Epilepsia*. 1996; **37**: 1180-4.
35. Chugani HT, Phelps ME, Mazziotta JC. Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann Neurol*. 1987 ;**22**:487-97.
36. Chugani HT. Pathophysiology of infantile spasms. *Adv Exp Med Biol*. 2002; 497:111-21.
37. Chugani DC, Chugani HT, Muzik O, Shah JR, Shah AK, Canady A, Mangner TJ, Chakraborty PK. Imaging epileptogenic tubers in children with tuberous sclerosis complex using alpha-[¹¹C]methyl-L-tryptophan positron emission tomography. *Ann Neurol*. 1998 ;**44**:858-66.
38. Chiron C, Vera P, Kaminska A, Cieuta C, Hollo A, Ville D, Gardin I, Stievenart JL, Dulac O. SPECT ictal chez l'enfant épileptique. *Rev Neurol* 1999 477-481.
39. Chiron C, Dulac O, Bulteau C, Nuttin C, Depas G, Raynaud C, Syrota A.. Study of regional cerebral blood flow in West syndrome. *Epilepsia*. 1993; **34**: 707-15.
40. Chiron C, Raynaud C, Maziere B, Zilbovicius M, Laflamme L, Masure MC, Dulac O, Bourguignon M, Syrota Changes in regional cerebral blood flow during brain maturation in children and adolescents. *A J Nucl Med*. 1992 ;**33**:696-703.
41. Silverstein F, Johnston MV. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in patients with infantile spasms. *Neurology*. 1984 ;**34**:102-5.
42. Yamamoto H. Studies on CSF tryptophan metabolism in infantile spasms. *Pediatr Neurol*. 1991;**7**:411-4.
43. Ito M, Mikawa H, Taniguchi T. Cerebrospinal fluid GABA levels in children with infantile spasms. *Neurology*. 1984 ;**34**:235-8.
44. Pranzatelli MR Putative neurotransmitter abnormalities in infantile spasms: cerebrospinal fluid neurochemistry and drug effects. *J Child Neurol*. 1994 ;**9**:119-29.
45. Satoh J, Mizutani T, Morimatsu Y. Neuropathology of the brainstem in age-dependent epileptic encephalopathy--especially of cases with infantile spasms. *Brain Dev*. 1986;**8**: 443-9.
46. Hayashi M. Neuropathology of the limbic system and brainstem in West syndrome. *Brain Dev*. 2001 Nov; **23**: 516-22.
47. Silverstein F, Johnston MV. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in patients with infantile spasms. *Neurology*. 1984 ;**34**:102-5.
48. Coleman M Infantile spasms associated with 5-hydroxytryptophan administration in patients with Down's syndrome. *Neurology*. 1971;**21**:911-9.

49. Yamamoto H, Shindo I, Egawa B, Horiguchi K. Kynurenic acid is decreased in cerebrospinal fluid of patients with infantile spasms. *Pediatr Neurol.* 1994; **10**: 9-12.
50. Langlais PJ, Wardlow ML, Yamamoto H. Changes in CSF neurotransmitters in infantile spasms. *Pediatr Neurol.* 1991; **7**: 440-5.
51. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Glaze DG. Treatment of infantile spasms with tetrabenazine. *Epilepsia.* 1988;**29**:561-3.
52. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Glaze DG, Rose D. Treatment of infantile spasms with methysergide and alpha-methylparatyrosine. *Epilepsia.* 1989; **30**: 607-10.
53. Baram TZ, Mitchell WG, Hanson RA, Snead OC 3rd, Horton EJ. Cerebrospinal fluid corticotropin and cortisol are reduced in infantile spasms. *Pediatr Neurol.* 1995 ; **13**: 108-10.
54. Baram TZ. Pathophysiology of massive infantile spasms: perspective on the putative role of the brain adrenal axis. *Ann Neurol.* 1993 ; **33**: 231-6.
55. Baram TZ, Mitchell WG, Snead OC 3rd, Horton EJ, Saito M. Brain-adrenal axis hormones are altered in the CSF of infants with massive infantile spasms. *Neurology.* 1992 ; **42**:1171-5.
56. Brunson KL, Eghbal-Ahmadi M, Baram TZ. How do the many etiologies of West syndrome lead to excitability and seizures? The corticotropin releasing hormone excess hypothesis. *Brain Dev.* 2001; **23**: 533-8.
57. Liu ZS, Wang QW, Wang FL, Yang LZ. Serum cytokine levels are altered in patients with West syndrome. *Brain Dev.* 2001; **23**: 548-51.
58. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Pollack MS, Glaze DG. Serologic HLA typing in infantile spasms. *Epilepsia.* 1988 ; **29**: 817-9.
59. Kellaway P, Frost JD, Hrachovy RA. Infantile spasms Raven Press 1983;115-36
60. Hrachovy RA, Frost JD Jr. Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (infantile spasms/West syndrome). *J Clin Neurophysiol* 2003 ; **20**: 408-25.
61. Hrachovy RA, Frost JD. Infantile spasms: a disorder of the developing nervous system. The Johns Hopkins University Press, 1989: 131-47
62. Dulac O, Chiron C, Robain O, Plouin P, Jambaque I I, Pinard JM. Infantile spasms: a pathophysiological hypothesis. *Semin Pediatr Neurol.*1994; **1**: 83-9.
63. Carrazana EJ, Lombroso CT, Mikati M, Helmers S, Holmes GL. Facilitation of infantile spasms by partial seizures. *Epilepsia.* 1993; **34**: 97-109.
64. Dulac O. What is West syndrome? *Brain Dev.* 2001; **23**: 447-52.
65. Pinard JM, Delalande O, Plouin P, Dulac O. Callosotomy in West syndrome suggests a cortical origin of hypsarrhythmia. *Epilepsia.* 1993; **34**: 780-7.

66. Fukuyama Y. A special note on terminology of West syndrome and infantile spasms. *Brain Dev.* 2001; **23**: 442.
67. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 1989; **30**: 389-99.
68. Workshop on Infantile spasms. *Epilepsia* 1992; **33**: 195
69. Kellaway P, Hrachovy RA, Frost JD Jr, Zion T. Precise characterization and quantification of infantile spasms. *Ann Neurol* 1979 ; **6**: 214-8.
70. Fusco L, Vigeveno F. Ictal clinical electroencephalographic findings of spasms in West syndrome. *Epilepsia* 1993 ; **34**: 671-8.
71. Watanabe K, Negoro T, Okumura A. Symptomatology of infantile spasms. *Brain Dev* 2001; **23**: 453-66.
72. Hrachovy RA. West's syndrome (infantile spasms). Clinical description and diagnosis. *Adv Exp Med Biol* 2002; **497**: 33-50.
73. Haga Y, Watanabe K, Negoro T, Aso K, Kasai K, Ohki T, Natume J. Ictal electroencephalographic findings of spasms in West syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1995; **49**: S233-4.
74. Fusco L, Vigeveno F. Ictal clinical electroencephalographic findings of spasms in West syndrome. *Epilepsia.* 1993; **34**: 671-8.
75. Jeavons PM. The electro-encephalogram in blind children. *Br J Ophthalmol.* 1964; **48**: 83-101.
76. Plouin P, Dulac O, Jalin C, Chiron C. Twenty-four-hour ambulatory EEG monitoring in infantile spasms. *Epilepsia* 1993; **34**: 686-91.
77. Trojaborg W, Plum P. Treatment of "hypsarrhythmia" with ACTH. *Acta Paediatr.* 1960; **49**: 572-82.
78. Jeavons PM, Bower BD, Dimitrakoudi M. Long-term prognosis of 150 cases of "West syndrome". *Epilepsia.* 1973 ;**14**:153-64.
79. Cowan LD, Hudson LS. The epidemiology and natural history of infantile spasms. *J Child Neurol.* 1991 ;**6**:355-64.
80. Gaily EK, Shewmon DA, Chugani HT, Curran JG. Asymmetric and asynchronous infantile spasms. *Epilepsia.* 1995; **36**: 873-82.
81. Yamamoto N, Watanabe K, Negoro T, Furune S, Takahashi I, Nomura K, Matsumoto A. Partial seizures evolving to infantile spasms. *Epilepsia.* 1988; **29**: 34-40.

82. Donat JF, Wright FS. Simultaneous infantile spasms and partial seizures. *J Child Neurol.* 1991; **6**: 246-50.
83. Ohtsuka Y, Murashima I, Asano T, Oka E, Ohtahara S. Partial seizures in West syndrome. *Epilepsia.* 1996; **37**: 1060-7.
84. Panzica F, Franceschetti S, Binelli S, Canafoglia L, Granata T, Avanzini G. Spectral properties of EEG fast activity ictal discharges associated with infantile spasms. *Clin Neurophysiol.* 1999; **110**: 593-603.
85. Gastaud H, Roger H, Ouhachi S. Sémiologie électrographique. *Electroencéphalographie et neurophysiologie clinique.* Paris : Masson 1964 : 65-93
86. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P. Hypsarrhythmia: variations on the theme. *Epilepsia* 1984 ; **25**: 317-25.
- D24. Alva-Moncayo E, Diaz-Leal MC, Olmos-Garcia De Alba G. Electroencephalographic discoveries in children with infantile massive spasms in Mexico
Rev Neurol. 2002; **34**: 928-32.
87. Kramer U, Sue WC, Mikati MA. Hypsarrhythmia: frequency of variant patterns and correlation with etiology and outcome. *Neurology* 1997; **48**: 197-203.
88. Watanabe K, Negoro T, Aso K, Matsumoto A. Reappraisal of interictal electroencephalograms in infantile spasms. *Epilepsia* 1993; **34**: 679-85.
89. Hrachovy RA, Frost JD Jr. Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (infantile spasms/West syndrome). *J Clin Neurophysiol.* 2003; **20**: 408-25.
90. Drury I, Beydoun A, Garofalo EA, Henry TR. Asymmetric hypsarrhythmia: clinical electroencephalographic and radiological findings. *Epilepsia.* 1995; **36**: 41-7.
91. Donat JF, Wright FS. Clinical imitators of infantile spasms. *J Child Neurol.* 1992; **7**: 395-9.
92. Haginoya K, Kon K, Yokoyama H, Tanaka S, Kato R, Munakata M, Yagi T, Takayanagi N, Yoshihara Y, Nagai M, Yamazaki T, Maruoka S, Iinuma K. The perfusion defect seen with SPECT in West syndrome is not correlated with seizure prognosis or developmental outcome. *Brain Dev.* 2000; **22**: 16-23.
93. Haginoya K, Kon K, Takayanagi M, Yoshihara Y, Kato R, Tanaka S, Yokoyama H, Munakata M, Nagai M, Maruoka S, Yamazaki T, Abe Y, Iinuma K. Heterogeneity of ictal SPECT findings in nine cases of West syndrome. *Epilepsia.* 1998;**39** Suppl 5:26-9.
94. Sztrika L, al Suhaili AR, Prais V. Cortical hypoperfusion in symptomatic West syndrome. A SPECT study. *Eur J Radiol.* 1997 Jul; **25**: 20-50.

Syndrome de West : Bibliographie

95. Muroi J, Okuno T, Kuno C, Yorifuji T, Shimizu K, Matsumura M, Takahashi Y, Okuno T, Matsuo M. An MRI study of the myelination pattern in West syndrome. *Brain Dev.* 1996; **18**: 179-84.
96. Natsume J, Watanabe K, Maeda N, Kasai K, Negoro T, Aso K, Nakashima S, Tadokoro M. Cortical hypometabolism and delayed myelination in West syndrome. *Epilepsia.* 1996 ;**37**:1180-4.
97. Saltik S, Kocer N, Dervent A. Magnetic resonance imaging findings in infantile spasms: etiologic and pathophysiologic aspects. *J Child Neurol.* 2003; **18**: 241-6.
98. Shah NS, Mitchell WG, Boles RG. Mitochondrial disorders: a potentially under-recognized etiology of infantile spasms. *J Child Neurol.* 2002; **17**: 369-72.
99. Chugani HT, Conti JR. Etiologic classification of infantile spasms in 140 cases: role of positron emission tomography *J Child Neurol.* 1996 ; **11**: 44-8..
100. Watanabe K West syndrome: etiological and prognostic aspects. *Brain Dev.* 1998 ; **20**:1-8.
101. Ohtahara S, Ohtsuka Y, Yamatogi Y, Oka E, Yoshinaga H, Sato M. Prenatal etiologies of West syndrome. *Epilepsia.* 1993; **34**: 716-22.
102. Miyama S, Goto T. Leptomeningeal angiomatosis with infantile spasms. *Pediatr Neurol.* 2004; **31**: 353-6.
103. Incorpora G, Pavone P, Platania N, Trifiletti RR, Parano E. Vein of Galen malformation and infantile spasms. *J Child Neurol.* 1999; **14**: 196-8.
104. Nieto-Barrera M, Rodriguez-Criado G, Carballo M. Corpus callosum agenesis and epileptic seizures. *Rev Neurol.* 1999; **28** Suppl 1: S6-13.
105. Dulac O, Pinard JM, Plouin P. Infantile spasms associated with cortical dysplasia and tuberous sclerosis. In:Guerrini R, Andermann F, Canapicchi R, RogerJ.Dysplasia of cortex and epilepsy. Philadelphia, PA: *Lippincott-Raven*, 1996: 217-225.
106. Koo B, Hwang P. Localization of focal cortical lesions influences age of onset of infantile spasms. *Epilepsia.* 1996 ; **37**:1068-71.
107. Guerrini R. Genetic malformations of the cerebral cortex and epilepsy. *Epilepsia.* 2005; **46** Suppl 1: 32-7.
108. Aicardi J. Aicardi syndrome. *Brain Dev.* 2005; **27**: 164-71.
- 109 Menezes AV, MacGregor DL, Buncic JR. Aicardi syndrome: natural history and possible predictors of severity. *Pediatr Neurol.* 1994; **11**: 313-8.
110. Chevrier JJ, Aicardi J. The Aicardi syndrome. In Peldey TA, Meldrum BS, editors. Recent advances in epilepsy, vol 3. New York: Churchill-Livingstone1986. p 189-210

Syndrome de West : Bibliographie

111. Curatolo P, Seri S, Verdecchia M, Bombardieri R. Infantile spasms in tuberous sclerosis complex. *Brain Dev.* 2001 ; **23**: 502-7.
112. Motte J, Billard C, Fejerman N, Sfaello Z, Arroyo H, Dulac O. Neurofibromatosis type one and West syndrome: a relatively benign association. *Epilepsia.* 1993; **34**: 723-6.
113. Kubo T, Kakinuma H, Nakamura T, Kitatani M, Ozaki M, Takahashi H. Infantile spasms in a patient with partial duplication of chromosome 2p. *Clin Genet.* 1999; **56**: 93-4.
114. Cabrera JC, Marti M, Toledo L, Gine R, Vazquez C. West's syndrome associated with inversion duplication of chromosome 15. *Rev Neurol.* 1998; **26**: 77-9.
115. Vaquerizo J, Gomez Martin H, Galan E, Cardesa JJ. Infantile spasms in a patient with 18p monosomy. *Rev Neurol.* 1995; **23**: 453-4.
116. Venta-Sobero JA, Porrás-Kattz E, Gutierrez-Moctezuma J. West syndrome as an epileptic presentation in Menkes' disease. Two cases report. *Rev Neurol.* 2004; **39**: 133-6.
117. Goldberg-Stern H, Strawsburg RH, Patterson B, Hickey F, Bare M, Gadoth N, Degrauw TJ. Seizure frequency and characteristics in children with Down syndrome. *Brain Dev.* 2001 ; **23**: 375-8.
118. Silva ML, Cieuta C, Guerrini R, Plouin P, Livet MO, Dulac O. Early clinical and EEG features of infantile spasms in Down syndrome. *Epilepsia.* 1996 ; **37**:977-82.
119. Hirose S, Mitsudome A. X-linked mental retardation and epilepsy: pathogenetic significance of ARX mutations. *Brain Dev.* 2003; **25**: 161-5.
120. Stromme P, Mangelsdorf ME, Scheffer IE, Geetz J. Infantile spasms, dystonia, and other X-linked phenotypes caused by mutations in Aristaless related homeobox gene, ARX. *Brain Dev.* 2002; **24**: 266-8.
121. Sugai K, Fukuyama Y, Yasuda K, Fujimoto S, Ohtsu M, Ohta H, Ogawa A, Hamano S, Hirano S, Yoshioka H, Ishikawa A, Seki T, Itokazu N, Tawa R. Clinical and pedigree study on familial cases of West syndrome in Japan. *Brain Dev.* 2001; **23**: 558-64.
122. Harden CL, Tuchman AJ, Daras M. Infantile spasms in COFS syndrome. *Pediatr Neurol.* 1991; **7**: 302-4.
123. Roccella M, Parisi L. The Smith-Magenis syndrome: a new case with infant spasms. *Minerva Pediatr.* 1999 ; **51**: 65-71.
124. Tsao CY, Westman JA. Infantile spasms in two children with Williams syndrome. *Am J Med Genet.* 1997; **71**: 54-6.
125. Riikonen R. The PEHO syndrome. *Brain Dev.* 2001; **23**: 765-9.

126. Aldamiz-Echevarria Azuar L, Prats Vinas JM, Sanjurjo Crespo P, Prieto Perera JA, Labayru Echeverria MT. Infantile spasms as the first manifestation of propionic acidemia. *An Pediatr (Barc)*. 2005 ; **63**: 548-50.
127. Zhongshu Z, Weiming Y, Yukio F, Cheng-LNing Z, Zhixing W. Clinical analysis of West syndrome associated with phenylketonuria. *Brain Dev*. 2001; **23**: 552-7.
128. Blanco-Barca O, Pintos-Martinez E, Alonso-Martin A, Escribano-Rey MD, Campos-Gonzalez Y, Arenas-Barbero J, Eiris-Punal J, Castro-Gago M. Mitochondrial encephalomyopathies and West's syndrome: a frequently underdiagnosed association *Rev Neurol*. 2004; **39**: 618-23.
129. Naito E, Ito M, Yokota I, Saijo T, Chen S, Maehara M, Kuroda Y. Concomitant administration of sodium dichloroacetate and thiamine in west syndrome caused by thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *J Neurol Sci*. 1999 1; **171**: 56-9
130. Cusmai R, Ricci S, Pinard JM, Plouin P, Fariello G, Dulac O. West syndrome due to perinatal insults. *Epilepsia*. 1993; **34**: 738-42.
131. Pedespan JM, Fontan D, Perel Y, Guerin J, Guillard JM. Infantile spasms associated with a brain tumor. *Arch Fr Pediatr*. 1992; **49**: 887-9.
132. Bachman DS. Spontaneous remission of infantile spasms with hypsarhythmia. *Arch Neurol*. 1981; **38**: 785.
133. Hrachovy RA, Glaze DG, Frost JD Jr. A retrospective study of spontaneous remission and long-term outcome in patients with infantile spasms. *Epilepsia*. 1991; **32**: 212-4.
134. Farwell J, Milstein J, Opheim K, Smith E, Glass S. Adrenocorticotrophic hormone controls infantile spasms independently of cortisol stimulation. *Epilepsia*. 1984; **25**: 605-8.
135. Ito M. Extremely low-dose ACTH therapy for West syndrome in Japan. *Brain Dev*. 2001; **23**: 635-41.
136. Singer WD, Rabe EF, Haller JS. The effect of ACTH therapy upon infantile spasms. *J Pediatr*. 1980; **96**:485-9.
137. Riikonen R. A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms. *Neuropediatrics*. 1982 ; **13**:14-23.
138. Snead OC 3rd, Benton JW, Myers GJ. ACTH and prednisone in childhood seizure disorders. *Neurology*. 1983;**33**: 966-70.
139. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Glaze DG. High-dose, long-duration versus low-dose, short-duration corticotropin therapy for infantile spasms. *J Pediatr*. 1994 ; **124**: 803-6.
140. Kurokawa T, Goya N, Fukuyama Y, Suzuki M, Seki T, Ohtahara S. West syndrome and Lennox-Gastaut syndrome: a survey of natural history. *Pediatrics*. 1980 ; **65**: 81-8.

141. Matsumoto A, Watanabe K, Negoro T, Sugiura M, Iwase K, Hara K, Miyazaki S. Infantile spasms: etiological factors, clinical aspects, and long term prognosis in 200 cases. *Eur J Pediatr.* 1981; **135**: 239-44.
142. Ito M, Aiba H, Hashimoto K, Kuroki S, Tomiwa K, Okuno T. Low dose ACTH therapy for West syndrome: initial effects and long-term outcome. *Neurology* in press
143. Heiskala H, Riikonen R, Santavuori P, Simell O, Airaksinen E, Nuutila A, Perheentupa. West syndrome: individualized ACTH therapy. *J. Brain Dev.* 1996; **18**: 456-60.
144. Riikonen RS. Steroids or vigabatrin in the treatment of infantile spasms? *Pediatr Neurol.* 2000 ; **23**: 403-8.
145. Sorel L. Apropos of 196 cases of infantile myoclonic encephalopathy with hypsarrythmia. Treatment with purified ACTH. Hazards of synthetic ACTH. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin.* 1971 ;**1**:112-3.
146. Kondo Y, Okumura A, Watanabe K, Negoro T, Kato T, Kubota T, Hiroko K. Comparison of two low dose ACTH therapies for West syndrome: their efficacy and side effect. *Brain Dev.* 2005; **27**: 326-30.
147. Konishi Y, Hayakawa K, Kuriyama M, Saito M, Fujii Y, Sudo M. Effects of ACTH on brain midline structures in infants with infantile spasms. *Pediatr Neurol.* 1995; **13**: 134-6.
148. Siemes H, Spohr HL, Michael T, Nau H. Therapy of infantile spasms with valproate: results of a prospective study. *Epilepsia.* 1988; **29**: 553-60.
149. Yanagaki S, Oguni H, Hayashi K, Imai K, Funatuka M, Tanaka T, Yanagaki M, Osawa M. A comparative study of high-dose and low-dose ACTH therapy for West syndrome. *Brain Dev.* 1999; **21**: 461-7.
150. Hamano S, Yamashita S, Tanaka M, Yoshinari S, Minamitani M, Eto Y. Therapeutic efficacy and adverse effects of adrenocorticotrophic hormone therapy in west syndrome: differences in dosage of adrenocorticotrophic hormone, onset of age, and cause. *J Pediatr.* 2006; **148**: 485-8.
151. Vigeveno F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia.* 1997; **38**: 1270-4.
152. Riikonen R. Infantile spasms: therapy and outcome. *J Child Neurol.* 2004 ; **19**: 401-4.
153. Riikonen R. ACTH therapy of West syndrome: Finnish views. *Brain Dev.* 2001; **23**: 642-6.
154. Baram TZ, Mitchell WG, Tournay A, Snead OC, Hanson RA, Horton EJ. High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: a prospective, randomized, blinded study. *Pediatrics.* 1996; **97**: 375-9.

155. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P, Zion TE. Double-blind study of ACTH vs prednisone therapy in infantile spasms. *J Pediatr.* 1983 ; **103**: 641-5.
156. Haas-Lude K, Wolff M, Riethmuller J, Niemann G, Krageloh-Mann I. Acute encephalopathy associated with vigabatrin in a six-month-old girl. *Epilepsia.* 2000; **41**: 628-30.
157. Curatolo P, Verdecchia M, Bombardieri R. Vigabatrin for tuberous sclerosis complex. *Brain Dev.* 2001; **23**: 649-53.
158. Aicardi J, Mumford JP, Dumas C, Wood S. Vigabatrin as initial therapy for infantile spasms: a European retrospective survey. Sabril IS Investigator and Peer Review Groups. *Epilepsia.* 1996; **37**: 638-42.
159. French JA. Vigabatrin. *Epilepsia.* 1999; **40** Suppl 5:S11-6.
160. Koo B. Vigabatrin in the treatment of infantile spasms. *Pediatr Neurol.* 1999;**20**: 106-10.
161. Mitchell WG, Shah NS. Vigabatrin for infantile spasms. *Pediatr Neurol.* 2002; **27**: 161-4.
162. Hancock E, Osborne JP. Vigabatrin in the treatment of infantile spasms in tuberous sclerosis: literature review. *J Child Neurol.* 1999; **14**: 71-4.
163. Chiron C, Dumas C, Jambaque I, Mumford J, Dulac O. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Res.* 1997; **26**: 389-95.
164. Pietz J, Benninger C, Schafer H, Sontheimer D, Mittermaier G, Rating D. Treatment of infantile spasms with high-dosage vitamin B6. *Epilepsia.* 1993; **34**: 757-63.
165. Toribe Y. High-dose vitamin B(6) treatment in West syndrome. *Brain Dev.* 2001; **23**: 654-7.
166. Ohtsuka Y, Matsuda M, Ogino T, Kobayashi K, Ohtahara S. Treatment of the West syndrome with high-dose pyridoxal phosphate. *Brain Dev.* 1987;**9**:418-21.
167. Yoshida R. High dose pyridoxal phosphate therapy for West syndrome: clinical study of 59 patients with special attention to side effects. *Tokyo Joshi Ikadaigaku Zasshi* 1993; **63**: 1156-1184
168. Suzuki Y, Kita T, Mano T, Arai H, Matsuoka T, Kodaka R, Imai K, Nagai T, Okada S. Outcome of initial treatment with high-dose vitamin B6, valproate sodium or clonazepam in West syndrome. *No To Hattatsu.* 1996 ;**28**:398-402.

169. Toribe Y. An evaluation on efficacy and side effects of the massive B6 therapy against West syndrome. Japan Epilepsy Society, Tokyo. 2000 p99.
170. Scholl J, Benninger C, Ebinger F. Treatment of infantile spasms with high-dose B6: the Heidelberg experience 1989-1999. *Neuropediatrics* 2000; **31**: A3-A4
171. Takuma Y. ACTH therapy for infantile spasms: a combination therapy with high-dose pyridoxal phosphate and low-dose ACTH. *Epilepsia*. 1998; **39** Suppl 5: 42-5.
172. Takeuchi Y, Tominaga M, Mitsufuji N, Yamazoe I, Kawase S, Nishimura A, Matsuo S, Sawada T Thyrotropin-releasing hormone in treatment of intractable epilepsy: neurochemical analysis of CSF monoamine metabolites. *Pediatr Neurol*. 1995; **12**: 139-45.
173. Matsumoto A, Kumagai T, Takeuchi T, Miyazaki S, Watanabe K. Clinical effects of thyrotropin-releasing hormone for severe epilepsy in childhood: a comparative study with ACTH therapy. *Epilepsia*. 1987; **28**: 49-55.
174. Farrell K. Benzodiazepines in the treatment of children with epilepsy. *Epilepsia*. 1986; **27** Suppl 1:S45-52.
175. Ohtsuka Y, Amano R, Mizukawa M, Oka E, Ohtahara S. Treatment of intractable childhood epilepsy with high-dose valproate. *Epilepsia*. 1992; **33**: 158-64.
176. Pavone L, Incorpora G, La Rosa M, Li Volti S, Mollica F. Treatment of infantile spasms with sodium dipropylacetic acid. *Dev Med Child Neurol*. 1981; **23**: 454-61.
177. Bachman DS. Use of valproic acid in treatment of infantile spasms. *Arch Neurol*. 1982; **39**: 49-52.
178. Echenne B, Dulac O, Parayre-Chanez MJ, Chiron C, Taillebois L, Cognot C, Andary M, Clot J, Baldy-Moulinier M. Treatment of infantile spasms with intravenous gamma-globulins. *Brain Dev*. 1991; **13**: 313-9.
179. Cianchetti C, Pruna D, Coppola G, Pascotto A. Low-dose lamotrigine in West syndrome. *Epilepsy Res*. 2002; **51**: 199-200.
180. Eun SH, Kang HC, Kim DW, Kim HD. Ketogenic diet for treatment of infantile spasms. *Brain Dev*. 2006 ; **28**: 566-71.
181. Glauser TA, Clark PO, Strawsburg R. A pilot study of topiramate in the treatment of infantile spasms. *Epilepsia*. 1998 ; **39**: 1324-8.
182. Glauser TA, Clark PO, McGee K. Long-term response to topiramate in patients with West syndrome. *Epilepsia*. 2000; **41** Suppl 1: S91-4.
183. Suzuki Y. Zonisamide in West syndrome. *Brain Dev*. 2001 ; **23**: 658-61.
184. Yanai S, Hanai T, Narazaki O. Treatment of infantile spasms with zonisamide. *Brain Dev*. 1999 ; **21**: 157-61.

Syndrome de West : Bibliographie

185. Suzuki Y, Nagai T, Ono J, Imai K, Otani K, Tagawa T, Abe J, Shiomi M, Okada S. Zonisamide monotherapy in newly diagnosed infantile spasms. *Epilepsia*. 1997; **38** : 1035-8.
186. Bahi Buisson N. Le régime cétoène: quelle utilité dans l'épilepsie de l'enfant ? *Neurologies* 2005 ; **8**:227-234
187. Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR, Vining EP, Freeman JM. Efficacy of the ketogenic diet for infantile spasms. *Pediatrics*. 2002 ; **109**: 780-3.
188. Shields WD, Shewmon DA, Peacock WJ, LoPresti CM, Nakagawa JA, Yudovin S. Surgery for the treatment of medically intractable infantile spasms: a cautionary case. *Epilepsia*. 1999 ; **40**: 1305-8.
189. Kang HC, Jung da E, Kim KM, Hwang YS, Park SK, Ko TS. Surgical treatment of two patients with infantile spasms in early infancy. *Brain Dev*. 2006 ; **28**: 453-7.
190. Hoffman HJ. Surgery for West's syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2002;497: 57-9.
191. Asano E, Chugani DC, Juhasz C, Muzik O, Chugani HT. Surgical treatment of West syndrome. *Brain Dev*. 2001 ; **23**: 668-76.
192. Kaminska A. Chirurgie de l'épilepsie chez l'enfant: critères d'éligibilité. Revue de la littérature. *Rev Neurol* 2004 ; **160** : 5S220-5S231
193. Chugani HT, Shields WD, Shewmon DA, Olson DM, Phelps ME, Peacock WJ. Infantile spasms: I. PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment. *Ann Neurol*. 1990 ; **27**: 406-13.
194. Riikonen R. Long-term outcome of West syndrome: a study of adults with a history of infantile spasms. *Epilepsia*. 1996; **37**: 367-72.
195. Riikonen R. Long-term outcome of patients with West syndrome. *Brain Dev*. 2001 ; **23**:683-7.
196. Talwar D, Baldwin MA, Hutzler R, Griesemer DA. Epileptic spasms in older children: persistence beyond infancy. *Epilepsia*. 1995; **36**:151-5.
197. Camfield P, Camfield C, Lortie A, Darwish H. Infantile spasms in remission may reemerge as intractable epileptic spasms. *Epilepsia*. 2003; **44**:1592-5.
198. Koo B, Hwang PA, Logan WJ. Infantile spasms: outcome and prognostic factors of cryptogenic and symptomatic groups. *Neurology*. 1993 ; **43**: 2322-7.
199. Rantala H, Putkonen T. Occurrence, outcome, and prognostic factors of infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 1999 ; **40**:286-9.
200. Besag FM. Behavioral aspects of pediatric epilepsy syndromes. *Epilepsy Behav*. 2004 ; **5** Suppl 1:S3-13.

201. Tuchman RF, Rapin I, Shinnar S. Autistic and dysphasic children. II: Epilepsy. *Pediatrics*. 1991; **88**:1219-25.
202. Chugani HT, Da Silva E, Chugani DC Ann. Infantile spasms: III. Prognostic implications of bitemporal hypometabolism on positron emission tomography.. *Neurol*. 1996 ;**39**:643-9.
203. Bolton PF, Park RJ, Higgins JN, Griffiths PD, Pickles A. Neuro-epileptic determinants of autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Brain*. 2002 ;**125**:1247-55.
204. Asano E, Chugani DC, Muzik O, Behen M, Janisse J, Rothermel R, Mangner TJ, Chakraborty PK, Chugani HT. Autism in tuberous sclerosis complex is related to both cortical and subcortical dysfunction. *Neurology*. 2001;**57**:1269-77.
205. Hosoya M, Naito H, Nihei K. Neurological prognosis correlated with variations over time in the number of subependymal nodules in tuberous sclerosis. *Brain Dev*. 1999; **21**:544-7
206. Okumura A, Watanabe K, Negoro T, Aso K, Natsume J, Kubota T, Matsumoto A, Miura K, Furune J, Nomura K, Hayakawa F, Kato T. Evolutional changes and outcome of West syndrome: correlation with magnetic resonance imaging findings. *Epilepsia*. 1998;**39** Suppl 5:46-9.
207. Hamano S, Tanaka M, Mochizuki M, Sugiyama N, Eto Y. Long-term follow-up study of West syndrome: Differences of outcome among symptomatic etiologies. *J Pediatr*. 2003; **143**:231-5.
208. Fukushima K, Inoue Y, Fujiwara T, Yagi K. Long-term follow-up study of West syndrome associated with tuberous sclerosis. *Brain Dev*. 2001 ;**23**:698-704
209. Fukushima K, Inoue Y, Fujiwara T, Yagi K. Long-term course of West syndrome associated with tuberous sclerosis. *Epilepsia*. 1998;**39** Suppl 5:50-4.
210. Jambaque I, Cusmai R, Curatolo P, Cortesi F, Perrot C, Dulac O. Neuropsychological aspects of tuberous sclerosis in relation to epilepsy and MRI findings. *Dev Med Child Neurol*. 1991 ;**33**:698-705.
211. Goh S, Kwiatkowski DJ, Dorer DJ, Thiele EA. Infantile spasms and intellectual outcomes in children with tuberous sclerosis complex. *Neurology*. 2005 ;**65**:235-8.
212. Ohtsuka Y, Ohmori I, Oka E. Long-term follow-up of childhood epilepsy associated with tuberous sclerosis *Epilepsia*. 1998 ; **39**:1158-63.
213. Hunt A, Dennis J. Psychiatric disorder among children with tuberous sclerosis. *Dev Med Child Neurol*. 1987 ;**29**:190-8.

Syndrome de West : Bibliographie

214. Gillberg IC, Gillberg C, Ahlsen G. Autistic behaviour and attention deficits in tuberous sclerosis: a population-based study. *Dev Med Child Neurol.* 1994 ;**36**:50-6.
215. Gutierrez GC, Smalley SL, Tanguay PE. Autism in tuberous sclerosis complex. *J Autism Dev Disord.* 1998 ;**28**:97-103.
216. Haga Y, Watanabe K, Negoro T, Aso K, Kasai K, Ohki T, Natume J Do ictal, clinical, and electroencephalographic features predict outcome in West syndrome? *Pediatr Neurol.* 1995 ; **13**: 226-9.
217. Chugani HT, Da Silva E, Chugani DC. Infantile spasms: III. Prognostic implications of bitemporal hypometabolism on positron emission tomography. *Ann Neurol.* 1996 ;**39**:643-9.
218. Natsume J, Watanabe K, Maeda N, Negoro T, Aso K. Cerebral glucose metabolism in West syndrome: evaluation with a serial PET study. *No to Hattatsu* 1997; 29: S104
219. Kivity S, Lerman P, Ariel R, Danziger Y, Mimouni M, Shinnar S. Long-term cognitive outcomes of a cohort of children with cryptogenic infantile spasms treated with high-dose adrenocorticotrophic hormone. *Epilepsia.* 2004 ;**45**:255-62.
220. Eisermann MM, DeLaRaillere A, Dellatolas G, Tozzi E, Nabbout R, Dulac O, Chiron C Infantile spasms in Down syndrome--effects of delayed anticonvulsive treatment. *Epilepsy Res.* 2003; **55**:21-7.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 134
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Le syndrome de West à propos de 23 patients traités au CHRU de Limoges

RESUME :

Objectif : Réaliser une étude rétrospective concernant les enfants traités depuis dix ans pour un syndrome de West dans le service de Pédiatrie de l'Hôpital de Limoges afin de comparer nos résultats avec ceux de la littérature.

Patients et méthode : L'étude a porté sur 23 enfants à partir des données contenues dans leur dossier médical.

Les variables étudiées étaient les suivantes: les caractéristiques biographiques générales, les manifestations initiales de la maladie, les étiologies, les différents traitements administrés et leur efficacité ainsi que le devenir neurologique, cognitif et comportemental des enfants.

Résultats : L'incidence du syndrome de West en Limousin est de 0,3/1000 naissances. Le sexe ratio est de 1,3. L'âge de survenue de la maladie est compris entre 3 et 7 mois avec un pic à l'âge de 5 mois. La maladie se manifeste surtout par des spasmes en flexion et la quasi-totalité des enfants présentait une régression psychomotrice importante.

Concernant l'étiologie, la forme symptomatique du syndrome de West représente 70% des cas, dont 12% qui sont de cause génétique, 12% dus à une sclérose tubéreuse de Bourneville et 30% d'origine périnatale. La forme cryptogénique représente 30% des cas.

Le traitement le plus souvent utilisé en première intention était le Vigabatrin avec un taux de réponse de 46% ; l'association Vigabatrin-Hydrocortisone a été efficace dans 100% des cas.

Le taux de rechute était de 20% ; 40% des enfants ont présenté d'autres crises par la suite.

Le pronostic neurologique est sévère avec la présence de séquelles chez 60% des patients.

Le devenir cognitif est mauvais avec seulement 17% de patients «normaux ou sub-normaux ». Les troubles comportementaux sont aussi majeurs car 72% des enfants présentent des troubles autistiques plus ou moins marqués.

Conclusion : Nos résultats sont comparables à ceux de la littérature. Malgré des traitements efficaces, le pronostic de cette maladie reste sévère.

MOTS- CLES :

Epilepsie. Syndrome de West. Spasmes infantiles. Hypsarythmie. Pédiatrie

ADRESSE DE L'UFR

Faculté de médecine de l'Université de Limoges

2, rue du Docteur Marcland 87025 LIMOGES Cedex