

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي  
والبحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



جامعة أبو بكر بلقايد  
كلية الطب  
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR  
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

**La prise en charge thérapeutique du syndrome de West par les  
corticoïdes à l'EHS Tlemcen**

Présenté par :

*Sadaoui Imene et Benali Chahinez*

*Soutenu le 14/06/2018*

Le Jury

Président :

Pr. C.SMAHI

Professeur Chef service de néonatalogie

Membres :

Dr. S.GUENDOZ

Maitre assistante en Pharmacologie

Dr. M.BENMAZROUA

Maitre-assistant en Neurophysiologie

Encadreur :

Dr. A.KADDOUR

Maitre-assistant en Pédiatrie

﴿يَرْفَعِ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ وَاللَّهُ بِمَا تَعْمَلُونَ خَبِيرٌ﴾

المجادلة: 11

## Remerciements

*En préambule à ce mémoire nous remercions le bon Dieu qui nous a aidé et donné la patience, le courage et la force durant ces longues années d'études.*

*La construction de ce mémoire n'aurait été possible sans l'intervention de certaines Personnes qu'elles trouvent ici l'expression de nos plus sincères remerciements pour leurs précieux conseils.*

*Nous tenons à remercier chaleureusement notre encadreur le Docteur **KADDOUR.A Maître assistant en Pédiatrie** qui nous a permis de bénéficier de son encadrement durant lequel nous avons trouvé en lui une patience, une compréhension et un professionnalisme tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'il a bien voulu nous consacrer et sans qui, ce mémoire n'aurait jamais vu le jour. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.*

*Nos vifs remerciements vont également au président de jury le professeur **SMAHI.C Professeur Chef service de néonatalogie**, C'est un grand honneur pour nous de vous voir présider cette thèse, on tient à vous présenter nos plus profonds remerciements. Veuillez trouver dans ce travail, la reconnaissance et le témoignage de notre profond respect.*

***Docteur GUENDOZ.S Maître assistante en Pharmacologie** nous vous remercions d'avoir accepté de participer à notre jury de thèse, Nous sommes très touchés par votre disponibilité et par le réconfort que vous nous avez apporté lors de l'élaboration de ce travail. Vos qualités professionnelles et humaines nous servent d'exemple. Veuillez trouver ici, Docteur, l'expression de notre profonde gratitude.*

***Docteur BENMAZROUA.M Maître-assistant en neurophysiologie** nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

***Docteur KAHOUADJI.N Assistante en Pédiatrie**, nous sommes très touchées et reconnaissantes de la spontanéité et la gentillesse avec laquelle vous nous avez accepté de nous aider à réaliser ce travail....MERCI.*

***A tout le personnel du service de pédiatrie A de l'EHS TLEMCEM.***

***A toute personne qui de près ou de loin a contribué à la réalisation de ce travail.***

# Dédicaces

**Je dédie ce mémoire**

**A ma très chère maman**

*Pour tous ses sacrifices, son amour, sa tendresse, son soutien et ses prières tout au long de mes études, Que dieu te procure bonne santé et longue vie.*

**A l'Hadja ma tante Zoulikha**

*La femme la plus affectueuse et la plus douce au monde, l'ange le plus tendre qui a été toujours pour moi une source d'amour, de pitié et d'espoir.*

**À mon papa**

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour les sacrifices que tu as consenti pour mon instruction et mon bien être.*

**À mon fiancé qui a toujours été à mes côtés.**

**A l'âme de ma grandes Mères**

*J'aurais bien voulu passer ce moment important de ma vie en présence de ma grande mère, mais la nature en a décidé autrement. Cependant, je suis fort convaincu qu'elle jubile de joie avec moi là où elle est.*

**A mes très chers amies ZAHRA & CHAHINEZ & CHAIMAA**

*En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble. J'admire toujours votre gentillesse et votre humour. J'espère que notre amitié sera éternelle. Je vous aime mes sœurs.*

**A ma petite sœur RIHEM**

*Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.*

**À ma belle-mère, mes belles sœurs et à toute ma famille**

**À toutes mes amies et collègues**

**À tous les étudiants de la promotion 2017/2018**

*A tous ceux qui, par un mot, m'ont donné la force de continuer .....*

**SADAoui imene**

*Un grand merci à tous ceux qui m'entourent...*

*A mes très chers parents*

*Pour m'avoir encouragé et permis d'entreprendre cette formation. Sans eux, je n'en serais pas là. Vous êtes mon modèle, En ce jour, j'espère réaliser l'un de vos rêves.*

*A mon Papa, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir. Je vous dédie ce travail comme modeste témoignage de mon profond amour et de mon respect illimité.*

*A ma Maman, l'être le plus cher sur terre, à toi qui as sacrifié sa vie pour mon bonheur et mon bien être, à tes encouragements et tes prières qui m'ont toujours soutenu et guidé.*

*Puisse mon Dieu, le tout puissant, vous protège et vous accorde meilleure santé et longue vie.*

*A mon cher frère RIAD et ma petite LILIA, ma vie n'aura pas de sens sans vous, je vous aime fortement. Que Dieu vous garde mes chers et vous accorde tout le bonheur.*

*A mon amie et ma très chère sœur KHADIDJA, tu es une belle personne, que je suis fière de côtoyer. Puisse Dieu le tout puissant exhausser tous tes vœux inchaallah.*

*À mon cher binôme et mon amie IMENE, merci pour ton aide et soutien à toi et à ta maman RABIA, ma chère IKHA et ma belle RIHEM.*

*A mes adorables amies ROMAISSA, SOUAD, et WAFAA, vous étiez une source d'encouragement le long de mon cursus.*

*A ma GRANDE MERE.....je t'aime.*

*A mes ONCLES et mes TANTES et à toute ma famille.*

*A tous les êtres chers à mon cœur.*

**Chahinez**

# Table des matières

Remerciements .....	ii
Dédicaces .....	iii
Table des matières .....	v
Liste des tableaux .....	viii
Liste des figures.....	ix
Liste des abréviations .....	x
Introduction .....	1
Première partie Etude théorique .....	2
Chapitre I Généralités sur le syndrome .....	3
de West.....	3
I. Introduction .....	4
II. Syndrome de West : description de la pathologie .....	4
III. Historique .....	4
IV. Epidémiologie .....	5
IV.1. Fréquence de syndrome de West par rapport aux épilepsies de l'enfant .....	5
IV.2. Incidence .....	5
IV.3. Prévalence .....	5
IV.4. Sex-Ratio.....	5
IV.5. Age de début .....	6
IV.6. Mortalité.....	6
V. Physiopathologie .....	6
V.1. L'hypothèse de CRH / Stress.....	6
V.2. L'hypothèse de N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) .....	7
V.3. Anomalie de l'interaction entre structures corticales et sous corticales et .....	8
l'hypothèse de la sérotonine .....	8
V.4. L'hypothèse ARX.....	8
VI. Triade électro clinique.....	9
VI.1. Les spasmes.....	9
VI.2. L'EEG .....	10
VI.3. La régression psychomotrice.....	11
VII. Enquête étiologique .....	12
VIII. Diagnostic étiologique et classification.....	13
VIII.1. les spasmes idiopathiques.....	13

VIII.2. Les spasmes cryptogéniques.....	13
VIII.3. Les spasmes symptomatiques.....	13
VIII.3.1. Les causes prénatales.....	14
VIII.3.2. Les causes périnatales.....	18
VIII.3.3. Les causes postnatales.....	18
IX. Diagnostic différentiel.....	19
IX.1. Les atteintes neurologiques.....	19
IX.2. Les atteintes non neurologiques.....	19
X. Evolution et pronostic.....	20
XI. Traitement médicamenteux et autre options thérapeutiques.....	21
XI.1. La corticothérapie.....	22
XI.2. Les antiépileptiques.....	22
XI.3. Autres options thérapeutiques.....	25
XI.4. Prise en charge neuropsychique et physique.....	26
XII. Les molécules d'avenir.....	27
XIII. Conclusion.....	27
Chapitre II Corticothérapie.....	28
I. Introduction.....	29
II. Généralités.....	29
II.1. Historique.....	29
II.2. Définition et classification des corticoïdes.....	30
II.3. Régulation de la sécrétion des corticoïdes.....	30
III. Pharmacocinétique.....	32
III.1. Absorption.....	32
III.2. Distribution.....	32
III.3. Métabolisme.....	33
III.4. Elimination.....	34
IV. Propriété pharmacologiques et mécanisme d'action.....	34
IV.1. Structure des corticoïdes.....	34
IV.2. Mécanisme d'action.....	35
V. Indication et effets thérapeutiques attendus.....	36
V.1. Anti-inflammatoire.....	36
V.2. Immunomodulatrice.....	37
V.3. Antiallergique.....	37
VI. Utilisation en tant qu'antiépileptique dans le syndrome de West.....	38
VI.1. ACTH.....	38

VI.2. Corticostéroïdes oraux.....	39
VI.3. Mécanisme d'action .....	41
VI.3.1. Action anticonvulsivante liée à l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien .....	41
VI.3.2. Action anticonvulsivante liée à la modulation des récepteurs GABA-A .....	43
VII. Effets indésirables et précaution d'emploi .....	43
VIII. Interaction médicamenteuse possible chez l'enfant .....	44
IX. Contre-indications .....	45
X. Conclusion.....	45
Deuxième partie Etude pratique .....	46
I. Objectif.....	48
II. Matériel et méthode.....	48
II.1. Type et période d'étude .....	48
II.2. Population étudiée.....	48
II.3. Critère de jugement principal .....	48
II.4. Critères de jugement secondaires .....	49
II.5. Protocole .....	49
III. Résultat.....	53
III.1. Les critères épidémiologiques .....	53
III.2. Les caractéristiques diagnostiques cliniques.....	55
III.3. Les critères diagnostique para clinique .....	57
III.4. Les caractéristiques diagnostiques étiologiques .....	59
III.5. Les caractéristiques thérapeutiques .....	59
III.6. Comparaison entre le groupe répondeur et le groupe non répondeurs à l'HC .....	62
IV. Discussion .....	68
IV.1. Force de l'étude.....	68
IV.2. Biais et limites de notre étude .....	68
IV.3. Caractéristiques épidémiologiques de la population .....	68
IV.4. Les caractéristiques cliniques de la population .....	69
IV.5. Les caractéristiques para-cliniques de la population .....	71
IV.6. Les caractéristiques diagnostiques étiologiques.....	72
IV.7. Traitement et évolution .....	73
Conclusion et perspective.....	78
Annexes.....	I
Bibliographie.....	V
Résumé.....	XV

## Liste des tableaux

<b>Tableau I</b> : Critères diagnostiques pour la sclérose tubéreuse de Bourneville .....	16
<b>Tableau II</b> : Fixation des corticoïdes aux protéines plasmatiques .....	33
<b>Tableau III</b> : Demi-vies plasmatiques et demi-vies biologiques.....	33
<b>Tableau IV</b> : Présentation des différents glucocorticoïdes per os utilisés dans le traitement des SI....	41
<b>Tableau V</b> : Contre-indications de la corticothérapie chez l'enfant .....	45
<b>Tableau VI</b> : Les caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée .....	54
<b>Tableau VII</b> : Les caractéristiques diagnostiques cliniques de la population étudiée.....	56
<b>Tableau VIII</b> : Les résultats de diagnostic para-clinique de la population étudiée .....	57
<b>Tableau X</b> : Comparaison entre répondeurs et non répondeurs en fonction des caractéristiques épidémiologiques.....	63
<b>Tableau XI</b> : Comparaison entre répondeurs et non répondeurs en fonction des critères cliniques ....	64
<b>Tableau XII</b> : Comparaison entre répondeurs et non répondeurs en fonction des critères para cliniques .....	65
<b>Tableau XIII</b> : Comparaison entre répondeurs et non répondeurs en fonction des étiologies et la disparition des spasmes .....	65
<b>Tableau XIV</b> : Types des spasmes des différentes séries.....	69
<b>Tableau XV</b> : La régression psychomotrice et le retard psychomoteur des différentes études .....	70
<b>Tableau XVI</b> : L'examen neurologique des différentes études.....	70
<b>Tableau XVII</b> : Les résultats de l'EEG des différentes séries.....	71
<b>Tableau XVIII</b> : Tableau comparatif des résultats d'examens neurologiques des différentes études .	72
<b>Tableau XIX</b> : Tableau comparatif des étiologies de SW selon différentes études .....	73
<b>Tableau XX</b> : Tableau comparatif de la réponse thérapeutique aux corticoïdes des différentes études	75

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Représentation schématique de l'hypothèse du stress prénatal entraînant les spasmes.....	7
<b>Figure 2</b> : Nourrisson de 7 mois avec SW idiopathique .....	10
<b>Figure 3</b> : A 16 mois, salve de spasmes indépendants avec récurrence de l'hypsarythmie entre les spasmes successifs d'un salve, typique d'un SW idiopathique .....	11
<b>Figure 4</b> : IRM d'une Jeune fille de 8 ans aux antécédents de SW présentant une épilepsie mal contrôlée et un retard des acquisitions modéré.....	12
<b>Figure 5</b> : IRM montrant une lissencéphalie d'un nourrisson de 7 mois de sexe féminin présentant un SW .....	14
<b>Figure 6</b> : Voie de synthèse du cortisol .....	31
<b>Figure 7</b> : Axe hypothalamo-hypophysocorticosurrénalien .....	32
<b>Figure 8</b> : Noyau pregnane .....	34
<b>Figure 9</b> : Structures chimiques du cortisol .....	34
<b>Figure 10</b> : Mécanisme d'action intracellulaire des glucocorticoïdes .....	36
<b>Figure 11</b> : Rôle des corticoïdes au cours de l'inflammation.....	37
<b>Figure 12</b> : Interaction des circuits de rétrocontrôle de l'ACTH et des corticostéroïdes sur la sécrétion de CRH.....	42
<b>Figure 13</b> : La répartition annuelle dans la population étudiée .....	53
<b>Figure 14</b> : Les étiologies de SW dans notre population .....	59
<b>Figure 15</b> : Protocole thérapeutique établi dans le service de pédiatrie A de l'EHS Tlemcen ....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<b>Figure 16</b> : Age d'instauration de traitement dans la population étudiée .....	60
<b>Figure 17</b> : Evolution électro-clinique dans la population étudiée .....	61

## Liste des abréviations

<b>AAN</b>	Académie Américaine de Neurologie
<b>ACTH</b>	Adrénocortico Trophic Hormone
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>ARNm</b>	Acide RiboNucléique messenger
<b>ARX</b>	Aristaless-wRelated homeoboX
<b>BZD</b>	Benzodiazépine
<b>CMV</b>	CytomégaloVirus
<b>CNS</b>	Child Neurology Society
<b>CRH</b>	Corticotropin-Releaising Hormone
<b>DOC</b>	Désoxycorticostérone
<b>EEG</b>	Electroencéphalogramme
<b>EHI</b>	Encéphalopathie Hypoxo-Ischémique
<b>FRTC</b>	Formation réticulée du tronc cérébral
<b>GABA</b>	Acide gamma-Amino-Butyrique
<b>GABA-T</b>	Acide gamma-aminobutyrique transaminase
<b>GC</b>	Glucocorticoïde
<b>GR</b>	Glucocorticoïde receptor
<b>HC</b>	Hydrocortisone
<b>HSD11B1</b>	Hydroxysteroid 11-Beta Dehydrogenase 1
<b>HSV</b>	Herpes simplex virus
<b>IRM</b>	Imagerie par résonance magnétique
<b>LCR</b>	Liquide Céphalo-Rachidien
<b>LICE</b>	Ligue Internationale Contre l'Epilepsie

<b>MEA</b>	Médicament antiépileptique
<b>MR</b>	Minéralocorticoïde
<b>NMDA</b>	N-Methyl-D-Aspartate
<b>NF</b>	Neurofibromatose
<b>OL</b>	Onde lente
<b>RAS</b>	Rien à signaler
<b>RGO</b>	Reflux gastro-œsophagien
<b>RCCV</b>	Rétrécissement concentrique du champ visuel
<b>RCP</b>	Résumé des caractéristiques du produit
<b>RPM</b>	Retard psychomoteur
<b>SE</b>	Spasme épileptique
<b>SI</b>	Spasme infantile
<b>SLG</b>	Syndrome de Lennox-Gastaut
<b>SNC</b>	Système Nerveux Central
<b>STB</b>	Sclérose Tubéreuse de Bourneville
<b>SW</b>	Syndrome de West
<b>TDM</b>	Tomodensitométrie
<b>TEP</b>	Tomographie à émission de Positons
<b>UKISS</b>	The United Kingdom Infantile Spasms Study
<b>VB</b>	Voie basse
<b>VGB</b>	Vigabatrin
<b>VH</b>	Voie haute
<b>VPA</b>	Acide valproïque
<b>T21</b>	Trisomie 21

## **Introduction**

L'encéphalopathie épileptique est caractérisée par une détérioration par l'activité épileptique des fonctions cérébrales (cognitives, sensorielles et/ou motrices) et une répétition de crises épileptiques, suivie ou non d'une perte de connaissance, et/ou à des anomalies électroencéphalographiques (EEG) intercritiques <sup>[1]</sup>.

Parmi les encéphalopathies avec des anomalies EEG intercritiques prédominantes on décrit : le syndrome de West (SW), les encéphalopathies néonatales avec tracés de type "suppression-burst", le syndrome de Lennox-Gastaut (SLG), et le syndrome de pointes ondes continues du sommeil <sup>[1]</sup>.

Le SW connu « spasmes infantiles » (SI) représente une atteinte neurologique d'une gravité particulière. Il s'agit d'une encéphalopathie épileptique âge dépendante, touchant les jeunes enfants, généralement âgés de moins d'un an, qui se manifeste par des spasmes en flexion, plus rarement en extension. En plus de ces spasmes, deux éléments viennent compléter ce syndrome : une anomalie EEG caractéristique hypsarythmique et une régression psychomotrice.

Le SW est un trouble multi étiologique. Il s'agit d'un syndrome le plus souvent symptomatique, ce qui est le cas chez les deux tiers des patients ou cryptogénétique mais rarement idiopathique <sup>[2]</sup>.

Le traitement est limité car il y'a peu d'antiépileptiques puissants sur ce type d'encéphalopathie. La corticothérapie a été rapportée comme efficace, cette efficacité est traduite par une normalisation de l'EEG et un contrôle des spasmes avec une amélioration du comportement.

Le but principal du traitement est la résolution prolongée des spasmes et la disparition de l'hypsarythmie <sup>[3]</sup>.

L'objectif de notre travail était d'estimer la réponse thérapeutique liée à l'utilisation des corticoïdes comme traitement de première intention dans le syndrome de West sur une série de **42** cas, colligés au sein du service de pédiatrie « A » de l'EHS Tlemcen, sur une période de **9** ans, allant de janvier **2009** jusqu'au décembre **2017**.

Première partie **Etude théorique**



**Chapitre I Généralités Sur le Syndrome  
de West**

## I. Introduction

Dans ce chapitre, les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, étiologiques, et pronostiques du SW sont décrites. Les mécanismes physiopathologiques possibles sous-jacents aux SI, le traitement des patients atteints de cette épilepsie et leurs résultats à court et à long terme sont discutés.

## II. Syndrome de West : description de la pathologie

Le SW est une encéphalopathie épileptique sévère, il atteint le nourrisson avant l'âge d'un an. Quoique les étiologies de ce syndrome sont largement hétérogènes y compris des lésions cérébrales de différents types et de différentes étendues, uniques ou multiples, voire aucune lésion décelable, il répond à des critères diagnostiques bien définis et précis <sup>[4]</sup> :

- Un type de crises particulier, les spasmes épileptiques (**SE**).
- Un tracé EEG caractéristique, l'hypsarythmie, avec une désorganisation complète, des ondes lentes (**OL**) et des pointes diffuses et asynchrones.
- Une régression psychomotrice.

Son pronostic global reste variable, allant de la guérison totale à la persistance d'une épilepsie pharmaco-résistante avec retard mental sévère <sup>[4]</sup>.

## III. Historique

La première description des caractéristiques cliniques de SW a été annoncée par le Dr William James West en 1841, après l'observation des spasmes chez son propre fils qui était âgé de 4 mois et il les avait nommés « tics de Salaam » <sup>[5]</sup>.

Au cours des 100 prochaines années, des rapports ont fourni des preuves confirmatives pour les caractéristiques cliniques initialement décrites par West (1841) <sup>[6]</sup>.

Dans les années 1950, l'intérêt pour ce trouble s'est accéléré de façon spectaculaire. En 1952, Gibbs et Gibbs ont décrit un autre signe distinctif pour le diagnostic de SW, le modèle d'EEG intercritique « l'hypsarythmie » qui est généralement associée aux SI <sup>[6]</sup>. Au fil des ans, la triade des spasmes, l'hypsarythmie et le retard mental sont devenus connus sous le nom de SW <sup>[6]</sup>.

En 1958, Sorel et Dusaucy-Bauloye ont encore renforcé l'intérêt pour ce trouble lorsqu'ils ont signalé que l'hormone adrénocorticotrope (**ACTH**) contrôlait les spasmes dans un certain nombre de cas <sup>[6]</sup>.

L'introduction de la surveillance vidéo / EEG à long terme et la tomodensitométrie (**TDM**) dans l'étude de SW dans les années 1970 et l'imagerie par résonance magnétique (**IRM**) et la tomographie par émission de positrons (**TEP**) dans les années 1980 ont fourni une méthode pour quantifier et analyser avec précision les différentes caractéristiques cliniques et électroencéphalographiques de ce trouble. Ces techniques ont fourni des informations sur les anomalies cérébrales associées pour pouvoir classer les patients comme étant cryptogéniques ou symptomatiques, également ils ont permis de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques possibles responsables de ce trouble <sup>[6]</sup>.

## **IV. Epidémiologie**

### **IV.1. Fréquence de syndrome de West par rapport aux épilepsies de l'enfant**

Selon les études la fréquence de SW représente **1 à 9%** des épilepsies de l'enfant <sup>[7]</sup>.

### **IV.2. Incidence**

L'incidence des SI est relativement rare, avec des taux allant d'environ **2 à 4,5/10 000** naissances vivantes par an <sup>[7]</sup>. Les incidences les plus élevées ont été signalées en Finlande, en Suède et au Danemark. Aux États-Unis, la Grande-Bretagne et la Corée, ils ont signalé les plus faibles incidences <sup>[6]</sup>.

### **IV.3. Prévalence**

Selon les études, la prévalence de SW chez les enfants de moins de dix ans varie de **1,5 à 2 / 10 000** <sup>[7]</sup>. Les taux d'incidence et de prévalence sont influencés par le pronostic sévère de ce trouble ce qui explique le taux élevé d'incidence.

### **IV.4. Sex-Ratio**

La plupart des études rapportent un sex-ratio H/F qui varie de **1,1 à 1,9**, montrant donc une prédominance masculine <sup>[7]</sup>.

#### IV.5. Age de début

L'âge de début des SI varie de la première semaine de vie à plus de trois ans, avec un début moyen à six mois. La plupart des cas (94%) débutent au cours de la première année de vie et presque tous les cas surviennent avant l'âge de trois ans <sup>[6]</sup>.

#### IV.6. Mortalité

Les taux de mortalité annuels par âge sont difficiles à évaluer et à comparer d'une étude à l'autre. Cependant, la plupart des études ont rapporté un taux de décès entre 10% et 20% <sup>[8]</sup>.

### V. Physiopathologie

La physiopathologie des SE reste méconnue malgré les nombreuses progressions dans le domaine des neurosciences <sup>[1]</sup>.

Dans cette partie, seront présentées les principales hypothèses qui ont été suggérées au cours des dernières années pour expliquer la pathogenèse des SI.

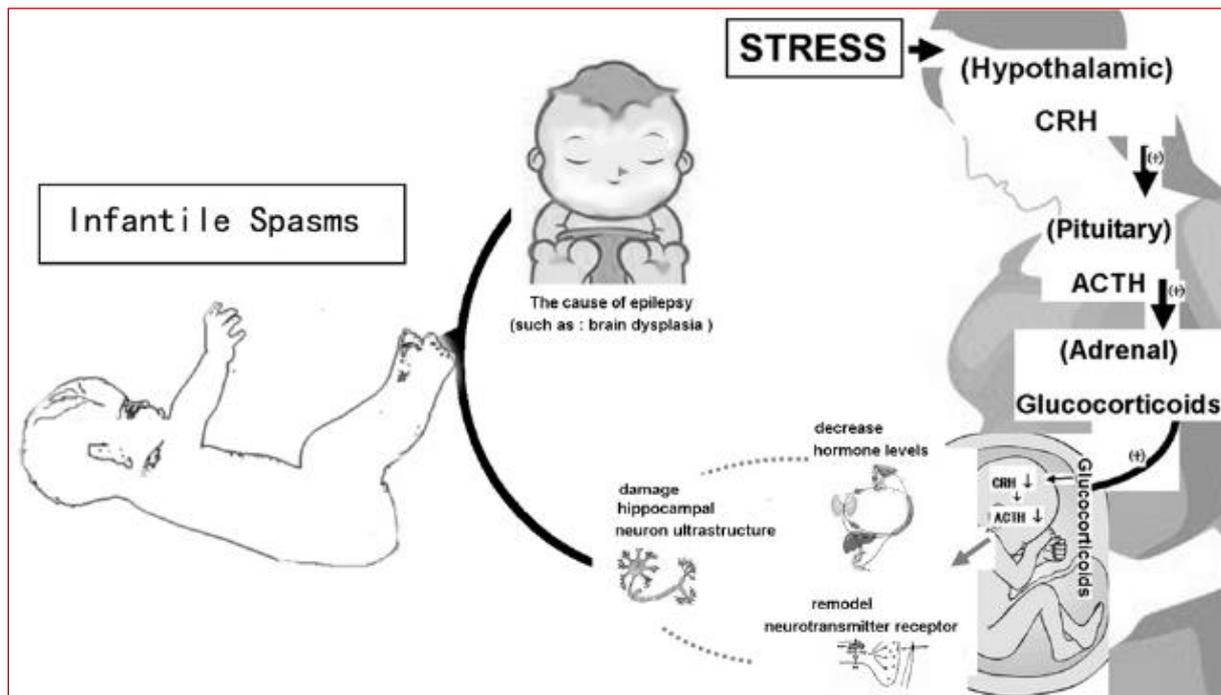
#### V.1. L'hypothèse de CRH / Stress

Une sécrétion accrue du **CRH** (Corticotropin-Releasing Hormone) sous l'effet de différents facteurs de stress a été suggérée comme hypothèse qui explique la façon dont le stress prénatal contribue à la physiopathologie de SW <sup>[1-9]</sup>.

L'hypothèse CRH-excès provient des arguments suivants :

- ↳ L'effet pro convulsivant du CRH, et la surexpression des récepteurs cérébraux au CRH chez le nourrisson.
- ↳ L'observation de la diminution des taux d'ACTH dans le liquide céphalorachidien (**LCR**) des patients atteints de SW et l'efficacité des stéroïdes pour le traitement des SI <sup>[1-9]</sup>.

L'efficacité de l'ACTH (qui n'est pas un anticonvulsivant) se justifie par un feedback négatif sur la sécrétion du CRH en réduisant sa synthèse et sa libération endogène. En plus d'ACTH, le vigabatrin (**VGB**) à un effet inhibiteur sur la sécrétion du CRH <sup>[1]</sup>.



**Figure 1:** Représentation schématique de l'hypothèse du stress prénatal entraînant les spasmes

[9]

Le stress subi par la mère durant la grossesse induit une diminution du taux d'hormones surrénaliennes, un remodelage de l'expression des récepteurs aux neurotransmetteurs ainsi que des dommages dans les ultrastructures neuronales de l'hippocampe [10].

## V.2. L'hypothèse de N-Methyl-D-Aspartate (NMDA)

Chez les patients atteints de SW, il existe une activation accrue des récepteurs au glutamate. Au niveau du système nerveux central (SNC) des mammifères, le glutamate est le principal neurotransmetteur activateur, son récepteur NMDA est extrêmement exprimé à partir du troisième trimestre de la grossesse [1].

Les récepteurs NMDA jouent différents rôles dans la migration cellulaire, la plasticité et la survie neuronale. Ils sont indispensables dans la plasticité synaptique activité dépendante dans les grandes voies neuronales cortico sous-corticales. Une activation excessive des récepteurs NMDA provoque une excitation lente et persistante de la synapse en augmentant le calcium intracellulaire qui active à son tour plusieurs enzymes pouvant entraîner des lésions neuronales et l'apoptose [1].

Pour expliquer la relation entre la survenue des crises et le dysfonctionnement des glandes surrénales, le modèle de l'épilepsie déclenchée par le NMDA a été réalisé. Une

surrénalectomie a été appliquée sur des jeunes rats, ensuite du NMDA, agent induisant des SI a été injecté. Une surexpression de l'ARNm de la CRH dans l'hippocampe de ces rats a été observée suite à la disparition des GCs, et donc la sévérité des crises est augmentée. L'ACTH à dose élevée agit comme agent anticonvulsivant par inhibition de l'expression de l'ARNm de la CRH, ce qui réduit les crises induites par le NMDA de manière significative <sup>[1]</sup>.

### **V.3. Anomalie de l'interaction entre structures corticales et sous corticales et l'hypothèse de la sérotonine**

Le SW pourrait résulter d'une perte de contrôle des structures corticales sur les structures sous corticales du fait de la lésion et/ou de l'hypsarythmie, la libération de ces structures serait responsable du tableau électro-clinique <sup>[1]</sup>.

Des études en TEP ont montré en plus des zones d'hyper-métabolisme plus ou moins étendues au niveau cortical, un hyper-métabolisme du tronc cérébral et les ganglions de la base (noyaux lenticulaires). Ces structures sous corticales pourraient avoir un rôle dans la physiopathologie du SW d'autant plus que ce type d'hyper-métabolisme n'a pas été observé dans d'autres types d'épilepsie <sup>[1]</sup>.

Une lésion cérébrale à un moment critique du développement provoquerait un dysfonctionnement des voies monoaminergiques (sérotonine) et cholinergiques de la formation réticulée du tronc cérébral (FRTC) impliquées dans le contrôle du cycle du sommeil. Selon ce modèle les spasmes épileptiques résulteraient d'une activation itérative des voies spinales descendantes de la FRTC contrôlant les réflexes spinaux, les voies ascendantes se projetant largement au niveau des noyaux lenticulaires et du cortex seraient responsables de l'hyper-métabolisme de ces noyaux et de l'hypsarythmie <sup>[1]</sup>.

Dans le LCR des patients atteints de SW, la diminution des taux des métabolites du tryptophane précurseur de la sérotonine renforce ce modèle. La pyridoxine est le coenzyme de la voie de l'acide kynurénique (métabolite de la sérotonine) et son efficacité est reconnue comme alternative au traitement du SW <sup>[1]</sup>.

### **V.4. L'hypothèse ARX**

Le gène *Aristaless-related homeobox* (ARX) a un rôle crucial dans presque tous les processus fondamentaux de développement normal du SNC : la prolifération, la migration neuronale, la maturation et la différenciation cellulaire. Le GABA est le principal neurotransmetteur

inhibiteur, mais chez les nouveau-nés, il a été démontré que le GABA est un médiateur excitateur, cette excitation favorise la maturation cérébrale et la croissance neuronale <sup>[12]</sup>.

Des expériences ont montré une Co-localisation importante entre ARX et GABA, le dysfonctionnement des interneurons GABAergiques lié à la mutation du gène ARX pourrait jouer un rôle dans le mécanisme pathologique de SW <sup>[12]</sup>.

## **VI. Triade électro clinique**

Le diagnostic de SW est caractérisé par une triade électro-clinique : la survenue des SE, la régression du développement psychomoteur et l'hypsarythmie <sup>[13]</sup>.

### **VI.1. Les spasmes**

Un SE consiste en une contraction brusque et brève qui implique les muscles axiaux (cou, tronc) et les muscles proximaux des membres. Cette contraction peut avoir différents patterns allant d'un aspect rhomboïde typique à une contraction tonique plus prolongée. Les SE peuvent être en flexion, en extension ou mixtes, avec une grande variabilité individuelle en ce qui concerne le type et l'intensité. Le SE a été définis comme une crise de type inconnue si focale ou généralisée par la ligue internationale contre l'épilepsie (**LICE**) dans sa dernière proposition <sup>[14]</sup>.

Les SE se produisent généralement en bouffée, ils peuvent être discrets ou isolés, au réveil ou pendant le sommeil lent. Les spasmes sont d'intensité différente, plus discrets au début et à la fin, et plus importants au milieu de la crise souvent associée à une déviation des yeux vers le haut ou une légère élévation des épaules. Le nombre de muscles impliqués et l'intensité de la contraction musculaire peuvent varier <sup>[14]</sup>. La majorité des SE sont caractérisés par une contraction phasique qui dure environ **1** à **2** secondes. D'autres peuvent être phasiques et suivies d'une contraction tonique moins intense mais soutenue qui dure environ **10** secondes <sup>[14]</sup>. Les spasmes peuvent être déclenchés par : la somnolence, les soins, la tétée <sup>[15]</sup>.

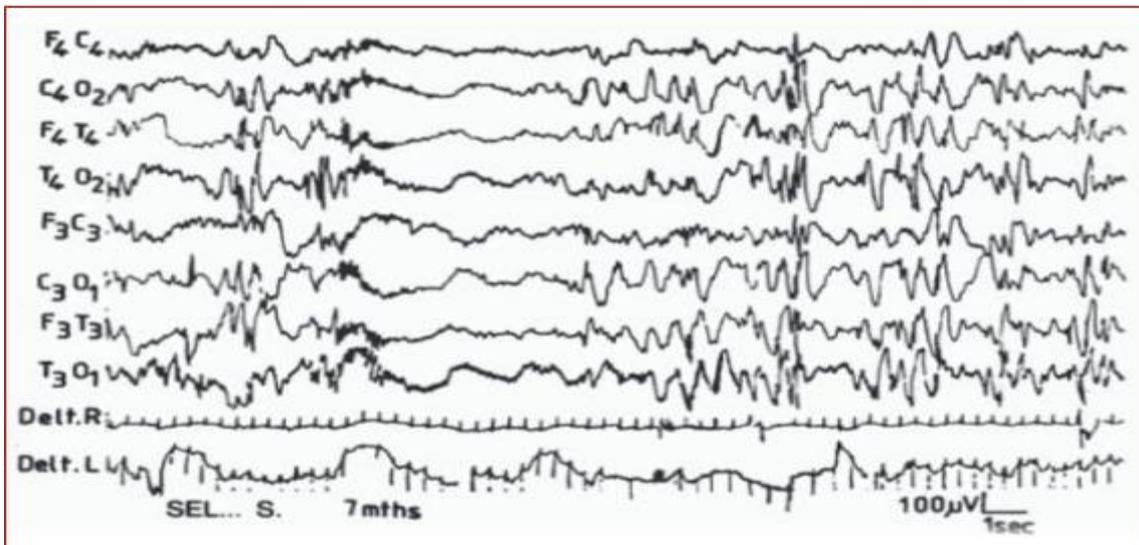


Figure 2 : Nourrisson de 7 mois avec SW idiopathique <sup>[15]</sup>

## VI.2. L'EEG

Le diagnostic de SW repose sur des données cliniques et électroencéphalographiques.

### VI.2.1. L'EEG critique

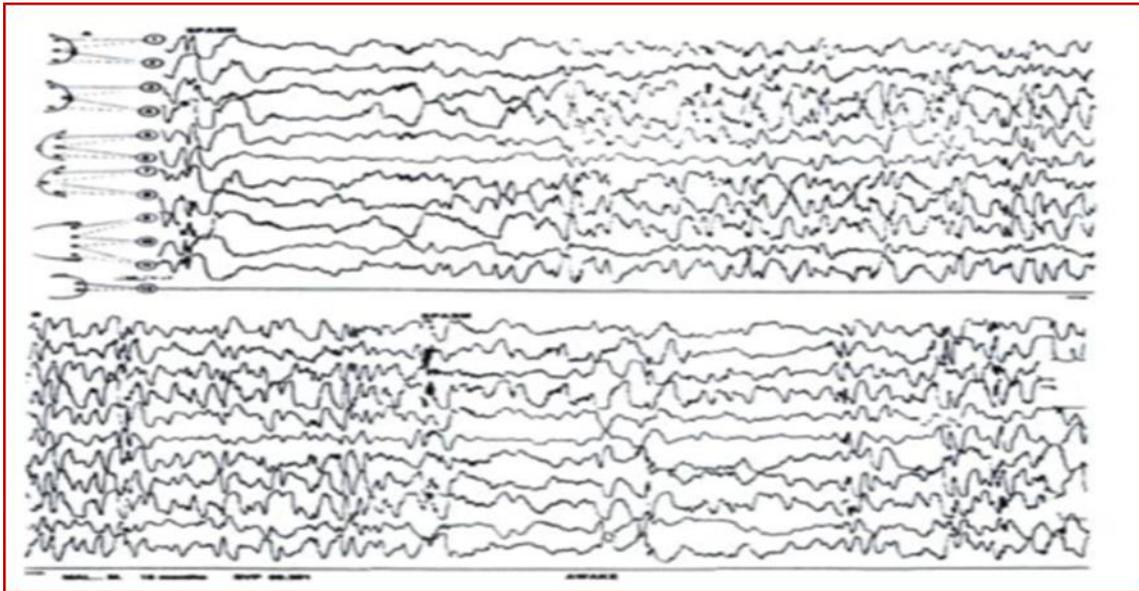
La majorité des EEG critiques des SE se caractérisent par une OL de grande amplitude, généralement diffuse, qui prédomine sur un hémisphère dépendant de la balance fonctionnelle des deux hémisphères. Une brève activité bêta, nommée spindle-like rapide qui est associée de manière variable à l'OL de grande amplitude, ou une activité rythmique très rapide, ont été également signalés. L'activité rapide précédée généralement l'OL puis s'y superpose sur sa partie ascendante. Elle peut être focale ou diffuse, indépendamment de l'étiologie. Une activité rapide focale en stéréo-EEG est en faveur d'une lésion épileptogène sous-jacente et d'une dysplasie corticale focale <sup>[14]</sup>.

### VI.2.2. L'EEG intercritique

Au cours de la première année de vie des patients atteints de SW, l'hypsarythmie est le pattern le plus fréquent : il s'agit d'une activité cérébrale désordonnée et chaotique caractérisée par des OL de haut voltage, arythmiques, asynchrones, entremêlées de façon variable de pointes multifocales <sup>[14]</sup>.

L'hypsarythmie s'observe généralement sur les EEG à la veille. Durant le sommeil, les anomalies EEG se fragmentent en décharges de pointes ondes diffuses, arythmiques, irrégulières, qui durent de 1 à 3 secondes, alternant paroxystique typique. Spécialement dans

les cas symptomatiques une atténuation au hasard des anomalies multifocales peut être observée. Différents tracés d'hypsarythmies ont été décrits : hypsarythmie typique asymétrique, hypsarythmie avec prédominance d'une activité lente focale ou avec des pointes focales continues. Ces variantes sont suggestives d'une étiologie secondaire. Quel que soit le siège de la lésion sous-jacente et même dans les cas idiopathiques, des anomalies épileptiformes prédominent sur les régions postérieures dans la plupart des cas <sup>[14]</sup>.



**Figure 3 :** A 16 mois, salve de spasmes indépendants avec récurrence de l'hypsarythmie entre les spasmes successifs d'un salve, typique d'un SW idiopathique <sup>[15]</sup>

### VI.3. La régression psychomotrice

Avant l'apparition des premiers spasmes et selon l'étiologie en cause, le développement psychomoteur peut être normal ou anormal. Une altération de la poursuite oculaire est habituellement marquée au début de la maladie, cependant certains patients continuent à faire des progrès, bien que ceux-ci soient plus lents qu'avant la maladie. La progression psychomotrice à une valeur pronostique importante, chez les enfants auparavant sans atteinte oculaire, il peut y avoir une bonne évolution dans le développement. Une déficience visuelle et un déficit des capacités cognitives ont été rapportés chez tous les cas <sup>[15]</sup>.

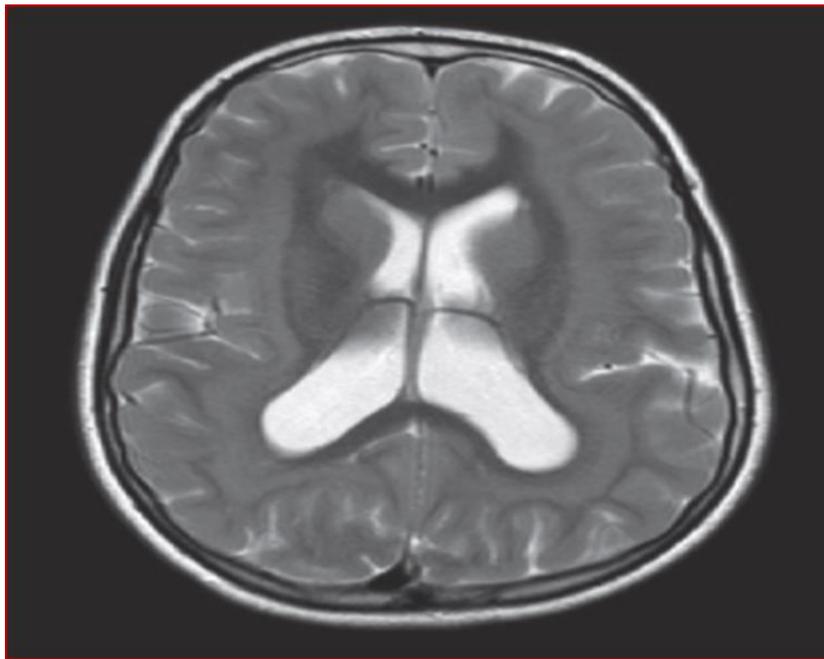
**33 à 89%** des nourrissons ont des troubles neurologiques moteurs, diplégie, tétraplégie, ataxie ou une microcéphalie, dus aux atteintes lésionnelles du cerveau responsable de SW, et non à l'épilepsie elle-même. La surdité et la cécité doivent être prises en compte, car elles peuvent

être périphériques liées à la cause de l'épilepsie, comme elles peuvent être corticales, résultant alors de l'épilepsie elle-même <sup>[15]</sup>.

## VII. Enquête étiologique

L'examen complémentaire est choisi selon les manifestations cliniques du malade. Le diagnostic étiologique des spasmes et l'objectivation des lésions cérébrales sont orientés par un bilan métabolique qui consiste à faire une glycémie veineuse, une chromatographie des acides aminés, et le dépistage de la phénylcétonurie et par de nombreuses techniques d'imagerie <sup>[16]</sup>.

La neuro-imagerie est nécessaire dans l'enquête étiologique des spasmes. L'IRM, en raison de sa performance et sa sensibilité est l'examen morphologique de référence. S'il y a une forte suspicion d'une cause lésionnelle ou malformative, il ne faut pas hésiter à répéter l'IRM après une année si celle-ci est initialement normale <sup>[16]</sup>.



**Figure 4 :** IRM d'une Jeune fille de 8 ans aux antécédents de SW présentant une épilepsie mal contrôlée et un retard des acquisitions modéré <sup>[21]</sup>

Les imageries fonctionnelles comme la TEP peuvent permettre de découvrir des lésions passées inaperçues sur les imageries anatomiques comme les dysplasies corticales focales et peuvent ainsi permettre d'examiner les modifications du métabolisme cérébral <sup>[16]</sup>.

## VIII. Diagnostic étiologique et classification

Le SW est un trouble multi étiologique, considéré comme une réponse non spécifique du cerveau immature. En fonction du nombre croissant des facteurs étiologiques, il peut être symptomatique, cryptogénique ou idiopathique <sup>[2]</sup>.

### VIII.1. les spasmes idiopathiques

Le groupe idiopathique ne constitue qu'une très petite proportion de tous les nourrissons atteints de SW <sup>[17]</sup>.

Les nourrissons idiopathiques sont caractérisés dès le début par <sup>[2]</sup> :

- ↳ Absence de régression mentale significative.
- ↳ Préservation de la fonction visuelle.
- ↳ Hypsarythmie typique.

Le pronostic est souvent favorable avec disparition des crises et développement psychomoteur normal <sup>[2]</sup>.

### VIII.2. Les spasmes cryptogéniques

Le terme cryptogénique vient du grec crypto qui signifie masqué <sup>[16]</sup>. Le groupe cryptogénique représente environ **8,5%** à **42,3%**. Pour lesquels, la lésion en cause n'a pu être identifiée par les moyens de diagnostic disponibles. Il est caractérisé par un pronostic et une évolution variables <sup>[2]</sup>.

Le SW cryptogénique est défini par les critères suivants <sup>[2]</sup> :

- ↳ Grossesse et un accouchement normaux.
- ↳ Développement psychomoteur normal avant le début des spasmes et absence d'anomalies neurologiques à l'apparition des crises.
- ↳ Absence d'autres types de crises avant le début des spasmes.
- ↳ Examens biologiques et neurologiques (TDM et IRM) normaux au début.

### VIII.3. Les spasmes symptomatiques

Les groupes symptomatiques sont considérés comme le résultat d'un trouble connu ou suspecté du SNC. Ils constituent le plus grand nombre de patients atteints de SW <sup>[2]</sup>.

Les nourrissons symptomatiques sont caractérisés par : la présence de signes de lésion cérébrale (retard psychomoteur (**RPM**) qui précède l'apparition des premières crises, signes

neurologiques, ou autres types de crises) ou par une étiologie d'existence connue [18]. Un grand nombre d'étiologies ont été mentionnées comme cause de SW symptomatique :

### VIII.3.1. Les causes prénatales

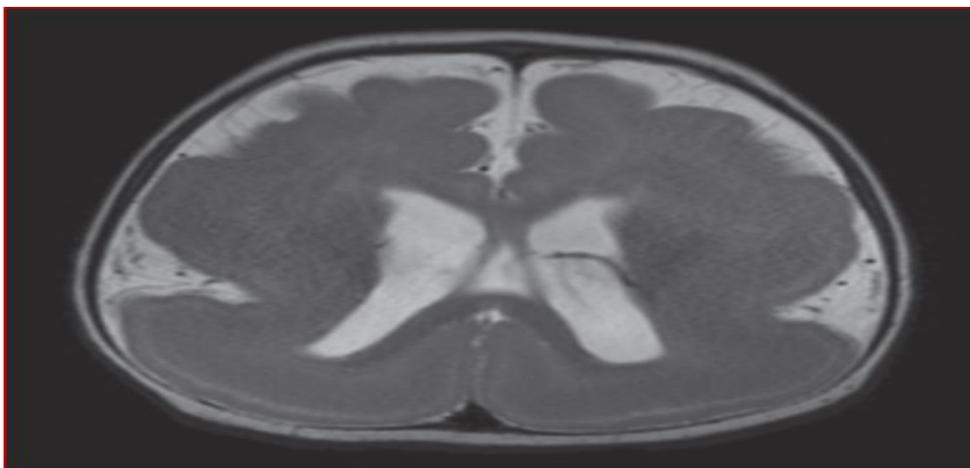
C'est le sous-groupe le plus fréquent, environ 30% à 45% des cas [2].

#### VIII.3.1.1. Les malformations et anomalies cérébrales

##### A. Les malformations par anomalie de la prolifération ou de la migration neuronale

###### ↳ Lissencéphalie

La lissencéphalie (agyrie ou pachygyrie) est une malformation cérébrale grave se manifeste par une surface cérébrale lisse, un cortex épais constitué de quatre couches anormales. L'agyrie fait référence à un cortex épais sans sillons décelables, alors que dans la pachygyrie quelques sillons corticaux sont discernables [19]. Ce type de malformation est la conséquence d'un défaut de migration des cellules neuronales durant les stades II et III du développement néocortical [20]. Généralement les patients atteints de lissencéphalie présentent un retard mental profond avec une hypotonie et une épilepsie qui peuvent être intraitable. Le degré d'agyrie et l'épaisseur du cortex prédisent la sévérité du phénotype cérébral [21].



**Figure 5** : IRM montrant une lissencéphalie d'un nourrisson de 7 mois de sexe féminin présentant un SW [21]

###### ↳ La dysplasie corticale focale

Est la conséquence d'un désordre de la prolifération cellulaire. Chez les patients atteints d'épilepsie réfractaire au traitement médical, la dysplasie corticale focale est l'anomalie la

plus fréquente du développement cortical. Elle désigne en fait un large spectre d'anomalies de la substance grise et de la substance blanche allant de la discrète interruption corticale sans altération cytologique au dérangement complet de l'architecture corticale accompagné de neurones géants dysmorphiques, avec ou sans cellules ballonnées <sup>[19]</sup>.

#### ↳ **Hémimégalencéphalie**

Elle est définie par un trouble de la migration neuronale bien que les études histopathologiques suggèrent un désordre plus précoce de la lignée cellulaire au moment de l'établissement de l'asymétrie hémisphérique. Le tableau neurologique généralement une épilepsie pharmaco-résistante, un RPM grave et une hémiparésie controlatérale <sup>[22]</sup>.

#### ↳ **Hétérotopies de substance grise**

Sont des masses nodulaires de substance grise caractéristique en IRM, qui bordent les parois ventriculaires, faisant discrètement saillie dans la lumière ventriculaire lui conférant une limite irrégulière. Dans un tiers des cas, elles sont associées à une hétérotopie sous-corticale ou à une anomalie de l'organisation corticale. De nombreuses études ont montré que le tissu hétérotopique présente des caractéristiques épileptogéniques intrinsèques <sup>[23]</sup>.

#### **B. Anomalie de la corticogenèse** <sup>[21]</sup>.

- les schizencéphalies.
- les polymicrogyries.

#### **C. Anomalies de la ligne médiane** <sup>[21]</sup>.

- Les holoprosencéphalies.
- Les agénésies partielles ou totales du corps calleux.

#### **D. Les tumeurs cérébrales**

Parmi les tumeurs cérébrales responsables de SW on trouve l'astrocytome et l'hamartome hypothalamique <sup>[16]</sup>.

#### **E. Les malformations vasculaires**

Parmi les malformations vasculaires on retrouve les hémangiomes, et le syndrome de Sturge Weber <sup>[2]</sup>.

## F. Syndrome d'Aicardi

Est un trouble rare, qui touche exclusivement les filles, caractérisé par une triade : agénésie du corps calleux, anomalies chorioretiniennes et SI. Son pronostic est défavorable <sup>[24]</sup>.

### VIII.3.1.2. Les syndromes cutanéomuqueux

#### ↳ La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)

Est une phacomatose congénitale de transmission autosomique dominante, la prévalence est estimée à environ **1/6000** naissances vivantes. Caractérisées par un dysfonctionnement du tissu ectodermique embryonnaire, du système nerveux, de la peau et de l'œil. Le tableau classique est composé de la triade suivante : retard mental, crises d'épilepsie, manifestations cutanées <sup>[25]</sup>. Elle est la cause la plus fréquemment identifiée de SI, car les nourrissons atteints de STB sont plus susceptibles d'avoir des SI que les autres types de crises d'épilepsie <sup>[26]</sup>. Le diagnostic de STB est certain lorsque sont présents deux critères majeurs ou un critère majeur associé à deux critères mineurs ; il est possible en présence d'un critère majeur ou au moins deux critères mineurs <sup>[27]</sup>.

**Tableau I** : Critères diagnostiques pour la sclérose tubéreuse de Bourneville <sup>[27]</sup>

Critères majeurs	Critères mineurs
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Macules hypochromes, de 5 mm de diamètre au moins (&gt; 3)</li> <li>• Angiofibromes faciaux (&gt; 3) ou plaque fibreuse céphalique</li> <li>• Fibromes unguéaux (&gt; 2)</li> <li>• Plaque « peau de chagrin »</li> <li>• Hamartomes rétiniens multiples</li> <li>• Dysplasie corticale</li> <li>• Nodules sous épendymaires</li> <li>• Astrocytome sous épendymaire à cellules géantes</li> <li>• Rhabdomyome cardiaque</li> <li>• Lymphangioliéiomyomatose (LAM)</li> <li>• Angiomyolipomes (&gt; 2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lésions cutanées « confetti »</li> <li>• Anomalies de l'émail dentaire (&gt; 3)</li> <li>• Fibromes intrabuccaux ou gingivaux (&gt;2)</li> <li>• Tache achromique rétinienne</li> <li>• Kystes rénaux multiples</li> <li>• Hamartomes non rénaux</li> </ul>

### ↳ La neurofibromatose de type 1 (NF1)

La NF1 ou maladie de Von Recklinghausen est une phacomatose autosomique dominante polymorphe. Elle est caractérisée par des taches café-au-lait, des nodules de Lisch, des éphélides des grands plis, et de multiples neurofibromes cutanés. Des troubles cognitifs peuvent être associés <sup>[28]</sup>. Le SW avec NF1 semble bénin et ressemble au SW idiopathique plus que SW symptomatique <sup>[2]</sup>.

#### VIII.3.1.3. Les anomalies chromosomiques

Les affections chromosomiques représentent **13%** des étiologies prénatales, dont le syndrome de Down est le plus fréquent. Le SW survient chez **3%** des nourrissons atteints de syndrome de Down. Les SI chez les patients atteints du syndrome de Down ne présentant pas de lésions cérébrales anoxiques, ils ont les caractéristiques électro-cliniques de SW idiopathique et n'évoluent pas vers un désordre épileptique réfractaire <sup>[2]</sup>.

#### VIII.3.1.4. Les syndromes congénitaux

De nombreux syndromes présentent une association avec le SW, on décrit : le syndrome de CHARGE (colobome, cardiopathie, atrésie des choanes, retard de croissance et anomalies génitales), syndrome de PEHO (progressive encephalopathy with edema, hypsarythmia optic atrophy), syndrome de COFS (cérébro-oculo-facio-squelettique), le syndrome de Smith-Lemli-Opitz, la maladie de Fahr, syndrome de Freeman Sheldon <sup>[2]</sup>.

#### VIII.3.1.5. Maladies métaboliques

Des crises polymorphes et des aspects EEG variés caractérisent l'association de l'épilepsie à une erreur innée du métabolisme <sup>[29]</sup>. Parmi les maladies métaboliques qui représentent une cause fréquente de maladie neurologique ont décrit <sup>[29]</sup> : la Phénylcétonurie, la maladie de Menkes, l'hyperglycémie non cétosique, le déficit en pyruvate carboxylase, le déficit en pyruvate déshydrogénase, la pyridoxine dépendance <sup>[2]</sup>.

#### VIII.3.1.6. Les infections prénatales

Les infections prénatales représentent une cause importante dans la génération de ce trouble, parmi eux on trouve : l'herpès simplex virus (**HSV**), le cytomégalovirus (**CMV**), la toxoplasmose, la rubéole et la syphilis <sup>[2]</sup>.

### VIII.3.2. Les causes périnatales

Le SW a pour cause un trouble à la naissance dans **14% à 25%** des cas. L'encéphalopathie hypoxo-ischémique périnatale et l'hypoglycémie néonatale représentent les principales causes de cette affection <sup>[2]</sup>.

#### ↳ Encéphalopathie hypoxo-ischémique (EHI)

Elle se définit par la souffrance anoxique cérébrale du nouveau-né. Il s'agit d'une complication grave et fréquente de l'asphyxie néonatale. L'incidence est estimée à **0,4%** des naissances à terme et **1,8%** des naissances prématurées. C'est la principale cause de mortalité et de morbidité neurologique. Son pronostic immédiat est redoutable, elle peut mettre le pronostic vital en jeu. Le déficit moteur et le retard mental sont les principales séquelles d'EHI à long terme <sup>[30]</sup>.

#### ↳ Hypoglycémie

La recherche d'une hypoglycémie, devant toute convulsion néonatale est systématique, car elle entraîne des troubles de conscience chez le nouveau-né et parfois des crises généralisées. En absence du traitement, l'hypoglycémie répétée ou prolongée peut provoquer des lésions cérébrales <sup>[29]</sup>. Le niveau de glycémie qui serait responsable des séquelles neurologiques chez le nouveau-né reste encore controversé et largement débattue <sup>[31]</sup>.

### VIII.3.3. Les causes postnatales

Ce groupe regroupe environ **6%** des cas. Les causes sont <sup>[2]</sup> :

#### ↳ Les Infection du SNC

Elles sont nombreuses, on trouve : la méningite purulente, la tuberculose, le méningocoque, la méningite à pneumocoque, l'abcès cérébral, les encéphalites (rougeole, varicelle, HSV, adénovirus, CMV, virus d'Epstein-Barr (**EBV**), coqueluche, encéphalopathie aiguë) <sup>[2]</sup>.

#### ↳ Hémorragie et traumatisme cérébrale <sup>[2]</sup>

#### ↳ Insulte hypoxique-ischémique

On décrit l'arrêt cardiaque, l'infarctus cérébral unilatéral et la chirurgie cardiaque hypothermique <sup>[2]</sup>.

#### ↳ Tumeur cérébrale

Les gliomes, les papillomes du plexus choroïde et les gangliomes représentent les causes les plus rencontrés lors d'un SW [2].

## IX. Diagnostic différentiel

Il est nécessaire d'éliminer les autres maladies pour poser le bon diagnostic. Parmi les diagnostics différentiels on trouve des atteintes neurologiques et non neurologiques :

### IX.1. Les atteintes neurologiques

#### ↳ Le syndrome d'Ohtahara

Encéphalopathie épileptique très sévère qui débute généralement dans les premiers mois de la vie voire dans les premières heures après l'accouchement, rétrospectivement certaines mères déclarent des mouvements in utero qui correspondent à des crises. Le pronostic est souvent catastrophique et le RPM est sévère. Il se caractérise par des spasmes généralement toniques et par un EEG dit « suppression burst » pendant la veille et le sommeil. Des malformations cérébrales structurelles peuvent associer ce syndrome qui peut évoluer vers le SLG et / ou le SW [32].

#### ↳ Le syndrome de Lennox-Gastaut (SLG)

Est une encéphalopathie épileptique grave de l'enfant, réfractaire au traitement. Son incidence est estimée entre **1%** et **10%**. Elle se caractérise par une triade symptomatique [32] :

- ✦ Plusieurs types de crises épileptiques : les crises toniques, les crises myocloniques focales et les crises tonico-cloniques généralisées.
- ✦ EEG caractéristique montre des paroxysmes d'activité rapide et des pointes OL.
- ✦ Ralentissement de développement intellectuel avec ou sans régression.

#### ↳ Le syndrome de Doose

Est une épilepsie myoclonico-astatique qui se caractérise par l'absence de maladies neuro-métaboliques associées et par une prédisposition génétique [33].

### IX.2. Les atteintes non neurologiques

#### ↳ Le syndrome de Sandifer

Est défini par une dystonie paroxystique du cou et du tronc. Il survient généralement en association avec un reflux gastro-œsophagien (RGO) ou rarement avec une hernie hiatale <sup>[34]</sup>.

#### ↳ Le spasme du sanglot (SDS)

Est un trouble paroxystique non épileptique très fréquent chez l'enfant, son étiopathogénie reste controversée. Il survient au cours de la première enfance <sup>[35]</sup>.

#### ↳ Trémulation

Il s'agit de mouvements oscillatoires, brèves des extrémités, observés généralement chez le nouveau-né, déclenchés souvent par un mouvement soudain et un cri. Elles cessent lorsqu'on change la position ou lorsque le membre atteint est tenu dans la main <sup>[36]</sup>.

## X. Evolution et pronostic

Il est difficile de prédire le pronostic de SW, cette affection étant un grave syndrome fréquemment associé à un retard mental généralement réfractaire au traitement. Un diagnostic et un traitement précoce dès le début favorisent la chance d'efficacité du traitement et réduit le risque des séquelles à long terme cognitives, motrices et du comportement <sup>[37]</sup>.

Le diagnostic de SW peut être mal connu et les spasmes peuvent être confondus avec des coliques ou un RGO, en raison des pleurs paroxystiques <sup>[38]</sup>.

Au Japon une étude sur **259** patients atteints de SW s'est déroulée durant **20** ans, dans le but déterminer le pronostic et l'évolution à long terme des enfants. Sur les **259** patients, **2** sont morts. Sur les **257** survivants, **40%** avaient des crises quotidiennes ou hebdomadaires tandis que **25,2%** des enfants n'avaient présenté aucun symptôme durant au moins **3** ans <sup>[39]</sup>. L'âge d'apparition du syndrome, l'étiologie, le contrôle des spasmes et les anomalies EEG sont parmi les facteurs influençant l'évolution de SW <sup>[37]</sup>.

De nombreuses études prospectives montrent les résultats suivants <sup>[16]</sup> :

- Un nombre élevé de mortalités, compris entre 10 et 30%.
- L'évolution vers un SLG chez **23** à **54%** des SW pharmaco-résistants.
- Chez **50%** à **70%** des SW, une évolution vers une épilepsie.
- Un déficit neurologique moteur ou sensoriel à **5** ans chez **40%** des SW.

- Un développement cognitif normal dans **10%** à **20%** des cas quelle que soit l'étiologie. Cela peut atteindre **40%** des patients en cas de SW cryptogéniques, et seulement **2%** des patients en cas de SW symptomatiques.
- L'évolution vers un trouble du spectre autistique chez **15%** à **33%** des SW, cette incidence augmente à **70%** quand le SW s'associe à la STB.
- L'évolution vers des difficultés d'apprentissage modérées à sévères (pour les patients qui suivent une scolarité) chez **70%** à **100%** des patients.

### Facteurs de bon pronostic <sup>[2-42]</sup>

- ❖ Etiologie cryptogénique.
- ❖ Age d'apparition des spasmes (plus de **4** mois).
- ❖ Absence de crises avant les spasmes.
- ❖ Absence d'asymétrie à l'enregistrement EEG.
- ❖ Réponse précoce et rapide au traitement.
- ❖ La nature légère de la régression psychomotrice.
- ❖ Amélioration rapide de l'état clinique et des enregistrements EEG sous traitement.

### Facteurs de pronostic défavorable <sup>[2]</sup>

- ❖ Etiologie symptomatique.
- ❖ Début avant **5** mois ou après **1** an.
- ❖ Récurrence des spasmes et une hypersynergie à l'arrêt du traitement.
- ❖ Régression psychomotrice sévère.
- ❖ Retard d'initiation de traitement et échec thérapeutique.
- ❖ Anomalies électriques focales.
- ❖ Existence d'autres types de crises.

## XI. Traitement médicamenteux et autres options thérapeutiques

Contrairement aux autres encéphalopathies épileptiques, le SW a une nature réfractaire aux MAEs conventionnelles et un pronostic intellectuel sévère <sup>[40]</sup>.

Pour optimiser la prise en charge des SI, l'académie américaine de neurologie (AAN) et la Société américaine de neurologie pédiatrique (CNS) ont précisé les objectifs suivants : une disparition d'hypersynergie et une réponse positive au traitement qui se traduit par <sup>[41]</sup>:

- ✓ Une cessation complète des spasmes **14** jours après l'introduction du traitement.
- ✓ Une durée de rémission de **28** jours successifs après le dernier spasme enregistré.

Le **VGB** et l'**ACTH** sont les principaux traitements qui ont montré leur efficacité par des études contrôlées. Ces médicaments constituent le traitement de référence de première ligne, hormis au Japon où la vitamine B6 est utilisée initialement <sup>[42]</sup>.

Jusqu'à présent, il n'y a pas eu de consensus internationaux sur le traitement de premier choix <sup>[43]</sup>. La stratégie thérapeutique dépend, du coût et de la disponibilité des médicaments qui varient d'un pays à autre et peuvent limiter les choix dans certaines régions et populations de patients <sup>[45-44]</sup>.

### **XI.1. La corticothérapie**

Sera détailler dans le deuxième chapitre de ce document.

### **XI.2. Les antiépileptiques** <sup>[45]</sup>

L'antiépileptique idéal devrait posséder les caractéristiques suivantes :

- Un rapport bénéfice / risque élevé.
- Une absorption rapide et totale après administration par voie per os.
- Une pharmacocinétique linéaire qui assure une meilleure relation entre la dose et le taux plasmatique.
- Un taux de liaison faible avec les protéines plasmatiques.
- Un volume de distribution élevé et un faible volume d'élimination.
- Absence de métabolites actifs et absence de pouvoir inducteur hépatique.
- Une demi-vie longue permettant une seule prise quotidienne.
- L'existence sous forme injectable.

Cependant aucun des MEAs actuellement disponibles possède l'ensemble de ces critères <sup>[45]</sup>.

#### **XI.2.1. Le vigabatrin (VGB) = (SABRIL®)**

Le VGB ou gamma-vinyl-GABA est un inhibiteur irréversible de l'acide gamma-aminobutyrique transaminase (**GABA-T**) responsable de la dégradation de GABA, Par conséquence le VGB augmente les taux intracérébraux de GABA, qui est le principal

neurotransmetteur inhibiteur du SNC. La durée d'action du VGB est prolongée, ce qui permet une prise unique quotidienne et rend inutile le dosage plasmatique <sup>[45]</sup>.

La dose utile chez l'enfant est de **40 à 80 mg/kg/J**, en préférant l'utilisation des sachets de poudre à dissoudre dosés à **500 mg** <sup>[45]</sup>. L'efficacité du VGB a été prouvée par une étude en double aveugle contre placebo quelle que soit l'étiologie en cause des SI <sup>[42]</sup>.

En monothérapie de première intention, le VGB est plus efficace chez les nourrissons traités avant l'âge de **3 mois** que plus tard. Aux États-Unis, le VGB est le médicament de premier choix pour les comorbidités SI avec STB dont le taux de contrôle des spasmes atteint **90%**, et est le médicament de deuxième ou troisième choix pour les enfants souffrant de SI symptomatique ou cryptogénique sans RPM avant l'apparition des premiers spasmes dont le taux de contrôle est de **70%** <sup>[43-47]</sup>. Le VGB est bien toléré <sup>[45]</sup>.

Il existe un risque de rétrécissement concentrique du champ visuel (**RCCV**) irréversible lié à une toxicité rétinienne périphérique, qui peut débuter dès le premier mois de traitement, tandis que le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel de développer un RCCV <sup>[42]</sup>. En égard de ce risque, il est recommandé de ne pas administrer le VGB plus de six mois avec une campimétrie préalable à répéter tous les six mois <sup>[43-46]</sup>.

Une psychose aiguë réversible, rare, survient essentiellement chez les patients prédisposés. Parmi les effets indésirables doses dépendants, on trouve : une asthénie, fréquente en début de traitement mais transitoire, un effet orexigène, une irritabilité, une sédation, une hypotonie ou insomnie <sup>[43-46]</sup>.

### **XI.2.2. L'acide valproïque (VPA) = (DEPAKINE ®)**

Le valproate ou acide valproïque. Il s'agit d'un antiépileptique puissant sur tous les types de crises. Il est indiqué dans les épilepsies généralisées idiopathiques où il a prouvé son efficacité. Le VPA est un inhibiteur enzymatique et sa tolérance est généralement excellente. Lors d'une administration chronique, la détérioration des fonctions cognitives est nulle ou très faible. Chez l'enfant la dose usuelle est de **30 mg/kg/j**, en deux prises <sup>[45]</sup>.

Une prise de poids par effet orexigène, un tremblement d'attitude dose dépendant et une alopecie partielle, inconstante et réversible sont les effets secondaires trouvés avec le VPA. Les hépatopathies sévères sont rares et doivent être prévenues par un diagnostic précoce. Les signes d'alerte comportent une recrudescence des crises, des troubles digestifs, et des

modifications des paramètres hépatiques. Chez les sujets dont la fonction hépatique est préservée, l'hyperammoniémie modérée est constante mais rarement symptomatique <sup>[45]</sup>.

### **XI.2.3. Les benzodiazépines (BZD)**

Les BZD ont une action antiépileptique puissante et immédiate sur tous les types de crises. Après quelques semaines de traitement une tolérance peut apparaître. En plus, un phénomène de dépendance rend le sevrage du traitement difficile. Par conséquent, l'utilisation des BZD est limitée dans le traitement des épilepsies <sup>[45]</sup>. Il s'agit essentiellement du nitrazépan (Mogadon), en raison du risque d'hypotonie à la dose de **1 mg/kg/j** et de l'apparition de nouvelles molécules plus pratiques, il est très peu utilisé actuellement <sup>[42]</sup>.

### **XI.2.4. Topiramate = (EPITOMAX®)**

Est un inhibiteur faible de l'anhydrase carbonique par de multiples mécanismes d'action. Sa biodisponibilité est totale avec une demi-vie prolongée et un taux faible de fixation protéique. Les interactions médicamenteuses sont minimales. C'est un antiépileptique puissant indiqué dans les épilepsies avec des crises généralisées convulsives réfractaires. Sa tolérance neuropsychiatrique est moyenne avec modification du comportement, sédation, troubles de la concentration et du langage. De plus le topiramate a un effet anorexigène, et un risque de lithiase rénale élevé <sup>[45]</sup>.

### **XI.2.5. Zonisamide = (Zonegran®)**

Le zonisamide était efficace chez environ un tiers des cas à propos de l'expérience japonaise. Un rapport récent a montré que **20%** des patients atteints de SW avaient une réponse clinique et électrique positive au zonisamide en **1 à 2 semaines**, avec des posologies de **8 à 32 mg /kg/ jour**. Sa tolérance est généralement excellente. Il pourrait être une thérapie de première ligne si le taux d'efficacité est de **30%** ou plus dans des études contrôlées <sup>[47]</sup>.

### **XI.2.6. Lamotrigine = (Lamictal®)**

Est un antiépileptique qui réduit la libération des neuromédiateurs excitateurs, principalement le glutamate, elle agit également sur les canaux sodiques voltages dépendants. La biodisponibilité est totale, l'absorption rapide avec une demi-vie prolongée. Le médicament

présente un large spectre antiépileptique. Son métabolisme est accéléré par l'effet inducteur des autres antiépileptiques, tandis que ce dernier est réduit de moitié par le VPA <sup>[45]</sup>.

### **XI.2.7. Lévétiracétam = (Keppra®)**

Est un antiépileptique avec un spectre d'action large. Il pourrait être efficace dans quelques syndromes de l'épilepsie généralisée, particulièrement ceux qui comportent des myoclonies. L'absorption est rapide, la liaison aux protéines plasmatiques est faible, sa pharmacocinétique est linéaire avec absence d'interactions. Sa tolérance est favorable <sup>[45]</sup>.

## **XI.3. Autres options thérapeutiques**

### **XI.3.1. Pyridoxine (Vitamine B6)**

Le SW est rarement causé par une carence en vitamine B6. Au Japon, la pyridoxine à dose élevée est utilisée initialement par de nombreux neuropédiatres pour le traitement des SI, ce choix est basé sur le profil de sécurité. Le taux de réponse est d'environ **15%**, bien que ce dernier soit clairement inférieur à l'ACTH ou à la VGB. Les effets indésirables comprennent l'irritabilité, la perte d'appétit, et les vomissements, qui semblent être modestes par rapport aux effets liés à l'ACTH ou à la VGB. La pyridoxine n'a pas trouvé la faveur hors du Japon et dans quelques autres centres d'épilepsie. Mais, compte tenu du faible risque associé à son utilisation, il semble raisonnable de donner aux malades un essai de **100 à 400 mg** de pyridoxine pendant **1 à 2 semaines** avant d'initier d'autres médicaments <sup>[47]</sup>.

### **XI.3.2. Diète cétogène**

Depuis 1921 le régime cétogène est utilisé en pédiatrie dans le traitement des épilepsies rebelles, y compris les SI. L'hypothèse initiale était de créer les conditions biochimiques de jeune, en favorisant la production des corps cétoniques (**l'acétoacetate et l'hydroxybutyrate**) <sup>[48]</sup>.

C'est une option thérapeutique non pharmacologique <sup>[44]</sup> fondée sur une proportionnalité entre les lipides d'une part et les hydrates de carbone et les protéines d'autres parts en favorisant un état de cétose par la production des corps cétoniques. Le contrôle des spasmes est obtenu avec un ratio lipides sur glucides et protéines de **4/1**, ou au moins de **3/1** <sup>[48]</sup>. De préférence l'instauration de ce régime se fait en milieu hospitalier quel que soit l'âge et de façon systématique chez l'enfant de moins d'un an <sup>[49]</sup>.

Le mode d'action antiépileptique du régime cétogène reste encore méconnu cependant plusieurs hypothèses ont été suggérées. La restriction d'apport en glucose et l'augmentation d'apport en lipides favorise un état de cétose par oxydation des acides gras, ce qui stimule la production des corps cétoniques. Ces derniers agissent comme antiépileptique : en augmentant la production intracérébrale d'un neuromédiateur inhibiteur, le GABA et en inhibant la neurotransmission excitatrice via le glutamate <sup>[49]</sup>.

### **XI.3.3. Immunoglobulines intraveineuses à forte dose**

Des immunoglobulines intraveineuses à dose élevée ont été utilisées dans une variété de troubles épileptiques, c'est une option thérapeutique possible chez les patients qui ont échoué à d'autres thérapies. Ariizumi et al. ont rapporté dans leur étude que tous les six enfants qui ont eu des SI cryptogéniques ont obtenu une cessation complète, mais seulement un des cinq patients symptomatiques a répondu. Les posologies d'immunoglobulines intraveineuses vont de **100 à 200 mg/kg/jour** administrées pendant **2 à 3 semaines** ou **400 mg/kg/jour** pendant **5 jours** successifs. En réalité l'efficacité n'est pas claire, la posologie la plus appropriée et la durée n'ont pas été précisés <sup>[47]</sup>.

### **XI.3.4. Chirurgie**

Une intervention chirurgicale doit être proposée dans le cas de pharmaco-résistance et de SI symptomatiques avec épileptogenèse focale (dysplasie corticale, tumeur). Généralement de bons résultats ont été obtenus chez environ **60%** des enfants, particulièrement chez ceux avec des petites lésions. En cas de dysplasie l'indication chirurgicale est difficile, du fait de difficulté de diagnostic du SW. Avant l'âge de **18 mois** et tant que la myéline n'est pas mature, il est difficile de révéler la lésion par IRM <sup>[42]</sup>.

## **XI.4. Prise en charge neuropsychique et physique**

Des difficultés de développement de l'enfant (s'asseoir, se mettre debout, marcher à quatre pattes, vocaliser) ont été signalées dans la majorité des cas de SW. Pour améliorer l'éveil et les capacités intellectuelles et motrices des enfants une prise en charge particulière doit être donc établie. Généralement, l'estimation précise du développement de l'enfant est effectuée à l'aide d'un bilan neuro-psychologique global établi par un neuropédiatre <sup>[50]</sup>.

### **XI.4.1. Kinésithérapie – Psychomotricité – Ergothérapie**

La kinésithérapie, la psychomotricité et l'ergothérapie ont un rôle primordial dans l'amélioration de la qualité de vie de l'enfant atteint de SW en favorisant l'acquisition de l'équilibre, la musculation, la marche tout seul, le développement de son indépendance par des méthodes basées sur la stimulation de l'enfant par des actes simples et répétitifs quotidiennement [50].

#### **XI.4.2. Orthophonie**

Des séances d'orthophonie améliorent la communication et l'interaction avec l'environnement, en stimulant le toucher, l'ouïe, et la vue [50].

#### **XI.4.3. Orthoptie**

Chez les enfants avec une atteinte visuelle, la rééducation des yeux peut être bénéfique, comme par exemple des exercices à la piscine. L'évolution est en fonction de la gravité d'handicap. La connaissance à l'avance de séquelles résistantes est impossible [50].

### **XII. Les molécules d'avenir**

**Ganaxolone** : actuellement fait l'objet de plusieurs études de recherche d'activité antiépileptique [57], c'est un agent d'une nouvelle classe appelée « neurostéroïde » qui module les récepteurs GABA-A [84]. La ganaxolone est bien tolérée selon diverses études pharmacocinétiques, cependant elle est associée à des effets secondaires limitant sa dose tels que la somnolence et la sédation qui sont réversibles [79].

**Acide 3-amino-4-difluorométhylényl-1-cyclopentanoïque (analogue du VGB)** : c'est un nouveau inhibiteur du GABA-T, qui peut être administré à des posologies significativement plus faibles que la VGB ce qui réduit le risque de RCCV [85].

### **XIII. Conclusion**

Malgré l'apparition de nombreuses nouvelles stratégies thérapeutiques allant du développement des médicaments à l'intervention chirurgicale, le SW reste l'un des syndromes épileptiques le plus grave. Ces caractéristiques électro-cliniques sont la base de recherche en neurologie pédiatrique [40].

## Chapitre II **C**orticothérapie

## I. Introduction

Le terme corticothérapie signifie un traitement médicamenteux par glucocorticoïdes (GCs), naturels ou de synthèses.

Les GCs sont des régulateurs importants de différentes fonctions physiologiques essentiels à la vie <sup>[51]</sup> et sont souvent utilisés dans de nombreux domaines thérapeutiques, notamment en pédiatrie vu l'absence de restriction d'âge pour cette classe thérapeutique <sup>[52]</sup>.

En pédiatrie, plusieurs maladies sont prises en charge par les corticoïdes en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, antiallergiques et immunosuppressives, en plus de ces trois propriétés classiques ils ont une action antiépileptique qui permet leur indication comme traitement de premier choix de nombreuses encéphalopathies épileptiques comme le ‘syndrome de West’.

Le traitement de SW demeure une problématique en raison sa nature réfractaire aux MAEs classiques, son mauvais pronostic et son hétérogénéité étiologique <sup>[40]</sup>. De ce fait la corticothérapie a fait l'objet de nombreuses études qui dans la plupart des cas prouvent sa place sur le pronostic et l'évolution de SW, alors **comment se justifie son intervention en tant qu'antiépileptique dans le traitement de SW ?**

## II. Généralités

### II.1. Historique

La fin des années 1940 était la naissance de la corticothérapie où la chimie des stéroïdes commençait à rapporter de nouvelles voies thérapeutiques. La chimie extractive (Tadeus Reichstein), la chimie de synthèse (Edward Clavin Kendall) et la recherche clinique (Philip Showalter Hench) s'unirent pour aboutir à la découverte de la cortisone en 1948, chef de file d'une longue série de dérivés apparentés. Outre le traitement de la maladie d'Addison et leurs premières applications dans le domaine des maladies rhumatismales et inflammatoires, les corticoïdes permettaient de traiter un grand nombre de troubles fonctionnels et métaboliques. La fluoration de la molécule stéroïdienne conduit à l'obtention d'une molécule plus active et bien tolérée. La corticothérapie a montré sa place dans le traitement des maladies allergiques ou de l'immunité, les rejets de greffe, de nombreuses affections respiratoires, digestives, oculaires et dermatologiques. Actuellement, elle est utilisée dans toutes les spécialités thérapeutiques <sup>[53]</sup>.

## II.2. Définition et classification des corticoïdes

Le terme corticoïde est défini par une contraction de corticostéroïdes, il correspond aux hormones naturelles sécrétées par la glande surrénale ainsi qu'à leurs dérivés synthétiques <sup>[54]</sup>.

On trouve deux types de glucocorticoïdes :

### ↳ Les glucocorticoïdes naturels

On décrit : le cortisol (hydrocortisone), la cortisone et la corticostérone. Uniquement pour le cortisol, la sécrétion est en quantités notables chez l'homme <sup>[55]</sup>.

### ↳ Les glucocorticoïdes de synthèse

Les GCs synthétiques ont une activité majorée pour permettre une action anti-inflammatoire meilleure. Ils sont indiqués aussi pour leur propriété immunosuppressives, antiallergiques et sont définis-en <sup>[54]</sup> :

- corticoïdes à action courte (méthylprednisolone, prednisone, prednisolone), ils ont un pouvoir anti-inflammatoire **4 à 5** fois supérieur à celui du cortisol.
- corticoïdes à action intermédiaires (paraméthasone, triamcinolone), ils ont un pouvoir anti-inflammatoire **5 à 10** fois supérieur à celui du cortisol.
- corticoïdes à action prolongée (dexaméthasone, cortivazol, bêtaméthasone), ils ont un pouvoir anti-inflammatoire **25 à 30** fois supérieur à celui du cortisol.

## II.3. Régulation de la sécrétion des corticoïdes

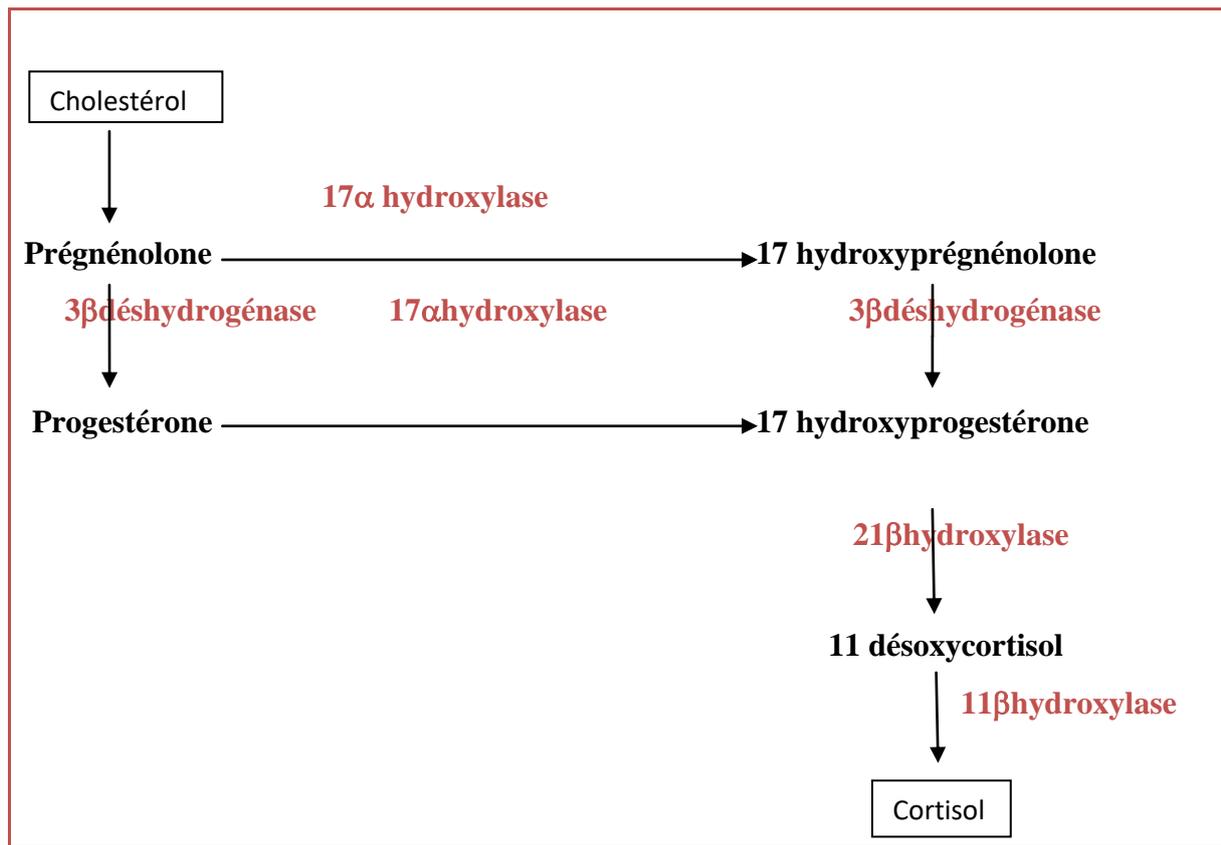
Les glandes surrénales sont en nombre de deux, situant chacune au sommet d'un rein. Chaque surrénale est constituée de deux parties différentes <sup>[52]</sup> :

↳ La **médullosurrénale** (couche interne) : responsable de la sécrétion des catécholamines (noradrénaline, adrénaline) <sup>[52]</sup>.

↳ La **corticosurrénale** (couche externe) <sup>[52]</sup> : composée de trois zones

- La zone glomérulée : la partie superficielle qui sécrète l'aldostérone.
- La zone fasciculée : la partie intermédiaire, synthétise les GCs.
- La zone réticulée : la partie interne qui synthétise les hormones sexuelles.

Les hormones stéroïdiennes sont synthétisées par les différents tissus de la corticosurrénale à partir du cholestérol (**figure 6**) <sup>[56]</sup> :



**Figure 6:** Voie de synthèse du cortisol <sup>[55]</sup>

La synthèse de cortisol dépend du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien et de la présence d'un équipement enzymatique responsable des voies de synthèses des hormones stéroïdiennes. Les glandes surrénales produisent et sécrètent en moyenne **15 mg** de cortisol par jour avec un maximum le matin et un minimum à minuit dont le taux présente un intérêt en pathologie <sup>[56]</sup>.

La synthèse du cortisol dans la zone fasciculée est stimulée par l'ACTH (corticostimuline) dont sa synthèse et sa libération par l'hypophyse sont sous la dépendance des peptides hypothalamiques : la CRH et la vasopressine <sup>[56]</sup>.

La sécrétion basale et en réponse au stress de l'ACTH est maintenue par la CRH. La vasopressine n'a aucune action sur la sécrétion basale de l'ACTH, il agit en synergie avec la CRH seulement en cas de stress <sup>[57]</sup>. Le cortisol exerce un feedback négatif sur les hormones hypothalamo-hypophysaires (**figure 7**) <sup>[56]</sup>.

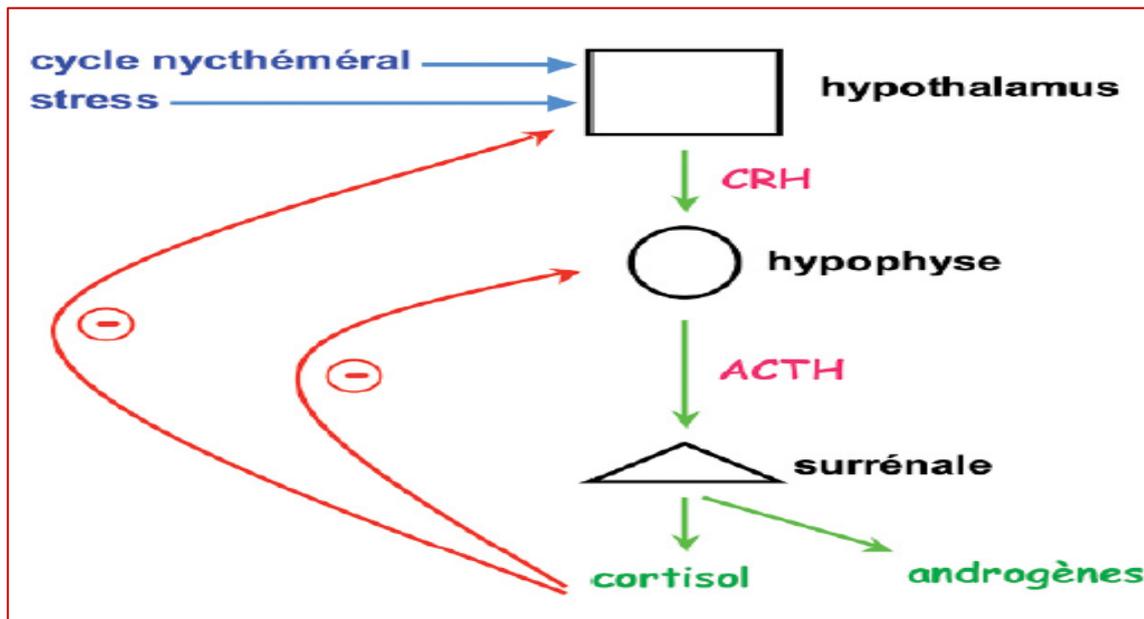


Figure 7 : Axe hypothalamo-hypophysocorticosurrénalien <sup>[56]</sup>

### III. Pharmacocinétique

#### III.1. Absorption

L'absorption des GCs est facile et rapide après administration per os, généralement dans le jéjunum haut. Le pic plasmatique est obtenu 1 à 2 heures après administration. La variabilité de l'absorption dépend de corticoïde administré, du sel utilisé et elle peut être ralentie par les repas <sup>[58]</sup>.

#### III.2. Distribution

Au niveau sanguin, les corticoïdes sont liés aux protéines plasmatiques (l'albumine et la transcortine). Contrairement à l'albumine, la liaison à la transcortine a une faible capacité et rapidement saturée, les GCs qui se fixent préférentiellement à l'albumine ont une cinétique linéaire (dexaméthasone, méthylprednisolone) tandis que les GCs qui se fixent préférentiellement à la transcortine (le cortisol et la prednisolone) ont une cinétique non linéaire avec une augmentation des concentrations de la forme active qui est indépendante de la dose administrée. La distribution des GCs dans les tissus est variable, elle dépend des propriétés physicochimiques des molécules <sup>[59]</sup>.

**Tableau II** : Fixation des corticoïdes aux protéines plasmatiques <sup>[60]</sup>

<b>Transcortine</b>	<b>Albumine</b>
<b>Cortisol</b>	<b>Les glucocorticoïdes synthétiques</b>
Transport spécifique Fixation de haute affinité mais de faible capacité.	Fixation non spécifiques possédant une faible affinité mais une grande capacité.

La distribution des GCs est homogène dans tous les tissus avec un volume de distribution de **1 à 3 L/Kg**. Le temps de demi-vie plasmatique varie de **90 à 300 min**, alors que la durée d'action varie de **12 à 96 h** selon la molécule (**tableau III**) <sup>[60]</sup>.

**Tableau III** : Demi-vies plasmatiques et demi-vies biologiques <sup>[60]</sup>

<b>CORTICOÏDE</b>	<b>Demi vie plasmatique (Minute)</b>	<b>Durée d'action (Heure)</b>
<b>Cortisone</b>	<b>90</b>	<b>8-12</b>
<b>Hydrocortisone</b>	<b>90</b>	<b>8-12</b>
<b>Prednisolone</b>	<b>≥ 200</b>	<b>18-36</b>
<b>Méthylprednisolone</b>	<b>≥ 200</b>	<b>18-36</b>
<b>Triamcinolone</b>	<b>≥ 200</b>	<b>18-36</b>
<b>Dexaméthasone</b>	<b>≥ 300</b>	<b>36-54</b>
<b>Bétaméthasone</b>	<b>≥ 300</b>	<b>36-54</b>
<b>Fluméthasone</b>	<b>≥ 300</b>	<b>36-54</b>

### III.3. Métabolisme

Les GCs sont des molécules liposolubles qui doivent être métabolisées en molécules hydrosolubles pour être éliminés par voie rénale ou biliaire. Le métabolisme de ces molécules est sous la dépendance d'une enzyme de **phase 1**, qui est le cytochrome **P450** majoritaire au niveau hépatique <sup>[59]</sup>.

### III.4. Elimination

L'élimination de la grande partie de tous les métabolites des GCs se fait par voie rénale sous forme de glucuroconjugués hydrosolubles (60 à 70%), alors qu'environ 1% de la cortisone et du cortisol est retrouvée dans les urines sous forme inchangée <sup>[10]</sup>.

## IV. Propriété pharmacologiques et mécanisme d'action

### IV.1. Structure des corticoïdes

Tous les GCs possèdent une structure commune. Cette structure de base nommée 10,13 diméthylcyclopentanoperhydrophénantrène ou 5-béta-pregnane <sup>[61]</sup>.

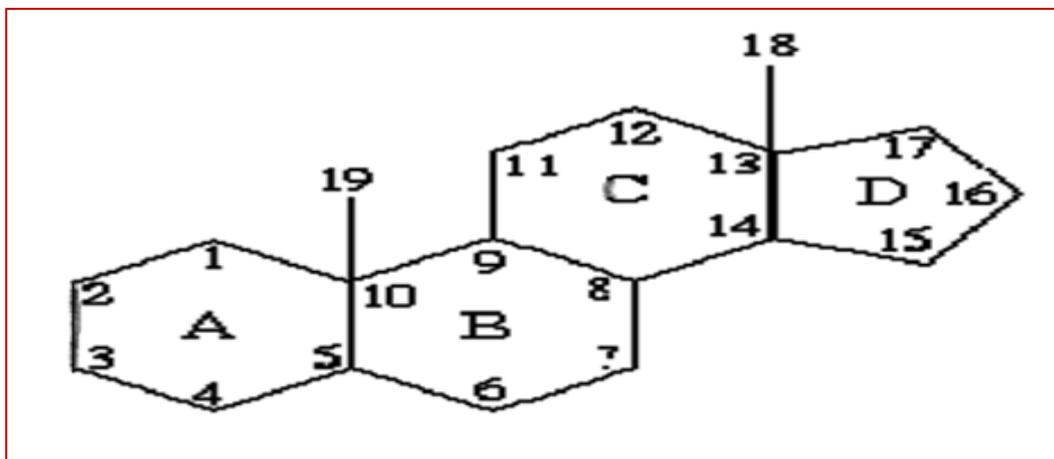


Figure 8 : Noyau pregnane <sup>[61]</sup>

L'addition des motifs structuraux sur cette structure de base, est responsable de l'effet biologique des GCs : une double liaison entre les carbones 4 et 5 ; une fonction cétone en 3 et en 2 ; une fonction hydroxyle en 11 Béta et 17 alpha (figure 9) <sup>[61]</sup>.

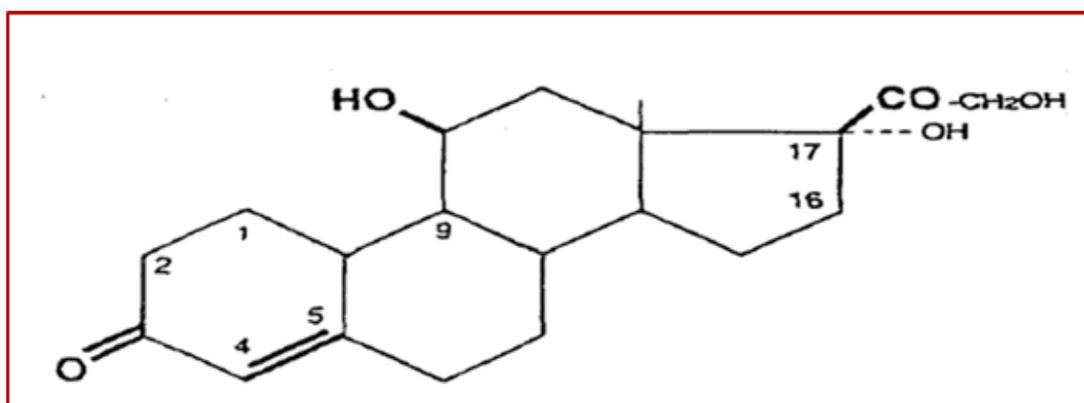


Figure 9 : Structures chimiques du cortisol <sup>[58]</sup>

## IV.2. Mécanisme d'action

Les GCs agissent principalement par des mécanismes génomiques impliquant l'interaction entre le complexe hormone/récepteur et le génome de la cellule <sup>[62]</sup>.

Les corticoïdes sont des agonistes des récepteurs nommés glucocorticoid receptors (**GR**) pour les GCs et **MR** pour les minéralocorticoïdes. Les GCs naturels possèdent une sélectivité pour les deux types de récepteurs GR et MR alors que les GCs synthétiques présentent une plus grande affinité pour GR, ce qui réduit les effets minéralocorticoïdes <sup>[63]</sup>.

Les GR font partie de la superfamille des récepteurs nucléaires aux stéroïdes : GCs, minéralocorticoïdes, œstrogènes, androgènes, progestérone. Ils possèdent une organisation commune en trois domaines spécifiques <sup>[51]</sup>:

- ↪ Un domaine de régulation transcriptionnelle (partie N-terminale).
- ↪ Un domaine de liaison à l'ADN (partie intermédiaire).
- ↪ Un domaine de liaison au ligand (partie C-terminale).

La forme libre inactive du récepteur GR est composée de différentes protéines <sup>[63]</sup> :

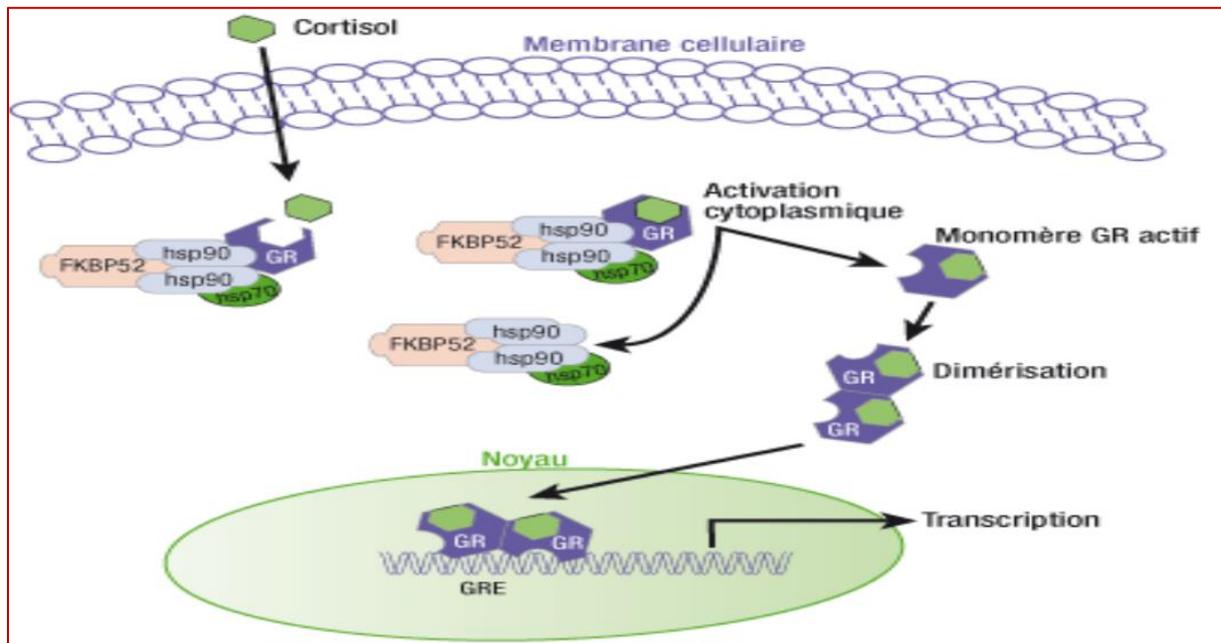
- ✓ Le récepteur lui-même.
- ✓ Des heat shock protein (l'hsp **90** et l'hsp **70**).
- ✓ Une immunophiline (protéine qui fixe la ciclosporine).

Ce complexe permet la liaison du ligand en exposant son site dans un état de haute affinité <sup>[63]</sup>. Le principal mode d'action des GCs se base sur leur liaison avec leur récepteur (GR), les GR sont des protéines qui peuvent agir comme facteur de transcription ligand dépendant et peuvent réguler l'expression de gènes de réponse aux GCs <sup>[51]</sup>.

La fixation du corticoïde sur son récepteur GR va dissocier le complexe, par la suite le GR s'associe à un autre complexe ligand-récepteur. Ce dernier traverse alors la membrane nucléaire afin de se fixer sur la GRE (Glucocorticoid Responsive Element : séquence spécifique de l'ADN), à ce moment-là le GR va jouer le rôle de facteur de transcription <sup>[63]</sup>.

La transcription de gènes cibles est stimulé par les GR en induisant, la formation d'un complexe d'initiation de transcription qui contient une ARN polymérase. Les protéines qui déterminent l'action hormonale du GC sont codées par les nouveaux ARNm synthétisés <sup>[51]</sup>. Le GR peut également stimuler la synthèse de protéines comme c'est le cas pour la lipocortine

(protéine qui inhibe la phospholipase A2), il provoque aussi la répression de gènes tels ceux qui codent pour l'ACTH, suite à un rétrocontrôle négatif exercé par le cortisol [63].



**Figure 10** : Mécanisme d'action intracellulaire des glucocorticoïdes [63]

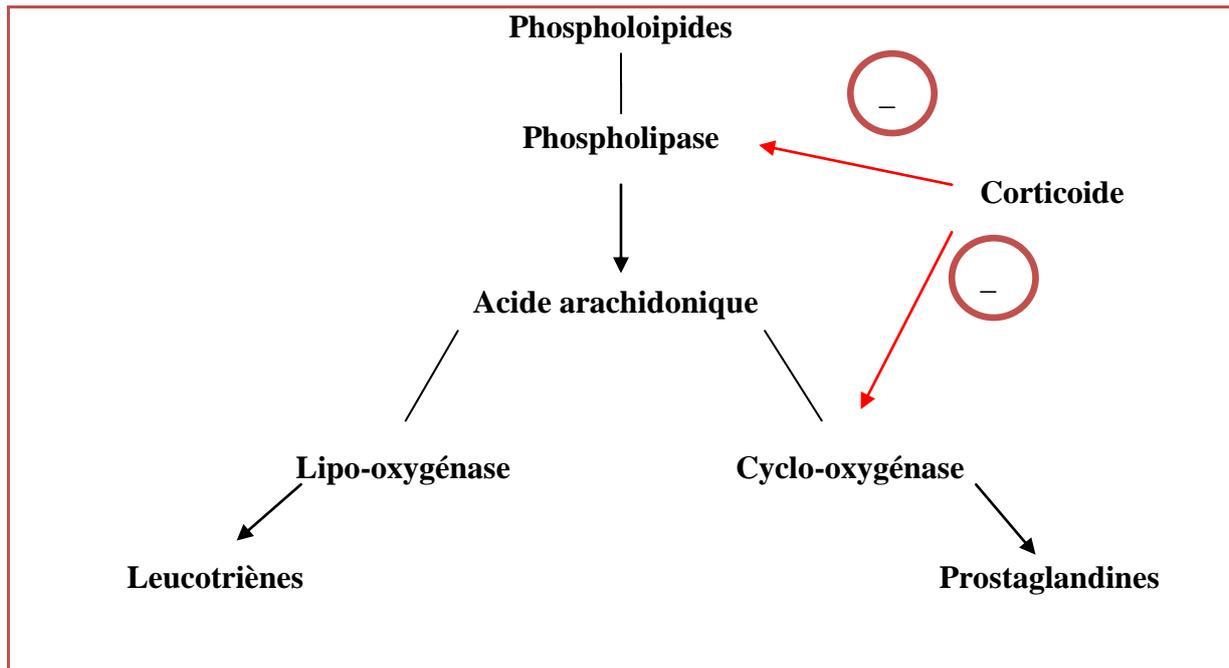
## V. Indication et effets thérapeutiques attendus

Les GCs possèdent des propriétés multiples, anti-inflammatoires, antiallergiques et immunosuppressives [64] :

### V.1. Anti-inflammatoire

L'effet anti-inflammatoire des GCs s'exerce, dans les conditions pathologiques. Les GCs peuvent inhiber toutes les étapes de la cascade inflammatoire en contrôlant les différents stades de l'inflammation : la vasodilatation, la formation d'œdème, la migration des leucocytes, le stress oxydatif, la phagocytose [51].

Ils freinent l'activation de la phospholipase A2, ils altèrent la fonction des médiateurs inflammatoires (prostaglandines, leucotriènes), et ils suppriment la production des radicaux libres. Au niveau de la cellule inflammatoire, les effets génomiques aboutissent soit à l'inhibition de la synthèse de certaines protéines pro-inflammatoires par transrépression soit à la synthèse d'autres protéines, qui inhibe l'inflammation. Néanmoins, la transrépression est considérée comme médiant la majorité des effets anti-inflammatoires recherchés lors d'administration d'un GC [51].



**Figure 11** : Rôle des corticoïdes au cours de l'inflammation <sup>[58]</sup>

## V.2. Immunomodulatrice

Les GCs ont une action sur les lymphocytes B et T et les macrophages par modification de la production de lymphokines et d'interleukines. De plus les GCs augmentent la synthèse d'immunoglobulines par les lymphocytes B et empêchent l'expression des antigènes de surface d'histocompatibilité de classe II <sup>[62]</sup>.

## V.3. Antiallergique

L'effet anti-allergique des GCs s'installe très rapidement après l'interaction entre les IgE et l'allergène, en inhibant la transduction du signal induit par le contact et la reconnaissance des IgE à leurs récepteurs de haute affinité (**FcεRI**) présents à la surface des mastocytes et des basophiles, ainsi que l'expression de ces récepteurs. C'est en inhibant la scission du phosphatidyl inositol diphosphate intramembranaire, au niveau du FcεRI. Cette scission est l'une des étapes de la transduction du signal elle est alors essentielle à l'activation cellulaire et à la libération des médiateurs solubles de l'allergie <sup>[64]</sup>.

## VI. Utilisation en tant qu'antiépileptique dans le syndrome de West

Les corticostéroïdes principalement la prednisolone, l'hydrocortisone et l'ACTH ont été indiqués dans le traitement des épilepsies depuis plus de **50** ans. Au cours des 30 dernières années, la plupart des rapports ont porté sur les syndromes d'épilepsie et les encéphalopathies épileptiques résistantes au traitement par les MAEs conventionnels et plus spécifiquement le SW. En 1958, Sorel et Dusaucy-Bauloye ont prouvé l'efficacité de l'ACTH dans le traitement des SI, entraînant non seulement un contrôle total des crises, mais aussi des améliorations électriques et comportementales <sup>[65]</sup>.

Les corticoïdes existent sous plusieurs formes, ACTH naturelle aux Etats-Unis, ACTH de synthèse en Europe et au Japon, les GCs oraux comme la prednisolone et l'hydrocortisone à différentes posologies, dont la durée de traitement est variable <sup>[43]</sup>. Le traitement idéal prouvé de SW n'est pas toujours le traitement pratique de référence. Les régions géographiques et les coûts devraient également être pris en compte pour faire des choix pratiques pour la prise en charge de SW <sup>[40]</sup>.

Les résultats de recherche concernant le traitement des SI sont contradictoires. Certaines études n'ont signalé aucune différence d'efficacité entre l'ACTH et la prednisolone alors que d'autres ont rapporté de meilleurs résultats avec l'ACTH <sup>[65]</sup>. Deux études antérieures ont prouvé que les corticostéroïdes oraux étaient moins efficaces (**29** à **33%** de disparition de spasmes) cependant dans l'étude UKISS, l'efficacité de la prednisolone orale était équivalente à celle de l'ACTH synthétique (**70%** vs **76%** respectivement de cessation des spasmes après **14** jours) <sup>[66]</sup>.

### VI.1. ACTH

Aux USA l'ACTH naturelle est utilisé comme traitement de première intention des SI tandis qu'ailleurs l'ACTH synthétique (**tétracosactide**) est le plus fréquemment utilisé avec une efficacité comparable <sup>[42]</sup>.

En France, l'autorisation de mise sur le marché (**AMM**) est seulement pour le tétracosactide qui existe sous deux formes <sup>[67]</sup> :

- Synacthène® **0,25**mg/ ml, solution injectable IM ou IV.
- Synacthène Retard® **1**mg/ ml, suspension injectable IM.

Synacthène et synacthène retard constituent un traitement de deuxième ligne du SW, en cas d'inefficacité des corticoïdes oraux ou après échec du VGB [67].

La dose optimale d'ACTH et la durée du traitement pour les SI n'ont pas été définis avec précision, bien qu'une durée courte soit préférable (15 jours) [68]. L'ACTH à dose élevée est probablement pensée pour être la plus efficace comparée avec une faible dose puisqu'un taux élevé d'ACTH permet le passage d'une quantité plus importante à travers la barrière hémato-encéphalique, menant à une action directe sur le SNC [41], ce qui conduit à une amélioration de l'EEG suite à son utilisation en première intention [10].

Si l'ACTH arrive à contrôler totalement les spasmes et que l'EEG soit normalisé, alors l'ACTH est diminué progressivement sur 1 à 4 mois. Dans le cas contraire l'ACTH devrait être rapidement diminuée, et un autre médicament devrait être administré [47].

L'ACTH est administrée par injection intramusculaire [68], cette forme injectable engendre un stress chez l'enfant, car ce traitement impose la répétition d'injections intramusculaires invasives. Pour cette raison beaucoup de cliniciens préfèrent l'utilisation des corticoïdes oraux d'efficacité équivalente et d'administration simple et facile, son instauration s'effectue en milieu hospitalier [10].

## VI.2. Corticostéroïdes oraux

Vu la meilleure tolérance des corticoïdes oraux et le faible taux d'effets secondaires observé, la corticothérapie orale est donc une alternative à l'ACTH [42].

### VI.2.1. Hydrocortisone (HC)

C'est le corticoïde le plus utilisé par les français et les italiens, il est disponible dans très peu de pays, dont l'Algérie [43]. Il a été choisi comme médicament de référence dans le traitement de SW pour les raisons suivantes [69] :

- ↳ Sa tolérance qui est meilleure par rapport à celle de l'ACTH.
- ↳ Pas de différence d'efficacité entre la forme orale et la forme parentérale.
- ↳ L'HC à la dose de 15 mg/kg/jour est équivalente à l'ACTH à la dose de 40 UI/jour.

Malgré son efficacité remarquable dans le traitement des SI, son mécanisme pharmacologique reste encore mal connu [70].

L'HC est indiqué dans le traitement de SW suite à une autorisation d'utilisation conventionnelle parce que son indication dans le SW n'a pas de place chez la population pédiatrique dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), donc il est utilisé hors AMM <sup>[71]</sup>.

### **VI.2.2. Prédnisolone**

Chez un nouveau-né la capacité de l'enzyme Hydroxystéroïd 11-Beta Dehydrogenase 1 (HSD11B1) est faible pour réduire la prednisone en métabolite actif prednisolone et cette capacité augmente au cours des six premiers mois de la vie. Ce qui rend la prednisone moins efficace que la prednisolone chez un nouveau-né avec SI <sup>[72]</sup>. Selon le RCP, la prédnisolone est indiquée dans le traitement des SI <sup>[73]</sup>.

Selon l'étude de Chellamuthu, Sharma, Jain et al. (2014), la prednisolone à dose élevée (4 mg /kg/jour) est plus efficace que la prednisolone à dose faible (2 mg/kg/jour) pour le contrôle des spasmes à 14 jours <sup>[74]</sup>. Pour avoir une efficacité maximale dans une période aussi courte que cliniquement indiqué, il est nécessaire d'ajuster les doses de la prednisolone <sup>[46]</sup>.

Une désintoxication périphérique accrue des stéroïdes chez le nouveau-né diminue leur biodisponibilité, ce qui explique le bénéfice d'administration de la prednisolone à des doses adultes <sup>[75]</sup>.

La durée de traitement dépend de l'étiologie de l'atteinte. Dans le cas de SW idiopathique, on administre le traitement par cures courtes de 4 à 6 semaines. Si l'étiologie est symptomatique ou cryptogénique, les cures sont plus étendues pour une durée supérieure à un mois avec une décroissance progressive des doses <sup>[10]</sup>.

**Tableau IV** : Présentation des différents glucocorticoïdes per os utilisés dans le traitement des SI <sup>[10]</sup>

Princeps	DCI	Présentation	Administration	Posologie
<b>Hydrocortisone</b> <b>Roussel®</b>	Hydrocortisone	Comprimé blanc à 10 mg	Voie orale Les comprimés sont écrasés et mélangés à l'alimentation	12 à 20 mg/m <sup>2</sup> /J à répartir matin, midi et 16h. Traitement de 3 à 12 mois
<b>Solupred®</b>	Prednisolone	Comprimé orodispersible à 5 mg	Voie orale	Traitement d'attaque: de 0,5 à 2 mg/kg/jour Traitement d'entretien: de 0,25 à 0,5 mg/kg/jour
<b>Médrol®</b>	Méthylprednisolone	Comprimé blanc sécable à 4 mg	Voie orale Les comprimés sont écrasés et mélangés à l'alimentation	0,4 à 1,6 mg/kg/J Soit 0,5 à 2 mg/kg/J Equivalent prednisone Traitement de plusieurs mois

### VI.3. Mécanisme d'action

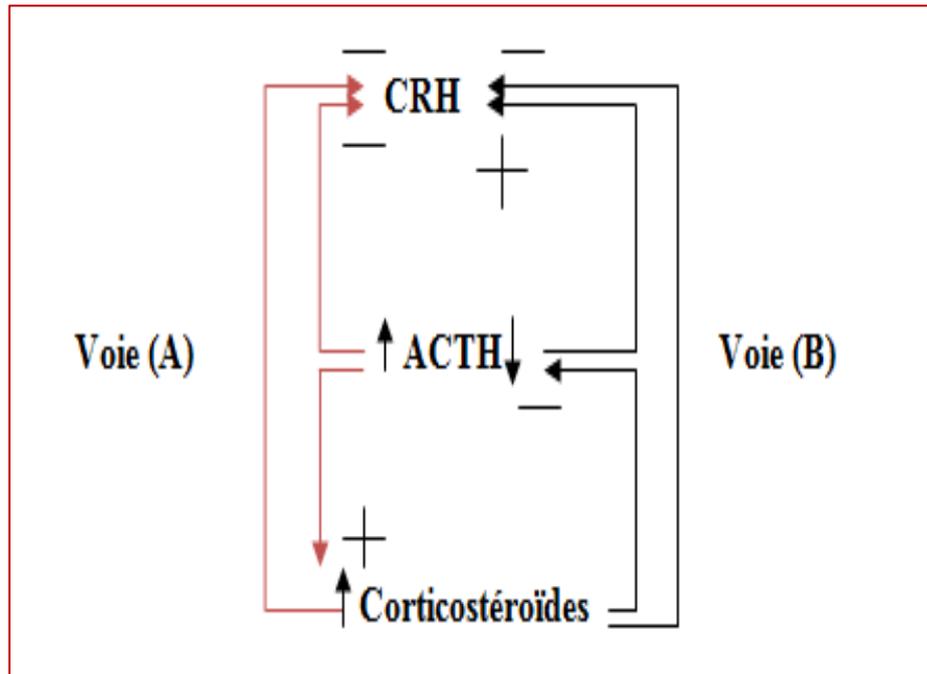
Le mécanisme d'action des corticostéroïdes oraux et de l'ACTH sur les crises et les spasmes reste encore mal connu et largement hypothétique <sup>[65]</sup>.

#### VI.3.1. Action anticonvulsivante liée à l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien

Suite à la survenue des SI les corticostéroïdes ont un effet sur l'axe hypothalamohypophysaire surrénalien, par un mécanisme de compensation. Les changements qui se produisent au cours de la période pré et périnatale sont susceptibles d'augmenter la production des GCs dans le corps, ce qui engendre une régulation épigénétique des GR par un phénomène de méthylation.

Il résulte donc un état de résistance relative aux GCs. Le rétrocontrôle négatif de l'axe hypothalamohypophysaire surrénalien est affaibli et par la suite le niveau de CRH est augmenté pour provoquer des spasmes [76].

La réponse favorable à l'ACTH et aux corticostéroïdes oraux suggère l'implication de CRH dans la survenue des spasmes. Alors la corticothérapie devrait être dirigée pour abaisser les taux de CRH comme le montre la **figure 12** [77].



**Figure 12** : Interaction des circuits de rétrocontrôle de l'ACTH et des corticostéroïdes sur la sécrétion de CRH [77]

Le taux d'ACTH est augmenté dans le sang suite à son administration, ce qui conduit à la diminution du taux de CRH par une manière double comme indiqué dans la **voie (a)** : tout d'abord, il empêche directement la sécrétion de CRH, par la suite le taux sanguin de stéroïdes est augmenté ce qui exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de CRH. Alors un double effet inhibiteur puissant sur la sécrétion de CRH et une baisse de niveau de CRH conduisant à une résolution souhaitée des spasmes. En revanche, les stéroïdes oraux ont deux effets opposés sur la production de CRH comme le montre la **voie (b)** : en premier lieu, le taux sanguin élevé de stéroïdes inhibe à la fois la sécrétion de CRH et la sécrétion d'ACTH. Par la suite, la diminution de la sécrétion d'ACTH stimule la sécrétion de CRH et donc le taux de CRH n'arrive pas à produire autant l'efficacité obtenue par l'administration d'ACTH [77].

### VI.3.2. Action anticonvulsivante liée à la modulation des récepteurs GABA-A

Les neurostéroïdes sont des modulateurs allostériques puissants et positifs des récepteurs GABA-A en augmentant le courant de chlorure évoqué par le GABA qui augmente la fréquence et/ou la durée d'ouverture du canal chlorure. Les récepteurs GABA-A sont constitués de 3 sous-unités ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) qui constituent des canaux ioniques ligand-dépendants. Il a été montré que des concentrations élevées de certains neurostéroïdes agissent comme agoniste en l'absence de GABA, cette activité allostérique positive due aussi à la présence d'un groupe 3 $\alpha$ -hydroxy dans le cycle A de ces molécules [78].

Les neurostéroïdes agissent comme anticonvulsivants en améliorant la transmission GABAergique, ce qui leur confère une place importante dans le traitement pharmacologique de diverses maladies neurologiques, y compris les SI [79]. L'administration d'ACTH chez un sujet épileptique entraîne une augmentation de la synthèse de déoxycorticostéroïdes (DOC) qui seront convertis en un neurostéroïde particulier : l'allotétrahydrodéoxycorticostérone. Ce dernier induit un effet anticonvulsivant en activant le récepteur GABA-A de façon allostérique [41].

Une baisse de l'expression des récepteurs GABA-A est impliquée dans la pathogenèse des SE. Ces changements perturbent la transmission GABAergique entraînant par la suite une augmentation de la susceptibilité aux crises et une sensibilité réduite des médicaments qui agissent sur la transmission GABAergique [80].

L'activation des GR a un rôle important dans la réduction de la sévérité des crises en augmentant le nombre de récepteurs GABA-A à la synapse, par leur recrutement à partir du milieu extra synaptique, par conséquent, cette activation des GR augmente l'efficacité des agonistes du récepteur GABA-A (par exemple le diazépam) [80], cette propriété permet au GC d'agir en synergie avec d'autres antiépileptiques et leur association au VGB en deuxième intention dans le traitement des spasmes [10].

## VII. Effets indésirables et précaution d'emploi

De façon générale, les effets indésirables des corticoïdes surviennent après une période de traitement prolongée et rarement après une corticothérapie en cure courte. Ils sont essentiellement médiés par la réponse génomique qui est principalement temps-dépendante plus que dose-dépendante [81].

Les effets secondaires représentent l'inconvénient majeur de la corticothérapie, avec une fréquence élevée avec l'ACTH de synthèse. L'hypertension artérielle et la dépression du système immunitaire sont les effets indésirables les plus souvent signalés. Parmi les conséquences neuropsychiatriques : une agitation et une modification des habitudes de sommeil (insomnie, somnolence) qui peuvent arriver au cours de la deuxième et troisième semaine de traitement [82]. Parmi les effets indésirables mineurs associés à la corticothérapie, une augmentation de l'appétit avec gain de poids d'où la nécessité de réduire l'apport sodé et un risque ulcéreux, il convient alors d'indiquer un pansement gastrique [10].

Les GCs doivent être utilisés avec prudence en pédiatrie, le suivi clinique et biologique doit être rigoureusement pris en compte avec un apport en calcium et en vitamine D, pour éviter le risque d'une ostéoporose iatrogène [10]. Le suivi prospectif des capacités psychomotrices montre une détérioration au bout de deux semaines avec une évolution favorable quelques semaines plus tard [82].

Avant d'utiliser les vaccins vivants atténués (oreillons, rubéole, rougeole, tuberculose, varicelle, gastroentérite à rotavirus) une réévaluation du rapport bénéfice/risque est obligatoire du fait de l'immunosuppression induite par les corticoïdes [10].

### VIII. Interaction médicamenteuse possible chez l'enfant

Les risques d'interactions des GCs avec d'autres médicaments doivent être pris en compte.

#### ❖ Des interactions pharmacocinétiques [54]

- Les inducteurs enzymatiques comme la rifampicine réduisent l'effet des corticoïdes, ce risque étant plus élevé avec la méthylprednisolone qu'avec la prednisolone.
- Les pansements gastriques ralentissent l'absorption des corticoïdes, de ce fait l'effet est réduit.
- Les inhibiteurs enzymatiques comme l'acide valproïque augmentent l'action des corticoïdes.
- Les corticoïdes diminuent l'effet du lithium en augmentant sa clairance rénale.

#### ❖ Des interactions pharmacodynamiques

- Le risque d'hypokaliémie est augmenté par l'association à des médicaments hypokaliémisants comme les laxatifs ou les diurétiques <sup>[54]</sup>.
- Les corticoïdes inhibent la sécrétion de l'insuline, ils diminuent par la suite l'effet des antidiabétiques en induisant une insulino-résistance hépatique et musculaire <sup>[55-83]</sup>.

## IX. Contre-indications

Les principales contre-indications sont présentées dans le tableau suivant :

**Tableau V : Contre-indications de la corticothérapie chez l'enfant <sup>[55]</sup>**

Pathologie	Contre-indication
<b>Infectieuse</b>	Tout état infectieux non contrôlé mycosique ou bactérien Infection local ou généralisée, articulaire, ou cutanée.
<b>Hématologique</b>	Coagulopathie.
<b>Allergique</b>	Hypersensibilité à l'un de médicament.
<b>Dermatologique</b>	Herpes, Psoriasis, Varicelle et Zona.
<b>Digestive</b>	Ulcère gastrique en évolution.
<b>Hépatique</b>	Cirrhose hépatique, Hépatite virale aigue.
<b>Neuropsychique</b>	Etats psychotiques aigus.
<b>Autres</b>	Diabète non contrôlé.

## X. Conclusion

L'utilisation des corticoïdes pour le traitement de SW a fait l'objet de nombreuses recherches scientifiques. Malgré que le mécanisme antiépileptique des corticoïdes est mal connu, ils permettent une meilleure amélioration de la prise en charge de cette encéphalopathie vu sa nature rebelle aux antiépileptiques classiques et son pronostic défavorable.

## Deuxième partie **E**tude **p**ratique



## ***Matériels et méthodes***

## **I. Objectif**

### **I.1. Objectif principal**

Estimer la réponse thérapeutique liée à l'utilisation des corticoïdes comme traitement de première intention du syndrome de West.

### **I.2. Objectifs secondaires**

- 1- Décrire les effets secondaires.
- 2- Définir l'échec thérapeutique.

## **II. Matériel et méthode**

### **II.1. Type et période d'étude**

Il s'agit d'une étude **rétrospective descriptive** réalisée sur dossiers, sur une période de **9 ans**, allant du **01/01/2009** au **31/12/2017**. Cette étude a permis d'inclure **42** cas atteints de SW diagnostiqués au service de pédiatrie « A » de l'EHS Tlemcen.

### **II.2. Population étudiée**

#### **○ Critères d'inclusions**

Etaient inclus dans cette étude, tous les nourrissons et enfants hospitalisés à notre service pour un SW pendant la période de notre étude, ayant reçu l'hydrocortisone comme traitement de première intention.

#### **○ Critères d'exclusion**

- Nourrissons et enfants ayant reçu d'autre traitement.
- Nourrissons et enfants ayant une contre-indication aux corticoïdes.

### **II.3. Critère de jugement principal**

Examen neurologique et EEG à J30 : la disparition des spasmes et de l'hypsarythmie définissent les répondeurs, et leurs persistances définissent les non répondeurs.

## II.4. Critères de jugement secondaires

L'apparition des effets secondaires durant toute la période de la corticothérapie.

## II.5. Protocole

### Recueil des données

Les données anamnestiques et de suivi des enfants ont été recueillies de manière rétrospective à partir des dossiers médicaux et des comptes rendus de consultations des pédiatres de l'EHS Tlemcen entre **2009** et **2017**.

Le dossier médical contient les renseignements des patients ayant consulté pour un SW : l'identité, l'origine, les antécédents, l'histoire de la maladie, l'examen clinique, le bilan para-clinique, le diagnostic étiologique, la prise en charge et l'évolution.

La collecte des données est faite à l'aide d'une :

### **Fiche d'exploitation** : qui contient les différentes informations suivantes (voir **annexe 01**):

- **Le nom** du patient, **l'origine** et **l'année d'hospitalisation**.
- **L'âge** du patient au moment de la consultation.
- **Le sexe**.
- **Les antécédents** :
  - **Personnel** : mode de naissance, APGAR à la 5ème minute, mode d'allaitement, les antécédents pathologiques.
  - **Familiaux** : la consanguinité, cas similaires.
- **Le diagnostic clinique** : âge de début des crises, type de crise, examen neurologique, faciès particulier, examen cutané, syndrome poly-malformatif.
- **Le diagnostic para-clinique** : l'EEG et la neuro-imagerie.
- **Le diagnostic étiologique**: symptomatique, cryptogénique ou idiopathique.

- **Les critères thérapeutiques** : le traitement reçu, l'âge d'instauration de traitement, la réponse thérapeutique et l'évolution.

#### **Traitements des données**

La saisie et l'analyse des données ont été faites à l'aide du logiciel statistique IBM-SPSS version 21 et les graphes à l'aide du logiciel Excel 2010.

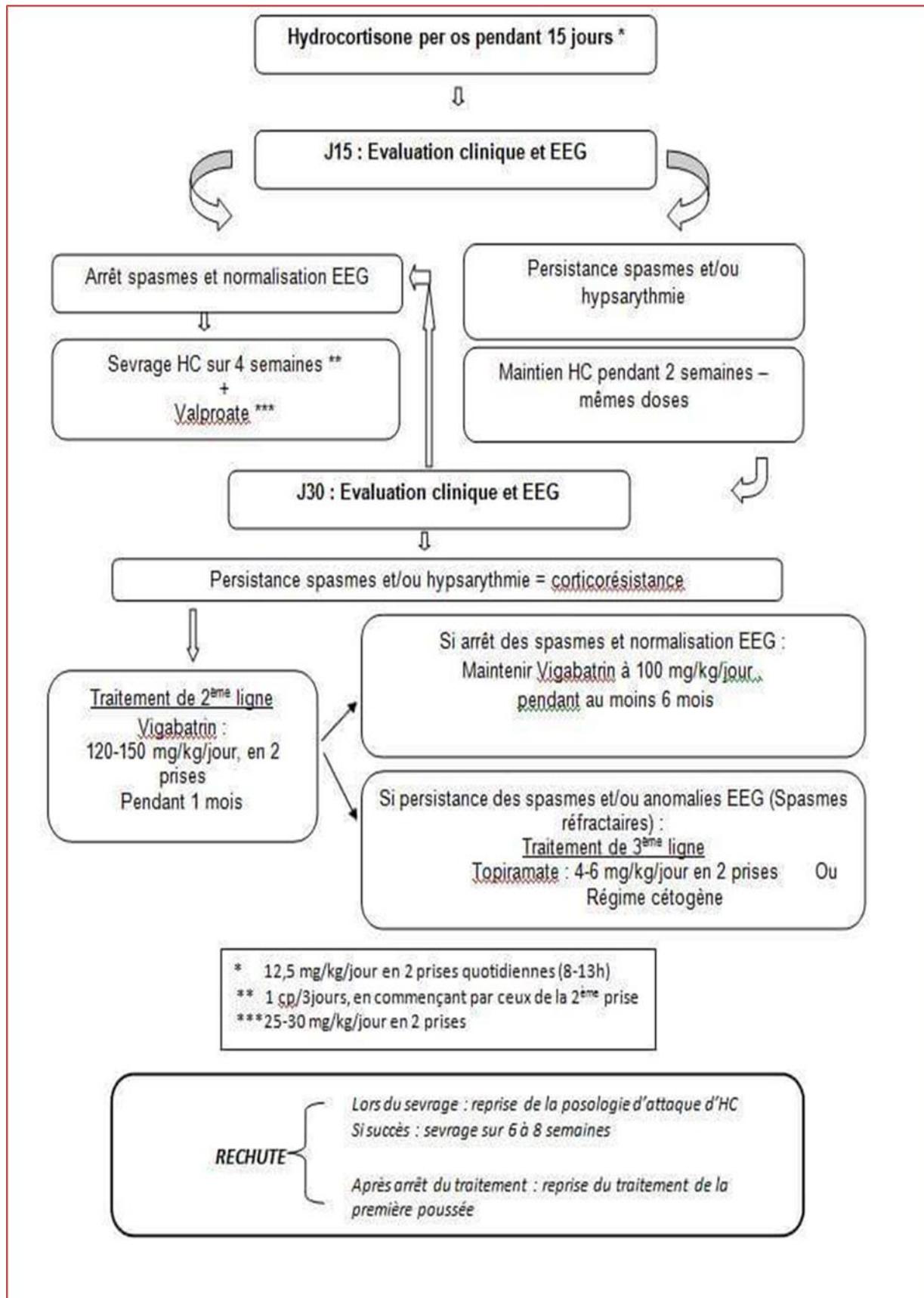
#### **Analyse statistique**

On a fait une analyse statistique descriptive sur une étude rétrospective dont les variables qualitatives sont présentées en termes de pourcentages, et les variables quantitatives en termes de moyennes.

Puis nous avons classé les patients en deux groupes : ceux présentant une réponse positive au traitement, et ceux présentant un échec aux corticoïdes.

Nous avons ensuite réalisé un test comparatif khi-deux de Pearson afin d'identifier des critères statistiquement associés à une réponse positive au traitement. Ce test a permis de comparer les différents effectifs de plusieurs variables qualitatives entre les deux groupes. Le seuil de significativité de  $p < \text{ou} = 0.05$  a été retenu.

La valeur de  $p$  est précisée dans le tableau lorsque les résultats ont montré des différences significatives ( $p < 0,05$ ).



**Figure 13:** Protocole thérapeutique établi dans le service de pédiatrie A de l'EHS Tlemcen

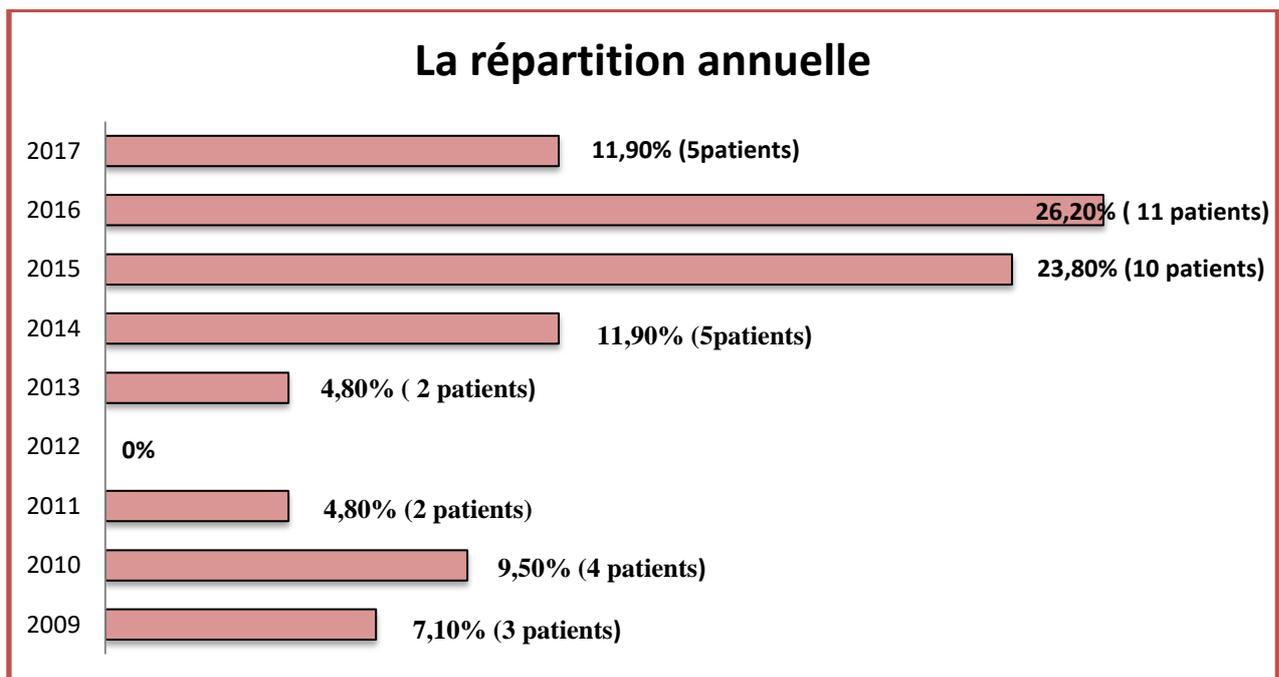
# *Résultats*

### III. Résultat

Nous avons analysé **42** dossiers des nourrissons répondant aux critères d'inclusion de notre étude. Tous ces malades porteurs d'un diagnostic de SW.

#### III.1. Les caractéristiques épidémiologiques

Les caractéristiques épidémiologiques et la répartition annuelle de notre population sont représentées ci- dessous (**figure 14** et **tableau VI**).



**Figure 14:** La répartition annuelle dans la population étudiée

- L'étude montre une très nette augmentation des patients atteint de SW en **2015** et **2016** par rapport aux autres années.

Tableau VI : Les caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée

Nombre de malades = 42		Effectif	%
Origine :			
○	Tlemcen ville	19	45,2%
○	Périphérie	16	38,1%
○	Hors wilaya	07	16,7%
Sexe :			
○	Masculin	24	57,1%
○	Féminin	18	42,9%
Age d'admission :			
○	< 06 mois	23	54,8%
○	06 - 12 mois	18	42,9%
○	> 12 mois	01	2,4%
Cas :			
○	Nouveau cas	32	76,2%
○	Cas orienté	10	23,8%
Antécédents personnels	Mode de naissance :		
	○ VB à terme	30	71,4 %
	○ VH à terme	05	11,9 %
	○ VB avec dépassement de terme	04	9,5 %
○ VH avec dépassement de terme	03	7,1 %	
APGAR :			
○ Normal	36	85,7 %	
○ Bas	06	14,3 %	
Allaitement :			
○ Maternel	27	64,3 %	
○ Artificiel	15	35,7 %	
Antécédent pathologique :			
○ Asphyxie néonatale	16	38,1 %	
○ Méningite	01	2,4 %	
○ Aberration chromosomique (T21)	02	4,8 %	
○ Hypoglycémie	01	2,4 %	
○ RAS	22	52,4 %	
Antécédents familiaux	Consanguinité :		
	○ Positive	13	31 %
○ Négative	29	69 %	

- La plupart de nos patients étaient de Tlemcen ville avec un pourcentage de **45,2%**. Les patients venant de périphérie constituaient **38,1%**, alors que les malades venant d'autres wilayas ne représentaient que **16,7%** des patients.
- Notre population retrouve une prédominance masculine **24** garçons soit **57,1%**, contre **18** filles soit **42,9%**. Avec sex-ratio Homme/Femme **1,33**.
- L'âge moyen des nourrissons admis est de **5.05 ±3,34** mois avec des limites d'âge de **01** mois à **14** mois. La tranche d'âge la plus représentée au sein de notre série est celle inférieure à **06** mois avec un pourcentage de **54.8%**, suivie de la tranche d'âge de **06** à **12** mois avec un pourcentage de **42.9%**. le groupe des patients **de plus de 12** mois est présent à hauteur de **2.4%**.
- Les nouveaux cas diagnostiqués au niveau de service pour la première fois représentaient **76,2%**, alors que **23,8%** étaient évacués.
- La **consanguinité** était positive chez **31%** des cas, dont **06** cas représentaient une consanguinité de 1<sup>er</sup> degré et **07** cas une consanguinité de deuxième degré.
- La naissance à terme était par voie basse chez **71,4%** et par voie haute chez **11,9%** des cas, en ce qui concerne l'allaitement **64,3%** ont bénéficié d'un allaitement maternel et **35,7%** ont reçu un allaitement artificiel.
- L'APGAR était normal chez **85,7%** des patients et bas (< à 7 à la 5<sup>ème</sup> minute) chez **14,3%**.
- Dans notre série, les antécédents pathologiques constituent **47,7%** des cas, dont l'asphyxie néonatale représente **38,1%**, les séquelles de méningite représentent **2,4%**, le syndrome de Down (Trisomie 21) étant la seule cause chromosomique présente chez **4,8%** et l'hypoglycémie (0,4 g /L) a été rapportée chez un seul cas (**2,4%**).
- Les antécédents familiaux d'une épilepsie comportaient une épilepsie chez l'oncle d'un patient alors que **7,14%** de nos patients ont des frères atteints de SW.

### III.2. Les caractéristiques diagnostiques cliniques

Les caractéristiques diagnostiques cliniques de notre population sont représentées dans le tableau ci-dessous (**tableau VII**).

Tableau VII : Les caractéristiques diagnostiques cliniques de la population étudiée

Nombre de malades = 42		Effectif	%
Age de début des crises :			
○ 01 mois		11	26,2 %
○ 02 – 06 mois		22	52,4 %
○ 07 – 12 mois		08	19,0 %
○ > 12 mois		01	2,4 %
Type de spasmes :			
○ En flexion		36	85,7 %
○ En extension		02	4,8 %
○ Autres		04	9,5 %
Régression psychomotrice :			
○ Présence		21	50 %
○ Absence		21	50 %
Statut neurologique	Développement psychomoteur:		
	○ Normal	19	45,2 %
	○ Retard	23	54,8 %
	Tonus :		
	○ conservé	21	50 %
	○ Hypotonie axiale	14	33,3 %
	○ Hypotonie généralisée	05	11,9 %
	○ Hypertonie	02	4,8 %

- L'âge moyen d'apparition des premiers spasmes était de **4,43 ±3,02** mois avec un âge minimal de **01** mois et un âge maximal de **13** mois. Les nourrissons ayant un âge entre **02** et **06** mois représentaient **52,4%** de l'ensemble des patients, suivis de l'âge **01** mois (**26,2%** des cas). La survenue des spasmes pour la première fois après un an était rare, ne représentait que **2,4%** des cas.
- La majorité des **spasmes** étaient en flexion (**85,7%**) des cas, autres types de crises (crises Tonio-cloniques, mouvements anormaux rythmiques, crises convulsives généralisées) ont été rapportés chez **9,5%** et les spasmes en extensions étaient rares (**4,8%**).

- Une **régression psychomotrice** était associée à l'apparition des spasmes dans la moitié des cas (**50%**).
- La majorité des cas (**54,8%**) présentaient un **retard de développement psychomoteur** notamment pour s'asseoir, se mettre debout et un retard de la tenue de la tête.
- Le **tonus** était conservé chez la moitié des cas, **14** cas présentaient une hypotonie axiale (**33,3%**), **05** cas présentaient une hypotonie généralisée, l'hypertonie était rapportée chez **4,8%** des cas.
- Le **facies trisomique** était retrouvé chez **02** cas. **L'examen cutané** était sans particularité chez la totalité de nos patients.
- Les **malformations** ont été signalées chez **04** patients :
  - Malformation des membres inférieurs chez **un** patient.
  - Malformation rénale chez **un** patient.
  - Malformation cardiaque chez **deux** patients trisomiques.

### III.3. Les critères diagnostique para clinique

Les caractéristiques diagnostiques para-cliniques de notre population sont représentées dans le tableau ci-dessous (**tableau VIII**).

**Tableau VIII** : Les résultats de diagnostic para-clinique de la population étudiée

Nombre de malades = 42	Effectif	%
Age de demande d'EEG (Age de diagnostic):		
○ <b>01 mois</b>	<b>08</b>	<b>19 %</b>
○ <b>02 – 06 mois</b>	<b>18</b>	<b>42,9 %</b>
○ <b>07 – 12 mois</b>	<b>15</b>	<b>35,7 %</b>
○ <b>&gt; 12 mois</b>	<b>01</b>	<b>2,4 %</b>
Résultat d'EEG :		
○ <b>Hypsarythmie</b>	<b>42</b>	<b>100%</b>
TDM:		
○ <b>Normal</b>	<b>03</b>	<b>7,1 %</b>
○ <b>Atrophie cortico sous corticale</b>	<b>04</b>	<b>9,5 %</b>
○ <b>Lésion ischémique</b>	<b>01</b>	<b>2,4 %</b>
○ <b>Autres malformations</b>	<b>04</b>	<b>9,5 %</b>

- Pour faire le diagnostic de SW, tous les patients ont bénéficié d'un EEG, après le diagnostic clinique des spasmes. l'EEG a objectivé l'**hypsarythmie** chez tous les malades de notre série.
- L'âge moyen des patients au moment du diagnostic était de **5,05 ±3,34** mois avec des limites d'âges de **01** mois à **14** mois. La répartition des patients par tranche d'âge a montré que la plupart des nourrissons (**42,9%**) ont des âges situés entre **02** mois et **06** mois au moment du diagnostic. **35,7%** des nourrissons sont âgés entre **07** mois et **12** mois. **19%** sont âgés de **moins d'un mois** et **2,4%** de **plus de 12 mois**. Le diagnostic a été porté avec un retard de **01** mois chez **20** cas et un retard de **02** mois chez **03** cas par rapport à l'âge de début des spasmes.
- La neuro-imagerie a été réalisée seulement chez **15** cas, TDM chez **12** cas et l'IRM chez **03** cas dont:
  - ↳ Une IRM revenant normal.
  - ↳ Une IRM avec lésion cérébrale.
  - ↳ Une IRM avec atrophie frontale pariéto-temporale bilatérale.
- Parmi les **12** cas qui ont fait la TDM, **7,1%** des cas avait une TDM sans anomalies spécifiques, chez **9,5%** des cas la TDM était en faveur d'une atrophie cortico sous corticale, une lésion ischémique a été rapportée chez **2,4%** des cas et **9,5%** ont d'autres malformations : atrophie cérébrale évoluant avec une variété de syndrome de Dandy Walker, hydrocéphalie, kyste arachnoïdien et des séquelles d'asphyxie.

### III.4. Les caractéristiques diagnostiques étiologiques

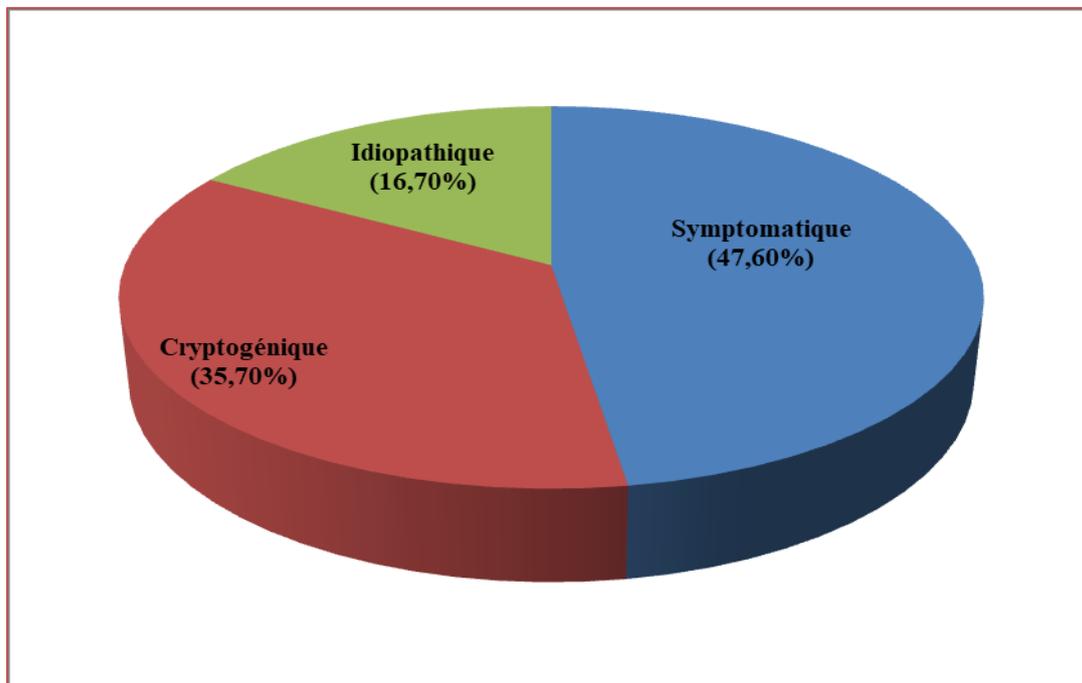


Figure 15 : Les étiologies de SW dans notre population

- Dans notre série, les formes symptomatiques étaient les plus fréquentes, elles représentaient **47,60%** (20 cas), suivie des formes cryptogéniques qui représentaient **35,70%** (15 cas) et les formes idiopathiques n'ont été représentés que chez **16,70%** (07 cas).

### III.5. Les caractéristiques thérapeutiques

#### 1. Le traitement reçu

Après la première consultation, au moment des crises les patients ont été mis sous anticonvulsivants en fonction de leurs âges, en attendant la réalisation de l'EEG et la confirmation du diagnostic de SW.

Tous les patients de notre série ont reçu l'**hydrocortisone** per os après la confirmation du diagnostic de SW à la dose de **12,5 mg/kg/jour** en deux prises (**8h – 13h**) durant un mois. L'indication de l'HC dans ce cas est hors AMM, c'est une utilisation conventionnelle.

#### 2. Protocole

Le protocole établi est celui de service de pédiatrie « A » de l'EHS Tlemcen.

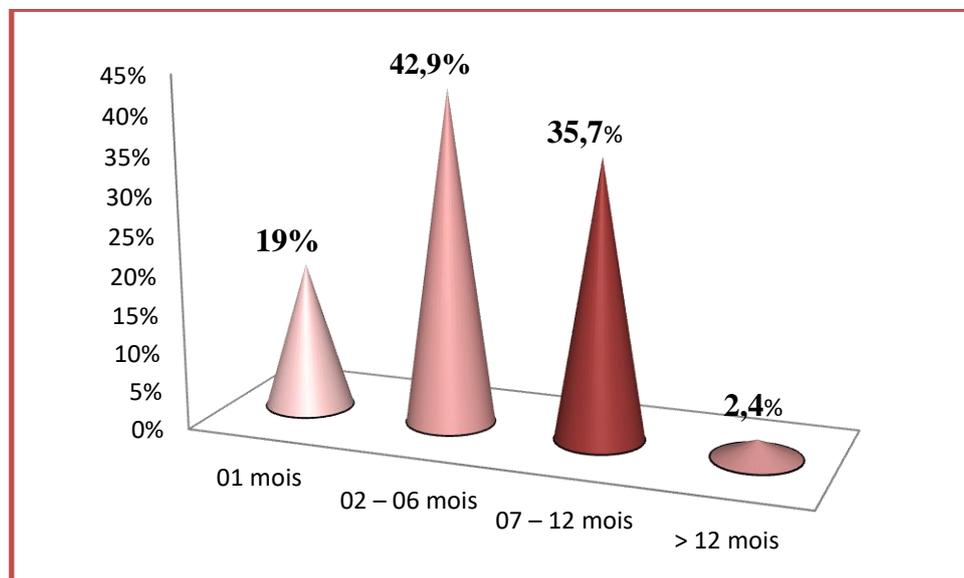
✚ A J15 on réévalue le patient sur le plan clinique :

- **Si régression des spasmes** : sevrage d'HC sur **04** semaines et introduction du valproate de sodium à la dose de **25 à 30** mg/kg/jour en deux prises.
- **Si persistance des spasmes**, maintien d'HC à la même dose encore pendant **02** semaines, puis régression progressive.

✚ A J30 on réévalue le patient sur le plan électro-clinique :

- **Si arrêt des spasmes et disparition de l'hypsarythmie sur l'EEG de veille et de sommeil et est remplacé par un tracé de comitialité**, régression progressive d'HC sur **04** semaines et introduction de valproate de sodium à la dose de **25 à 30** mg/kg/jour en deux prises à partir de **J21**.
- **Si persistance des spasmes et / ou hypsarythmie** : on passe au traitement de deuxième ligne : le vigabatrin à la dose de **120 à 150** mg/kg/j en deux prises pendant un mois.

### 3. Age d'instauration de traitement



**Figure 16** : Age d'instauration de traitement dans la population étudiée

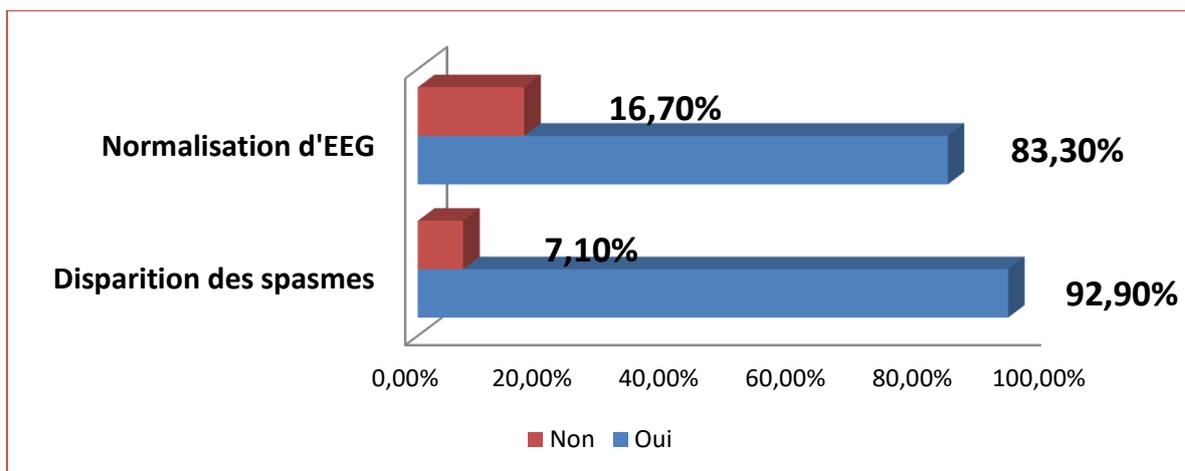
- L'âge d'instauration de traitement correspond à l'âge de diagnostic. **19** cas ont reçu immédiatement HC alors que **20** cas soit (**47,6%**) ont reçu le traitement après un retard de **01** mois et **03** cas soit (**7,1%**) ont reçu le traitement après un retard de **02** mois maximum.

#### 4. Evolution

- **Evolution clinique et pharmacologique à J15 :**
  - Régression des spasmes chez **39** cas.
  - Aucun effet secondaire n'a été enregistré chez notre population.
- **Evolution électro-clinique et pharmacologique à J30 :** représentée dans le tableau suivant :

**Tableau IX : Evolution électro-clinique dans la population étudiée**

Nombre de malades = 42	Effectif	%
Disparition des spasmes :		
○ <b>Oui</b>	<b>39</b>	<b>92,9 %</b>
○ <b>Non</b>	<b>03</b>	<b>7,1 %</b>
Normalisation d'EEG :		
○ <b>Oui</b>	<b>35</b>	<b>83,3 %</b>
○ <b>Non</b>	<b>07</b>	<b>16,7 %</b>



**Figure 17 : Evolution électro-clinique dans la population étudiée**

- Lors de notre étude **92,9%** des patients présentaient une disparition des spasmes et **83,3 %** un EEG normalisé.

- **Evolution thérapeutique**

Chez **35** cas (**83,3%**) de notre série, la réponse à l'HC était favorable par un contrôle des spasmes et une disparition d'hypsarythmie. Une cessation clinique des spasmes sans normalisation d'EEG était rapportée chez **04** cas (**9,5%**).

Une résistance des spasmes et persistance d'hypsarythmie ont été signalées chez **03 cas (7,1%)**.

Les **07 cas** qui ont été répertoriés comme non répondeurs à la corticothérapie, ont reçu le Vigabatrin en deuxième intention (à la dose de **120 à 150 mg/kg/j** en deux prises) pendant un mois.

### **III.6. Comparaison entre le groupe répondeur et le groupe non répondeurs à l'HC**

L'évolution de SW sur le plan électrique nous intéresse, parce que la disparition des spasmes ne signifie pas une évolution sur le plan épileptique. Afin de tenter d'identifier des facteurs prédictifs d'une meilleure évolution, nous avons regroupé les patients en deux groupes en fonction de la normalisation d'EEG. Le premier groupe réunissait les patients présentant une normalisation d'EEG dit « répondeurs » (**n=35**), et le deuxième groupe réunissait les patients présentant une persistance d'hypsarythmie dit « non répondeurs » (**n=7**).

**Tableau X : Comparaison entre réponders et non réponders en fonction des caractéristiques épidémiologiques**

Nombre de malades = 42		P	Groupe 1(n=35)	Groupe 2 (n=7)
Origine :				
○ Tlemcen ville			17	02
○ Périphérique			12	04
○ Hors wilaya			06	01
Sexe :				
○ Masculin			20	04
○ Féminin			15	03
Age d'admission :				
○ < 06 mois			19	04
○ 06 - 12 mois			15	03
○ > 12 mois			01	00
Antécédents personnels	Mode de naissance :	<b>p = 0,014</b>		
	○ VB à terme		27	03
	○ VH à terme		05	00
	○ VB avec dépassement de terme		02	02
○ VH avec dépassement de terme		01	02	
APGAR :	<b>p = 0,000</b>			
○ Normal		35	01	
○ Bas		00	06	
Allaitement :				
○ Maternel		22	05	
○ Artificiel		13	02	
Antécédents pathologiques :	<b>p = 0,009</b>			
○ Asphyxie néonatale		09	07	
○ Méningite		01	00	
○ Aberration chromosomique (T21)		02	00	
○ Hypoglycémie		01	00	
○ RAS		22	00	
Antécédents familiaux	Consanguinité :			
	○ Positive		10	03
	○ Négative		25	04

- La naissance par voie basse à terme (**p= 0,014**) était significativement associée à la normalisation d'EEG.
- De plus, un APGAR normal (**p= 0,000**) était très significativement lié à la normalisation d'EEG.

- L'absence d'antécédents pathologiques ( $p= 0,009$ ) étaient significativement associés à la normalisation d'EEG, et la présence d'une asphyxie néonatale était significativement liée à la persistance d'hypsarythmie.
- Nous n'avons pas mis en évidence de différences significatives entre les deux groupes sur l'origine, le sexe, l'âge d'admission, le mode d'allaitement et la consanguinité.

**Tableau XI :** Comparaison entre répondeurs et non répondeurs en fonction des critères cliniques

Nombre de malades = 42		P	Groupe 1 (n= 35)	Groupe 2 (n= 7)
Age de début des crises :				
○ 01 mois			07	04
○ 02 – 06 mois			20	02
○ 07 – 12 mois			07	01
○ > 12 mois			01	00
Type de spasmes :				
○ En flexion			30	06
○ En extension			02	00
○ Autre			03	01
Régression psychomotrice :				
○ Présence			18	03
○ Absence			17	04
Statu neurologique	Développement psychomoteur	$p = 0,023$		
	○ Normal		19	00
	○ Retard	16	07	
	Tonus :			
	○ Conservé	19	02	
	○ Hypotonie axiale	12	02	
○ Hypotonie généralisée	03	02		
○ Hypertonie	01	01		

- Le développement psychomoteur normal était significativement associé à la normalisation d'EEG ( $p= 0,023$ ).
- Nous n'avons signalé aucune différence significative entre les deux groupes sur l'âge de début et le type des spasmes, la régression psychomotrice et le tonus.

**Tableau XII :** Comparaison entre répondeurs et non répondeurs en fonction des critères para cliniques

Nombre de maladies = 42	P	Groupe 1 (n=35)	Groupe 2 (n=7)
Age de demande d'EEG (Age de diagnostic):	$p = 0,044$		
○ 01 mois		04	04
○ 02 – 06 mois		16	02
○ 07 – 12 mois		14	01
○ > 12 mois		01	00
Résultat d'EEG :			
○ Hypsarythmie		35	07
TDM:			
○ Normal		03	00
○ Atrophie cortico sous corticale		04	00
○ Lésion ischémique		01	00
○ Autres malformations		03	01

- Le diagnostic à un âge entre 02 et 06 mois ( $p=0,044$ ) était significativement associé à la normalisation d'EEG.

**Tableau XIII :** Comparaison entre répondeurs et non répondeurs en fonction des étiologies et la disparition des spasmes

Nombre de malades = 42	P	Groupe 1 (n=35)	Groupe 2 (n = 7)
Disparition des spasmes :	$p = 0,000$		
○ Oui		35	04
○ Non		00	03
Etiologie :	$p = 0,010$		
○ Symptomatique		13	07
○ Cryptogénique		15	00
○ Idiopathique		07	00

- Les SW cryptogéniques et idiopathiques, étaient très significativement associés à la normalisation d'EEG ( $p = 0,010$ ). Donc une meilleure récupération a été observée dans les formes cryptogéniques que dans les formes symptomatiques.
- La cessation des spasmes était très significativement associé à la normalisation d'EEG  $p = 0,000$ .

### Nos résultats en bref :

- **57,1% de malades atteints de SW sont de sexe masculin.**
- **L'âge moyen d'apparition des spasmes** **4,43 ±3,02 mois**
- **La nature des spasmes en flexion dans 85,7 % des cas.**
- **Le SW est :**
  - symptomatique dans 47,60%.**
  - cryptogénique dans 35,70%.**
  - idiopathique dans 16,70%.**
- **Les principales causes sont :**
  - L'asphyxie néonatale.**
  - La trisomie 21.**
  - L'hypoglycémie.**
  - La méningite.**
- **Le traitement et l'évolution :**
  - **L'hydrocortisone est efficace dans :** **83,3 %**
  - **Non répondeurs à la corticothérapie** **16,7%**
- **Les facteurs qui influencent la bonne réponse à l'hydrocortisone:**
  - L'APGAR normal** **p = 0,000**
  - La naissance par voie basse à terme** **p = 0,014**
  - L'absence d'antécédents pathologiques** **p = 0,009**
  - Le développement psychomoteur normal** **p = 0,023**
  - Le diagnostic entre 02-06 mois** **p = 0,044**
  - Les étiologies cryptogéniques et idiopathiques** **p = 0,010**
  - La cessation des spasmes** **p = 0,000**

# **D**iscussion

## IV. Discussion

### IV.1. Force de l'étude

Notre étude présente une valeur parce qu'elle vient compléter les études précédentes qui ont estimé la prise en charge de SW par les corticoïdes au sein du service de pédiatrie A de l'EHS de Tlemcen, elle est aussi intéressante car elle met le point sur les facteurs qui influencent la réponse au traitement en comparant entre le groupe répondeur et le groupe non répondeur.

Le caractère rétrospectif de notre travail sur une période de **9** ans montre la vraie pratique de la prise en charge de SW quoi qu'il présente quelque biais.

### IV.2. Biais et limites de notre étude

Notre étude est rétrospective, elle comporte des limites, ce qui peut être une source d'erreurs.

La recherche et la collecte des données à partir des dossiers d'hospitalisation ont été difficiles, vu le manque des renseignements suffisants et précis. On n'a pas pu recueillir facilement les données et établir une fiche d'exploitation assez complète, ce qui nous a obligés à se renseigner auprès des médecins et d'interroger les parents par téléphone.

### IV.3. Caractéristiques épidémiologiques de la population

#### IV.3.1. Fréquence

Dans notre série nous avons recensé **42** cas de SW entre **2009** et **2017**. Ce chiffre n'est pas représentatif de l'ensemble des cas de SW mais et cela reste quand même un chiffre important par rapport à l'étude d'Ioughlissen et Ben Berkane en 2017(CHU de Bejaïa) <sup>[86]</sup> qui ont inclus **15** cas. Par contre l'étude de Najari en 2012 (CHU Hassan II de Fès) a inclus **72** cas <sup>[70]</sup>.

#### IV.3.2. Sex-Ratio

Une légère prédominance masculine a été constatée dans notre série avec **24** garçons (**57,1%**) et **18** filles (**42,9%**) (sex-ratio de **1,33**), cette répartition est en concordance avec plusieurs études qui sont faites à ce propos : l'étude de Doriane en 2016 (Paris) <sup>[16]</sup>, l'étude d'Ioughlissen et Ben Berkane en 2017(CHU de Bejaïa) <sup>[86]</sup>, l'étude de Najari en 2012 (CHU Hassan II de Fès) <sup>[70]</sup> et l'étude de Chevrie JJ et Aicardi J <sup>[88]</sup>. Par contre l'étude de Koul et AL à Oman (2001) a montré une légère prédominance féminine <sup>[89]</sup>.

#### IV.4. Les caractéristiques cliniques de la population

##### IV.4.1. L'âge de début

Notre étude montre que l'apparition des premiers SI chez la totalité de nos malades est survenue dans la première année de vie avec un pic de fréquence dans la tranche d'âge **02-06** mois.

Nos résultats sont en accord avec l'étude de Najari en 2012 (CHU Hassan II de Fès) <sup>[70]</sup> et l'étude de Doriane en 2016 (Paris) <sup>[16]</sup> qui ont montré que les spasmes débutent au cours de la première année de vie avec un maximum de fréquence dans la tranche d'âge **03-06** mois.

##### IV.4.2. Type de spasme

Dans notre série les spasmes en flexion étaient le type de crises le plus fréquent ce qui est en accord à la littérature et à la majorité des études comme le montre le tableau ci-dessous :

**Tableau XIV : Types des spasmes des différentes séries**

Les études	Notre étude	Doriane (Paris) 2016 <sup>[16]</sup>	Ben Brerkane (Bejaïa) 2017 <sup>[86]</sup>	Najari (Maroc) <sup>[70]</sup>	Kellaway et al <sup>[90]</sup>
Spasme en flexion	85,7%	73%	80%	81%	39,9%
Spasme en extension	4,8%	10%	13%	15%	22,5%
Autre	9,5 %	--	--	--	--

Notre population présente **85,7%** cas avec spasmes en flexion, ce taux a été proche des résultats rapportés dans l'étude de Doriane en 2016 (Paris) <sup>[16]</sup>, l'étude d'Ioughlissen et Ben Berkane en 2017(CHU de Bejaïa) <sup>[86]</sup> et l'étude de Najari en 2012 (CHU Hassan II de Fès) <sup>[70]</sup>, cependant l'étude de Kellaway et al <sup>[90]</sup> a trouvé les spasmes en flexion dans **39,9%** des cas ce qui reste un taux faible par rapport à notre résultat.

##### IV.4.3. Statu neurologique

###### IV.4.3.1. Régression psychomotrice et retard psychomoteur

Dans notre étude la régression psychomotrice est observée dès l'apparition des spasmes chez **50%** des cas dont le début des crises était à l'âge de **5** mois ou plus.

Un peu plus de la moitié des cas (**54.8%**) présentaient un RPM.

Les résultats des autres études sont mentionnés dans le tableau suivant :

**Tableau XV** : La régression psychomotrice et le retard psychomoteur des différentes études

Les études	Notre étude	Doriane (Paris) 2016 <sup>[16]</sup>	Ben berkane (Bejaïa) 2017 <sup>[86]</sup>	Najari (Maroc) 2012 <sup>[70]</sup>	Essouiba (Maroc) 2010 <sup>[91]</sup>
Régression psychomotrice	<b>50%</b>	<b>53%</b>	<b>36,36%</b>	<b>11%</b>	<b>34%</b>
RPM	<b>54.8%</b>	<b>60%</b>	<b>74%</b>	<b>86%</b>	<b>90%</b>

#### IV.4.3.2. Tonus

Dans notre étude l'examen neurologique a révélé des troubles du tonus chez la moitié de la population, alors qu'il a été normal chez **50%** des cas.

**Tableau XVI** : L'examen neurologique des différentes études

Etude	Notre etude	Ben berkane (Béjaia) 2017 <sup>[86]</sup>
Tonus conserve	<b>21 cas (50%)</b>	<b>09 cas</b>
Hypotonie axiale	<b>14 cas (33, 3%)</b>	<b>02 cas</b>
Hypotonie généralisée	<b>05 cas (11, 9%)</b>	<b>01 cas</b>
Hypertonie	<b>02 cas (4, 8%)</b>	<b>01 cas</b>

#### IV.4.3.3. Autres signes cliniques associés

- Dans notre série le faciès trisomique a été constaté chez **02** cas alors que l'étude de Najari Sara en 2012 (CHU Hassan II de Fès)<sup>[70]</sup> a rapporté la notion de trisomie **21** chez un seul cas.
- L'examen cutané était sans particularité chez la totalité des patients de notre série contrairement à l'étude de Najari Sara en 2012 (CHU Hassan II de Fès)<sup>[70]</sup> qui a rapporté des taches achromiques chez **15%** des cas, alors que l'étude d'Ioughlissen Lamia et Ben Berkane Nassima en 2017(CHU de Bejaïa)<sup>[86]</sup> a révélé des taches café-au-lait multiples chez un seul patient.

## IV.5. Les caractéristiques para-cliniques de la population

### IV.5.1. Les résultats de l'électroencéphalogramme

Toutes les études sur les SI incluent l'hypsarythmie comme critère diagnostique. Inversement, l'hypsarythmie n'est pas spécifique aux SI car elle peut également être observée dans d'autres pathologies <sup>[87]</sup>.

L'hypsarythmie est un modèle EEG qui consiste en une activité basale désordonnée et chaotique avec des ondes lentes asynchrones de grande amplitude mélangées à des pointes uniques multifocales et des ondes aiguës suivies d'une atténuation <sup>[41]</sup>.

L'EEG réalisé à retrouver l'hypsarythmie dans **100%** des cas. Concernant l'étude d'Ioughlissen et Ben Berkane en 2017 (CHU de Bejaia) <sup>[86]</sup> l'hypsarythmie a été signalée chez **66,7%** des cas. **65,63%** des cas hypsarythmiques ont été trouvés dans l'étude de Dhahri.D en 2014 (Tunisie), **62%** dans l'étude de Doriane en 2016 (Paris) <sup>[16]</sup>, et **57%** dans l'étude d'Essouiba en 2010 (Maroc) <sup>[91]</sup>. Ce tableau montre nos résultats en les comparants aux autres études

**Tableau XVII : Les résultats de l'EEG des différentes séries**

Les études	Notre étude	Essouiba (Maroc) 2010 <sup>[91]</sup>	Ben berkane (Béjaia) 2017 <sup>[86]</sup>	Doriane (Paris 2016) <sup>[16]</sup>	Dhahri (Tunisie) 2014 <sup>[90]</sup>
Hypsarythmie typique	100 %	57 %	66,7 %	62 %	66,63 %
Tracé normal	--	42 %	6,6 %	25 %	--
Tracé « suppression-burst »	--	3%	--	--	--
Tracé de comitialité	--	--	6,6 %	--	--

### IV.5.2. La neuro-imagerie

La neuro-imagerie a été un progrès important au cours des dernières années dans le diagnostic des étiologies sous-jacentes des SI. Une liste très étendue d'anomalies neurologiques peut être révélée par l'IRM, y compris la dysplasie corticale, le kyste porencéphalique et les signes évocateurs d'une lésion cérébrale, tels que l'encéphalopathie hypoxo-ischémique, un traumatisme ou une infection <sup>[47]</sup>.

La neuro-imagerie a été demandée systématiquement chez tous les patients de notre série, mais a été réalisée seulement chez **15** cas, TDM chez **12** cas et l'IRM chez **03** cas.

**Tableau XVIII :** Tableau comparatif des résultats d'examens neurologiques des différentes études

Les études	Résultat de l'IRM	N	Résultat de TDM	N
<b>Notre étude</b>	Normal	<b>01</b>	Normal	<b>03</b>
	Lésion cérébrale	<b>01</b>	Atrophie cortico sous-corticale	<b>04</b>
	Atrophie frontale pariéto-temporale bilatérale	<b>01</b>	Lésion ischémique	<b>01</b>
			Autres malformations	<b>04</b>
<b>Ben berkane (Béjaia) 2017</b> <sup>[86]</sup>	Normal	<b>01</b>	Atrophie cortico sous-corticale	<b>03</b>
<b>Najari (Maroc) 2012</b> <sup>[70]</sup>	--		Atrophie cérébrale	<b>17</b>
			Des anomalies en faveur du STB	<b>10</b>
			Lésions anoxo ischémiques	<b>02</b>
<b>Fadil (Maroc)</b> <sup>[38]</sup>	Normal	<b>02</b>	Atrophie cortico sous-corticale	<b>33</b>
	Lésions de leucomalacie	<b>02</b>		
	Malformations cérébrales	<b>02</b>		

#### IV.6. Les caractéristiques diagnostiques étiologiques

Nous avons regroupé les causes de SW en trois grandes classes : la classe idiopathique (**07** cas), la classe cryptogénique (**15** cas) et la classe symptomatique (**20** cas).

Dans notre étude la cause la plus fréquente de SW symptomatique était l'asphyxie néonatale (**38,1%**) et ce qui est en accord avec différentes études comme le montre le **tableau XIX** :

Tableau XIX : Tableau comparatif des étiologies de SW selon différentes études

Les études		Etude de Wong (Hong Kong) <sup>[92]</sup>	Fadil (Maroc) <sup>[38]</sup>	Ben berkane (Bejaïa) <sup>[86]</sup>	Najari (Maroc) 2012 <sup>[70]</sup>	Dhahri.D (Tunisie) 2014 <sup>[93]</sup>	Notre étude
SW idiopathique		19 cas	--	01 cas	04 cas	--	07 cas
SW cryptogénique		23 cas	--	01 cas	11 cas	--	15 cas
SW symptomatique	<b>Lésions prénatales</b>	56 cas	62 cas	11 cas	57 cas	24 cas	20 cas
	Aberration chromosomique	02 cas	--	--	01 cas	02 cas	02 cas
	<b>Lésion périnatales</b>						
	Asphyxie néonatale	03 cas	49 cas	05 cas	21 cas	--	16 cas
	Hypoglycémie	01 cas	--	01 cas	--	--	01 cas
<b>Lésions post-natales</b>							
Méningite	--	04 cas	01 cas	08 cas	--	01 cas	

#### IV.7. Traitement et évolution

Le SW est une atteinte neurologique dévastatrice, son traitement est difficile en raison de sa nature réfractaire aux MAEs classiques, son pronostic intellectuel mauvais et son hétérogénéité étiologique<sup>[40]</sup> qui apporte une grande diversité dans la réponse thérapeutique. Selon la cause, les différents traitements n'ont pas la même chance de prouver leur efficacité. Le but de traitement vise à acquérir un contrôle prolongé des spasmes et une disparition d'hypsarythmie<sup>[3]</sup>.

Les options de traitement de première intention avec des preuves solides d'efficacité sur les SI sont la VGB et l'ACTH<sup>[47]</sup>. Il n'existe pas de consensus universel concernant le traitement de SW, et de nombreuses études sur son traitement optimal ont été publiées<sup>[40]</sup>.

Selon le protocole de notre service la molécule utilisée était l'hydrocortisone en première intention à la dose de **12,5 mg/kg/jour** en **2 prises (8h-12h)** pendant un mois jusqu'à l'arrêt des spasmes et la disparition de l'hypsarythmie puis décroissance progressive sur **4 semaines**.

Le poids, la pression artérielle, l'apport hydrique, les électrolytes, la glycémie et la formule numération sanguine (FNS) ont été étroitement surveillés avec une complémentation en potassium, calcium et vitamine D.

Ce protocole thérapeutique a été appliqué sur l'ensemble des patients de notre série et après un mois l'évolution était convenablement favorable. L'efficacité d'hydrocortisone a été jugée par la disparition d'hypsarythmie à **J30**.

**✚ Evolution clinique et pharmacologique à J15 :**

- Une régression des spasmes chez **39** cas.
- Aucun effet secondaire dans l'ensemble de nos patients.

**✚ Evolution clinique, électrique et pharmacologique à J30 :**

- Sur le plan électrique : normalisation d'EEG chez **35** cas. Cependant **07** cas ont été répertoriés comme non répondeurs à la corticothérapie.
- Sur le plan clinique : disparition totale des spasmes chez **39** cas.
- Aucun effet secondaire n'a été enregistré dans notre population.
- Les **07** cas qui ont été répertoriés comme non répondeurs à la corticothérapie, ont reçu le VGB en deuxième intention (à la dose de **120** à **150** mg/kg/j en deux prises) pendant un mois.

**Tableau XX** : Tableau comparatif de la réponse thérapeutique aux corticoïdes des différentes études

Les études	La molécule administrée	Evolution
<b>Crowther DL (1964)</b> <sup>[94]</sup>	Hydrocortisone	<b>13/20 (65%)</b> bonne evolution
<b>Chiron C (1997)</b> <sup>[69]</sup>	Hydrocortisone	<b>5/11 (45%)</b> bonne evolution
<b>Asklan (2003)</b> <sup>[95]</sup>	ACTH	<b>3/3 (100%)</b> bonne évolution électro-clinique
<b>UKISS (2004)</b> <sup>[75]</sup>	Traitement hormonale (Tétracosactide+Prédnisolone)	<b>72%</b> bonne évolution clinique <b>88%</b> bonne évolution électrique
<b>Zou (2010)</b> <sup>[96]</sup>	ACTH seul  ACTH + sulfate de Mg	<b>42%</b> bonne évolution clinique  <b>26%</b> bonne évolution électrique <b>63%</b> bonne évolution clinique / <b>47%</b> bonne évolution électrique
<b>Najari (Maroc) 2012</b> <sup>[70]</sup>	Hydrocortisone	<b>6/12 (50%)</b> bonne evolution
<b>Praveen K (2015)</b> <sup>[96]</sup>	Prednisolone ACTH	<b>66,7%</b> cessation des spasmes <b>40,8%</b> cessation des spasmes
<b>Sheffali Gulati (2015)</b> <sup>[98]</sup>	ACTH	<b>123/284 (43%)</b> résolution complète des spasms
<b>Notre étude (2017)</b>	Hydrocortisone	<b>35/42 (83,33%)</b> cessation des spasmes et disparition d'hypsarythmie <b>39/42 (92,85%)</b> cessation des spasmes

Dans notre étude l'HC a montré une efficacité remarquable (**83,33%** bonne évolution électro-clinique) par apport à l'étude de Crowther DL (1964) où il a rapporté un taux de réponse de **65%**, cependant dans l'étude de Najari (Maroc 2012) et l'étude de Chiron C (1997) l'HC a donné un faible taux de réponse **50%** et **45%** respectivement. En ce qui concerne l'ACTH les résultats de recherche sont contradictoires, dans l'étude de Sheffali Gulati (2015) l'ACTH était moins efficace (**43%**) par apport à l'étude d'Asklan (2003) où il a présenté de meilleurs résultats (**100%** bonne évolution électro-clinique). L'étude de Zou

(2010) a signalé une meilleure efficacité avec l'ACTH + sulfate de magnésium versus l'ACTH seul. Le tétracosactide n'était pas significativement efficace dans l'étude UKISS (2004). La prednisolone était efficace dans l'étude de Praveen K (2015) par apport à l'ACTH.

Ganaxolone versus placebo a été utilisée dans l'étude de **Tsai et AL 2009**. C'est un essai randomisé en double aveugle dont les résultats ont été présentés uniquement sous forme de résumé. Les auteurs déclarent que la ganaxolone réduit plus de **50%** de la fréquence des spasmes. La léthargie, l'irritabilité et la somnolence ont été rapportées comme effets secondaires <sup>[72]</sup>.

Chaque traitement a ses effets secondaires, au Maroc (étude de Fadil.F.Z à propos de 77 cas) <sup>[38]</sup> un syndrome de Cushing iatrogène a été noté chez un enfant qui était sous hydrocortisone. L'irritabilité et l'insomnie ont été signalées chez **1,38%** des cas dans l'étude de Najari en 2012 (CHU Hassan II de Fès) <sup>[70]</sup>. L'étude d'Ioughlissen et Ben Berkane en 2017 (CHU de Bejaïa) <sup>[86]</sup> rapporte **02** cas avec des complications infectieuses. Une hypertension artérielle, une irritabilité et une augmentation de l'appétit ont été marquées dans le groupe de malades sous traitement hormonal dans l'étude UKISS <sup>[75]</sup>. Par contre dans notre série aucun effet indésirable n'a été enregistré.

# *Conclusion et perspective*

## **Conclusion et perspective**

Le syndrome de West demeure une encéphalopathie épileptique infantile souvent dévastatrice et difficile à traiter par les médicaments antiépileptiques classiques dont le pronostic est généralement défavorable. La maladie regroupe les caractéristiques d'une triade, les spasmes, le retard ou la détérioration psychomotrice et l'hypsarythmie sur l'électroencéphalogramme.

Nous rapportons une étude rétrospective descriptive analysant **42** dossiers des patients atteints de syndrome de West diagnostiqués au niveau du service de pédiatrie A de l'EHS Tlemcen, durant une période de **9** ans allant du **01** janvier **2009** jusqu'au **31** décembre **2017**, dont le but était d'estimer la prise en charge thérapeutique de ce syndrome par les corticoïdes, nos données étaient conformément similaires à la littérature et diverses études à travers le monde.

C'est un syndrome multi étiologique, il peut être cryptogénique, idiopathique ou symptomatique dont l'étiologie sous-jacente guide les décisions de traitement et affecte l'évolution.

Dans notre étude les pathologies en cause étaient diverses dominées par l'asphyxie néonatale qui avec le mode d'accouchement et l'APGAR influencent à la fois l'occurrence de ce désordre et sa réponse aux corticoïdes, pour cela la prévention d'évènement de cette encéphalopathie épileptique est nécessaire avec une meilleure prise en charge des nouveaux nés en salle d'accouchement.

La neuroradiologie (IRM et TDM) à un rôle primordial dans le diagnostic étiologique de syndrome de West, elle permet de révéler les lésions cérébrales responsables de la genèse de cette atteinte.

En ce qui concerne le traitement, il n'y a pas de consensus universel sur le médicament de choix, les doses, la forme galénique et la durée du traitement. . La prise en charge à travers notre étude fait appel à l'hydrocortisone à la dose de **12,5** mg/kg/jour, et en cas d'échec le vigabatrin est de mise.

L'élaboration de nouvelles modalités thérapeutiques est désirable afin d'établir un protocole commun qui améliore le pronostic et la qualité de vie de ces enfants ainsi que leurs parents.

# **A**nnexes

## Annexe 01

<b>FICHE D'EXPLOITATION DU SYNDROME DE WEST</b>
---

\*Nom & Prénom : ..... \* Age : ..... \*sexe : .....

**\*ATCD personnels :**

- ↵ Poids de naissance :
- ↵ APGAR :
- ↵ Grossesse : par voie : ..... A terme : oui  non
- ↵ Pathologie gestationnelle : .....
- ↵ Embryofoetopathie : Toxoplasmose  Rubéole  Autres : .....
- ↵ Traumatisme obstétrical : oui  non
- ↵ Convulsion fébrile : oui  non
- ↵ Méningite : oui  non
- ↵ Développement psychomoteur avant les crises : .....
- ↵ Autres pathologies associées : Trisomie 21 oui  non  Malformation : oui  non

**\*ATCD familiaux :**

- ↵ La consanguinité : .....
- ↵ Epilepsie familiale : .....

**\*Caractéristiques des crises :**

- ↵ Age de début des crises : .....
- ↵ Type des crises : en **flexion** :  oui  non en **extension** :  oui  non **mixte** :  oui  non **symétrique** :  oui  non **asymétrique** :  oui  non.
- ↵ Durée des crises : .....
- ↵ Fréquence de crises : .....
- ↵ Facteurs déclenchant : oui  non  Sommeil : oui  non  Autres : .....
- ↵ Autres types de crises : Partielles :  Généralisée :

**\*Examen clinique :**

Poids :            Taille :            Périmètre crânien :            Etat général :

**\*Examen cutané :**.....

**\*Examen ophtalmologique / FO:**.....

**\*Examen neurologique :**

Conscience :                      Tonus :                      Sensibilité :                      Motricité :

Ex psychomoteur :    normal     anormal     type d'anomalie :.....

**\*Symptomatologie neuropsychique :**

↳ Régression mentale et psychomotrice :.....

↳ Les troubles du comportement :.....

**\*Electroencéphalogramme :**

-EEG intercritique :.....

**\*Neuro-Imagerie :**

↳ TDM :.....

↳ IRM :.....

↳ Scanner :.....

**\*Examens biologiques :**.....

**\*Classe de syndrome de West :**.....

**\*Profil thérapeutique :**

↳ Traitement reçu et posologie :

    × Corticoïde :.....

    × Antiépileptique :.....

    × Autre :.....

↳ Réponse au traitement :.....

↳ Tolérance au traitement :            Bonne :                                       Mauvaise :

↳ Effets secondaires :.....

**\*Evolution psychomotrice et intellectuelle :**.....



# **B**ibliographie

1. Anna K. *Encéphalopathies épileptiques : quelques hypothèses physiopathologiques*. 2009;26:p126, 127.
2. Watanabe K. *West syndrome: etiological and prognostic aspects*. *Brain and Development*. 1 janv 1998;20(1):1-8.
3. Ponsot G, Dulac O, Chabrol B, Mancini O, Arthuis M. *Neurologie pédiatrique - 3<sup>ème</sup> édition*. Lavoisier; 2010. 1045 p.
4. Chiron C. *Le syndrome de West*. 2002;6(4):128. Disponible sur : <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/3656.pdf>
5. Bugeme M, Nawej P, Mukuku O. *Syndrome de West: à propos d'une observation*. *Pan Afr Med J*. 7 août 2015;21. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4607791/>
6. Richard A, Hrachovy, James D, Frost, Jr. *Infantile Epileptic Encephalopathy with Hypsarrhythmia (Infantile Spasms/West Syndrome)*. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2003 ; Disponible sur: [https://journals.lww.com/clinicalneurophys/Abstract/2003/11000/Infantile\\_Epileptic\\_Encephalopathy\\_with.4.aspx](https://journals.lww.com/clinicalneurophys/Abstract/2003/11000/Infantile_Epileptic_Encephalopathy_with.4.aspx)
7. Cowan LD. *The epidemiology of the epilepsies in children*. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 1 janv 2002;8(3):171-81.
8. Cowan LD, Hudson LS. *The Epidemiology and Natural History of Infantile Spasms*. *J Child Neurol*. 1 oct 1991;6(4):355-64.
9. Shi X, Zou L-P, Yang G, Ding Y-X. *Prenatal stress exposure hypothesis for infantile spasms*. *Medical Hypotheses*. 1 juin 2012;78(6):735-7.
10. Solène P. *Effets thérapeutiques inattendus des corticoïdes : utilisation en oncologie et en neurologie*. Université de lorraine. Faculté de Pharmacie.2015.
11. Wang Y-J, Zhang Y, Liang X-H, Yang G, Zou L-P. *Effects of adrenal dysfunction and high-dose adrenocorticotrophic hormone on NMDA-induced spasm seizures in young Wistar rats*. *Epilepsy Research*. 1 juin 2012;100(1):125-31.
12. Friocourt G, Parnavelas JG. *Mutations in ARX result in several defects involving GABAergic neurons*. *Front Cell Neurosci*. 2010;4. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2010.00004/full>

13. Bugeme M, Nawej P, Mukuku O. Syndrome de West: à propos d'une observation. *Pan Afr Med J.* 7 août 2015;21. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4607791/>
14. Michelle B, Pierre G, Charlotte D. *Syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent - 5<sup>ème</sup> edition.* John Libbey Eurotext; 2013. 667 p.
15. Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent.* 4<sup>ème</sup> éd. John Libbey Eurotext; 2005. 624 p.
16. Boukobza D. *Évolution neuro-développementale des enfants ayant présenté un syndrome de West dans l'enfance: analyse transversale de 69 patients suivis en Haute-Normandie.* Faculté mixte de médecine et de pharmacie de Rouen; 2016.
17. Appleton RE. Infantile spasms. *Arch Dis Child.* nov 1993;69(5):614-8.
18. Kato M. A new paradigm for West syndrome based on molecular and cell biology. *Epilepsy Research.* 1 août 2006;70:87-95.
19. Cottier JP, Toutain A, Hommet C, Sembely C, Bosq M, Texier N, et al. Malformations corticales et épilepsie: apport de l'IRM. </data/revues/02210363/008711-c1/1621/>. 19 mars 2008 ; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/121887>.
20. Jellinger K. Neuropathological aspects of infantile spasms. *Brain and Development.* 1 janv 1987;9(4):349-57.
21. Cagneaux M, Guibaud L. Imagerie des pathologies malformatives sus-tentorielles. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie.* 1 juill 2013;16(3):179-92.
22. Bulteau C, Oliver M-V, Fohlen M. Hémimégalencéphalie: aspects génétiques, cliniques et histologiques. *Epilepsies.* 1 oct 2008;20(4):274-80.
23. Cottier JP, Barthez MA, Domengie F, Sembely C, Bosq M, Castelneau P, et al. Malformations corticales et épilepsie: IRM morphologique. *Epilepsies.* 1 oct 2008;20(4):229-40.
24. Rebia N, Baaziz H, Megaache A, Anoune S. SFP P-066 – Syndrome d'Aicardi; à propos d'un cas. *Archives de Pédiatrie.* 1 mai 2014;21(5, Supplement 1):776.
25. Timotin L, Sarrot-Reynauld F, Lantuejoul S, Pasquier B, Massot C, Ashraf A, et al. Sclérose tubéreuse de Bourneville sans altération intellectuelle, diagnostiquée à l'âge adulte. *La Revue de Médecine Interne.* 1 juin 2005;26(6):511-3.

26. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference: Revised Clinical Diagnostic Criteria. *J Child Neurol.* 1 déc 1998;13(12):624-8.
27. Northrup H, Krueger DA, Northrup H, Krueger DA, Roberds S, Smith K, et al. Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatric Neurology.* 1 oct 2013;49(4):243-54.
28. Jacques C, Dietemann JL. Imagerie de la neurofibromatose de type 1. *Journal of Neuroradiology.* 1 juin 2005;32(3):180-97.
29. Bahi-Buisson N, Mention K, Léger PL, Valayanopoulos V, Nabbout R, Kaminska A, et al. Épilepsies néonatales et erreurs innées du métabolisme. *Archives de Pédiatrie.* 1 mars 2006;13(3):284-92.
30. Anthonioz C, Loisel D, Delorme B, Pasco-Papon A, Aube C, Caron C. Aspects IRM de l'encéphalopathie anoxo-ischémique du nouveau-né à terme et du prémature. *Journal de Radiologie.* 1 nov 2006;87(11, Part 1):1651-70.
31. Saliba E. L'hypoglycémie néonatale Définition et retentissement neurologique. *Archives de Pédiatrie.* 1 mai 2014;21(5, Supplement 1):196-7.
32. Nieh SE, Sherr EH. Epileptic Encephalopathies: New Genes and New Pathways. *Neurotherapeutics.* 1 oct 2014;11(4):796-806.
33. Hsaini Y, Mounach J, Zerhouni A, Satté A, Karouache A, Bourazza A, et al. A - 14 Syndrome de Doose et phénylcétonurie : à propos d'un cas. *Revue Neurologique.* 1 avr 2007;163(4, Supplement 1):151.
34. Bnouhanna W, Satté A, Ouhmane Y, El Ouardi L, Mounach J, Ouahabi H. Manifestations paroxystiques nocturnes de l'enfant : penser au syndrome de Sandifer. *Revue Neurologique.* 1 avr 2012;168:A20.
35. Moalla Y, Khemakhem K, Kossentini I, Féki H, Walha A, Ayadi H, et al. Comportement de l'enfant atteint de spasme du sanglot. Étude transversale. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence.* 1 déc 2011;59(8):463-8.
36. Roubertie A, Leydet J, Soete S, Rivier F, Cheminal R, Echenne B. Mouvements anormaux paroxystiques non épileptiques de l'enfant. *Archives de Pédiatrie.* 1 févr 2007;14(2):187-93.

37. Baltariu G, Sforza E, Foletti GB. L'évolution à long terme des encéphalopathies épileptiques. *Epileptologie*. 2009 ; 26. Disponible sur: [https://www.epi.ch/\\_files/Artikel\\_Epileptologie/Baltariu\\_4\\_09.pdf](https://www.epi.ch/_files/Artikel_Epileptologie/Baltariu_4_09.pdf)
38. Fadil F.Z, Itri M. Syndrome de West : à propos de 77 cas. *Rev Marocaine Mal Infant*. 2013;31:21-6.
39. Ito M, Kumagai T, Yamazaki Y, Sekijima K, Sakakibara K, Matsutomo Y, et al. Long-term prognosis of patients with West syndrome in Japan: medical aspects. *Brain and Development*. 1 nov 2001;23(7):692-4.
40. Sakakihara Y. Treatment of West syndrome. *Brain and Development*. 1 mars 2011;33(3):202-6.
41. Pavone P, Striano P, Falsaperla R, Pavone L, Ruggieri M. Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: What we know in 2013. *Brain and Development*. 1 oct 2014;36(9):739-51.
42. Lebon S, Eliane R-P. Traitements des encéphalopathies épileptiques : revue et actualités. *Epileptologie*. 2009; 26. Disponible sur: [https://www.epi.ch/\\_files/Artikel\\_Epileptologie/Lebon\\_4\\_09.pdf](https://www.epi.ch/_files/Artikel_Epileptologie/Lebon_4_09.pdf)
43. Pr Mekki A. Syndrome de west. *Santé-MAG*. sept 2017 ;(65). Disponible sur: <http://santemag-dz.com/pdf/n65/n65p2-4.pdf>
44. Nelson GR. Management of infantile spasms. *Translational Pediatrics*. oct 2015;4(4):260.
45. Thomas P. Traitement médical des épilepsies. *EMC - Neurologie*. 1 oct 2004;1(4):390-414.
46. Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, Baram TZ, Bettis D, Dlugos DJ, et al. Infantile spasms: A U.S. consensus report. *Epilepsia*. 1 oct 2010;51(10):2175-89.
47. Shields WD. Infantile Spasms: Little Seizures, BIG Consequences. *Epilepsy Currents*. 1 mai 2006;6(3):63-9.
48. Bodenant M, Moreau C, Sejourne C, Auvin S, Delval A, Cuisset J-M, et al. Intérêt du régime cétogène dans le traitement d'un état de mal épileptique résistant de l'adulte. *Revue Neurologique*. 1 févr 2008;164(2):194-9.
49. Dozières-Puyravel B, Auvin S. Régime cétogène dans les épilepsies de l'enfant. *Pratique Neurologique - FMC*. 1 sept 2017;8(3):132-43.

50. *Le syndrome de West. Encyclopédie Orphanet Grand Public Maladies Rares Info Services* 01 56 53 81 36. [www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/West-FRfrPub894vol1.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/West-FRfrPub894vol1.pdf) | Mars 2008.
51. *Dejean C, Richard D. Mécanismes d'action des glucocorticoïdes. La Revue de Médecine Interne.* 1 mai 2013;34(5):264-8.
52. *Bastian L. La corticothérapie: précautions d'emploi et conseils à l'officine. Etude sur la qualité de vie de patients sous corticothérapie prolongée. [Internet]. Université de Lorraine. Faculté de pharmacie; 2015 [cité 10 févr 2018]. Disponible sur: [http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA\\_T\\_2015\\_BASTIAN\\_LINDSAY.pdf](http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2015_BASTIAN_LINDSAY.pdf)*
53. *Chast F. Histoire de la corticothérapie. La Revue de Médecine Interne.* 1 mai 2013;34(5):258-63.
54. *Pillon F. Les corticoïdes. Actualités Pharmaceutiques.* 1 févr 2011;50(503):14-21.
55. *Ouadah M el A, Sebbagh I. Evaluation de la corticothérapie probabiliste chez les enfants hospitalisés dans le service de pédiatrie et des UMCp de l'EHS (mère et enfant) de Tlemcen. Abou Bekr Belkaid. Faculté de medecine.Departement de pharmacie; juin2014. Disponible sur: <https://www.google.dz/search?q=evaluation+de+la+corticoth%C3%A9rapie&oq=evaluation+de+la+corticoth%C3%A9rapie&aqs=chrome..69i57.22192j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8>*
56. *Fulla Y, Guignat L, Dugué M-A, Assié G, Bertagna X. Exploration biologique de la fonction corticotrope. Revue Francophone des Laboratoires.* 1 nov 2009;2009(416):35-48.
57. *Bennett E. Etude des caractéristiques des prescriptions chez l'enfant de cures courtes de corticothérapie orale au moment de leur admission aux urgences pédiatriques. Université de limoges. Faculté de médecine; 2012.*
58. *Jacqz-Aigrain E, Burtin P, Azevedo I, Cavaillon J, Cezard J, Czernichow P, et al. Les corticoïdes: pharmacologie et indications des cures courtes en pédiatrie. Archives de Pédiatrie.* 1 avr 1995;2(4):353-64.
59. *Tréluyer JM. Pharmacologie des corticoïdes chez l'enfant et l'adulte. Réanimation Urgences.* 1 déc 2000;9(8):639-45.

60. Ben Youssef, S., Belguith, J. Hadiji, R. *Les corticoïdes en médecine vétérinaire. Ecole de médecine vétérinaire Sidi Thabet.* 2015.
61. Parvaud A. *Prescription par les médecins généralistes de Haute-Vienne de corticoïdes par voie orale dans les pathologies ORL à partir de données de l'assurance maladie de novembre 2010 à février 2011. Université de Limoges. Faculté de médecine; 2013. Disponible sur: <http://www.voixmedicales.fr/wp-content/uploads/2013/12/adF8kWgt.pdf>*
62. Lacronique J, Russo-Marie F, Marsac J. *Mécanismes d'action cellulaire des glucocorticoïdes. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique.* 1 oct 1990;30(4):241-5.
63. Faure S. *Anti-inflammatoires stéroïdiens. Actualités Pharmaceutiques.* 1 juill 2009;48(487):51-6.
64. Guilpain P, Le Jeune C. *Effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs des glucocorticoïdes. La Presse Médicale.* 1 avr 2012;41(4):378-83.
65. Gupta R, Appleton R. *Corticosteroids in the management of the paediatric epilepsies. Archives of Disease in Childhood.* 1 avr 2005;90(4):379-84.
66. Kossoff EH, Hartman AL, Rubenstein JE, Vining EPG. *High-dose oral prednisolone for infantile spasms: An effective and less expensive alternative to ACTH. Epilepsy Behav.* 1 avr 2009;14(4):674-6.
67. HAS (Haute Autorité de Santé). *Avis de Commission de la Transparence Synacthène®.* 2013.
68. Wheless JW, Gibson PA, Rosbeck KL, Hardin M, O'Dell C, Whittemore V, et al. *Infantile spasms (West syndrome): update and resources for pediatricians and providers to share with parents. BMC Pediatrics.* 25 juill 2012;12:108.
69. Chiron C, Dumas C, Jambaqué I, Mumford J, Dulac O. *Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis; This article has also been investigated by C. Allaire, P. Aubourg, M. Besson-Leaud, C. Cieuta, P. Damon, P. Danel, M. Derambure, I. Desguerre, M. Fohlen, J. Motte, P. Parisot, C. Pascal and A. de Saint-Martin.* 1. *Epilepsy Research.* 1 janv 1997;26(2):389-95.
70. Najari S. *Le syndrome de West (à propos de 72 cas). Université Sidi Mohammed Ben Abdellah. Faculté de médecine et de pharmacie; 2012.*

71. *Résumé des caractéristiques du produit HYDROCORTISONE ROUSSEL page 03.*
72. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. In: The Cochrane Library. John Wiley & Sons, Ltd; 2013. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001770.pub3/full>
73. *Résumé des caractéristiques du produit PREDNISOLONE BIOGARAN page 04.*
74. Chellamuthu P, Sharma S, Jain P, Kaushik JS, and Seth A, Aneja S. High dose (4mg/kg /day) versus usual dose (2mg/kg /day) oral prednisolone for treatment of infantile spasms: An open-label randomized controlled trial. *Epilepsy Research*. 1 oct 2014;108(8):1378-84.
75. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Newton RW, et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: à multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet*. 13 nov 2004;364(9447):1773-8.
76. Yang G, Zou L-P, Wang J, Ding Y-X. Epigenetic regulation of glucocorticoid receptor and infantile spasms. *Medical Hypotheses*. 1 févr 2011;76(2):187-9.
77. Jaseja H. A plausible explanation for superiority of adreno-cortico-trophic hormone (ACTH) over oral corticosteroids in management of infantile spasms (West syndrome). *Medical Hypotheses*. 1 janv 2006;67(4):721-4.
78. Rupprecht R. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological properties. *Psychoneuroendocrinology*. 1 févr 2003;28(2):139-68.
79. Patil C, Jadhav S, M Doifode S, Baig S. Neuroactive steroids and their role in epilepsy. Vol. 1. 2012.
80. Maggio N, Segal M. Stress and corticosteroid modulation of seizures and synaptic inhibition in the hippocampus. *Experimental Neurology*. 1 mars 2012;234(1):200-7.
81. Le Jeune C. Pharmacologie des glucocorticoïdes. *La Presse Médicale*. 1 avr 2012;41(4):370-7.
82. Milh M, Villeneuve N. *Épilepsies graves de l'enfant : diagnostic électroclinique et étiologique, principes de prise en charge*. EMC - Pédiatrie - Maladies infectieuses. 1 janv 2013;8:1-11.
83. Gagliardi L, Le Jeune C. Corticothérapie et diabète. *La Presse Médicale*. 1 avr 2012;41(4):393-9.

84. Ganaxolone for treating intractable infantile spasms: a multicenter, open-label, add-on trial. *Epilepsy Research*. 1 déc 2000;42(2-3):133-9.
85. Pan Y, Gerasimov MR, Kvist T, Wellendorph P, Madsen KK, Pera E, et al. (1S, 3S)-3-Amino-4-difluoromethylenyl-1-cyclopentanoic Acid (CPP-115), a Potent  $\gamma$ -Aminobutyric Acid Aminotransferase Inactivator for the Treatment of Cocaine Addiction. 2011. Disponible sur: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm201231w>
86. Ioughlissen L, Benberkane N. Le Syndrome de West. Université Abderrahmane Mira de Bejaia. Faculté de Médecine; 2017.
87. Wong M, Trevathan E. Infantile spasms. *Pediatric Neurology*. 1 févr 2001;24(2):89-98.
88. Chevrie JJ, Aicardi J. Le pronostic psychique des spasmes infantiles traités par l'ACTH ou les corticoïdes: Analyse statistique de 78 cas suivis plus d'un an. *Journal of the Neurological Sciences*. 1 mars 1971;12(3):351-7.
89. Koul R, Chacko A, Cherian E. West syndrome: a university hospital based study from Oman. *Brain and Development*. 1 nov 2001;23(7):586-92.
90. Kellaway P, Hrachovy RA, Frost JD, Zion T. Precise characterization and quantification of infantile spasms. *Ann Neurol*. 1 sept 1979;6(3):214-8.
91. Essouiba A. Syndrome de West « A propos de 32 cas ». Université Cadi Ayyad. Faculté de médecine et de pharmacie. Marrakech; 2010.
92. Wong V. West syndrome – The University of Hong Kong experience (1970–2000). *Brain and Development*. 1 nov 2001;23(7):609-15.
93. Dhahri D, Hadded S, Besbes H, Hammami S, Ghdira L, Ben Meriem C, et al. SFP P-079 – Le syndrome de west : étude de 30 cas. *Archives de Pédiatrie*. 1 mai 2014;21(5, Supplement 1):789.
94. Crowther DL. INFANTILE SPASM: RESPONSE OF « SALAAM SEIZURES » TO HYDROCORTISONE. *Calif Med*. févr 1964;100:97-102.
95. Askalan R, Mackay M, Brian J, Otsubo H, McDermott C, Bryson S, et al. Prospective Preliminary Analysis of the Development of Autism and Epilepsy in Children With Infantile Spasms. *J Child Neurol*. 1 mars 2003;18(3):165-70.

96. Zou L-P, Wang X, Dong C-H, Chen C-H, Zhao W, Zhao R-Y. Three-week combination treatment with ACTH + magnesium sulfate versus ACTH monotherapy for infantile spasms: A 24-week, randomized, open-label, follow-up study in China. *Clinical Therapeutics*. 1 avr 2010;32(4):692-700.
97. Praveen K, Jaya V. Prednisolone – high dose for West syndrome. *Current Medicine Research and Practice*. 1 déc 2015;5(6):285-6.
98. Gulati S, Jain P, Kannan L, Sehgal R, Chakrabarty B. The Clinical Characteristics and Treatment Response in Children with West Syndrome in a Developing Country: A Retrospective Case Record Analysis. *J Child Neurol*. 1 oct 2015;30(11):1440-7.

## Résumé

**Titre :** la prise en charge thérapeutique de syndrome de West par les corticoïdes à propos de 42 cas

Le syndrome de West (SW) est une encéphalopathie épileptique âge dépendante. Caractérisée par une triade faite de spasmes, d'un ralentissement du développement psychomoteur et d'une hypsarythmie. Il peut être symptomatique, cryptogénique ou idiopathique. La corticothérapie est le traitement de référence. L'objectif de cette étude rétrospective descriptive était d'estimer la réponse thérapeutique aux corticoïdes, par l'analyse de 42 dossiers, colligés au service de pédiatrie « A » de l'EHS Tlemcen, durant une période de 9 ans, allant de janvier 2009 jusqu'au décembre 2017. La survenue des premiers spasmes avant la première année dans 97,6% des cas, avec une prédominance masculine. Le type de spasmes le plus fréquent était les spasmes en flexion (85,7%). Le retard psychomoteur a été rapporté chez 61,9%. L'EEG a révélé l'hypsarythmie chez tous les patients (100%). L'imagerie a objectivé une atrophie cortico-sous corticale dans 9,5%, une lésion ischémique dans 2,4% et autres malformation chez 9,5%. Les cas symptomatiques étaient les plus fréquents (47,6%). La corticothérapie orale (HC) était le traitement principal utilisé. La normalisation d'EEG et le contrôle total des spasmes ont été obtenus dans 83,3 %. Notre étude a également retrouvé des facteurs influençant la réponse à la corticothérapie : l'APGAR à la 5<sup>ème</sup> minute, le mode de naissance, l'âge de diagnostic et les étiologies.

**Conclusion:** la prise en charge de SW dans notre pratique est caractérisée par le recours à l'hydrocortisone per os en première intention sur le plan thérapeutique.

**Mots clés:** Syndrome de West, Spasmes infantiles, Hypsarythmie, Retard psychomoteur, Corticothérapie, Glucocorticoïdes.

## Summary

The West syndrome (SW) is an age-dependent epileptic encephalopathy. Characterized by a triad made of spasms, a slowing of psychomotor development and hypsarrhythmia. It can be symptomatic, cryptogenic or idiopathic. Corticotherapy is the standard treatment. The purpose of this retrospective descriptive study is to estimate the therapeutic response to corticosteroids, by analysis of 42 files collected at the EHS Tlemcen pediatric service "A" for a period of 9 years, from January 2009 to December 2017. The occurrence of the first spasms before the first year in 97.6% of cases, with male predominance. The most common type of spasm was flexion spasm (85.7%), and psychomotor retardation was reported in 61.9%. EEG revealed hypsarrhythmia in all patients (100%). Imaging showed cortico-subcortical atrophy in 9.5%, ischemic lesion in 2.4% and other malformation in 9.5%. Symptomatic cases were the most common (47.6%). Oral (HC) was the main treatment used. Normalization of EEG and total control of spasms were obtained in 83.3%. Our study also found factors influencing the response to corticosteroid therapy: APGAR at birth, mode of birth, age of diagnosis and etiologies.

**Conclusion:** The coverage of the SW in our practice is characterized by the appeal to the hydrocortisone on the therapeutic view.

**Key words:** West syndrome, infantile spasms, hypsarrhythmia, psychomotor retardation, Glucocorticoides.

## ملخص

متلازمة ويست هي عبارة عن اعتلال دماغي صرعي شديد متعلقة بالسن، تتميز بالثاوث: تشنجات طفلية، تذبذب التطور النفسي و الحركي و اضطراب النظم المترافع. انواعه ثلاثة: عرضي او مجهول السبب او غير سببي. التداوي بالكورتيكويد يعتبر العلاج الامثل. الهدف من هذه الدراسة الاستيعادية الوصفية هو تقدير استجابة هذا المرض للكورتيكويد من خلال تحليل 42 حالة لمتلازمة ويست تم تشخيصها بمصلحة طب الاطفال قبل السنة الاولى من العمر في (مستشفى الام و الطفل) تلمسان لمدة 9 سنوات من جانفي 2009 الى ديسمبر 2017. سجل حدوث تشنجات 97,6% من الحالات اغلبها من الذكور. و قد كونت التشنجات الانتثائية النوع العرضي الاكثر شيوعا بنسبة 85,7%, انحدار التطور النفسي و الحركي بنسبة 61,9%. و قد اظهر التخطيط الكهربائي للدماغ تواجد اضطراب نظم مترافع نموذجي في 100%. و اظهر تصوير الاعصاب ضمورا قشرياً تحت القشرة بنسبة 9,5%, و اعتلال في الدماغ بسبب نقص الاكسجين بنسبة 2,4%, و تشوهات اخرى بنسبة 9,5%. متلازمة ويست كانت عرضية في اغلب الحالات بنسبة 47,6%. العلاج بالهيدروكورتيزون عن طريق الفم هو العلاج المستعمل من طرف اطباء قسم الاطفال الذي بلغ به التحكم التام في التشنج و التعديل في التخطيط الكهربائي للدماغ نسبة 83,3%. هدفت دراستنا ايضا الى تحديد عوامل تؤثر على الاستجابة للدواء نذكر منها: APGAR عند الدقيقة الخامسة, نوعية الولادة, سن التشخيص و اخيرا المسببات.

خلاصة : معالجة متلازمة ويست في دراستنا تميزت بالجوء الى الهيدروكورتيزون على المستوى العلاجي.

الكلمات المفتاحية : متلازمة ويست, تشنجات الاطفال, فرط اضطراب النظم, تاخر ذهني, غليكوكورتيكويد.